ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Котова

Елена Николаевна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЁННОЙ АТРЕЗИИ ХОАН У ДЕТЕЙ

3.1.3 — Оториноларингология

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Член – корр. РАН, Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Богомильский Михаил Рафаилович

Москва - 2023

Оглавление

Список сокращений ……....……5

ВВЕДЕНИЕ…….…….……...6

Глава 1. Анализ современных представлений о врождённой атрезии хоан у детей. Обзор литературы……...……16

1.1.История изучения проблемы…….……..16

1.2.Эпидемиология……...…….....16

1.3.Теории эмбрионального развития и патогенеза врождённой атрезии хоан…17

1.3.1. Основные теории формирования врождённой атрезии хоан……..17

1.3.2.Молекулярно-генетические механизмы формирования врождённой атрезии хоан…….…….....……18

1.4.Клиническая картина врождённой атрезии хоан……...……...23

1.5.Диагностика врождённой атрезии хоан…….……....29

1.6.Методы лечения врождённой атрезии хоан……..…….....33

1.6.1.Сроки проведения хирургического вмешательства……..….....33

1.6.2.Способы хирургического лечения…….…….....….34

1.6.3. Стентирование как этап хирургического лечения атрезии хоан.....41

1.6.4.Проблема рестенозирования при хирургическом лечении врождённой атрезии хоан у детей……46

Глава 2. Общая характеристика больных и методы обследования 51

2.1. Общая характеристика больных……....……51

2.2. Методы исследования……..…….....57

2.3. Методы лечения пациентов……..……...……..67

2.3.1.Предоперационная подготовка и анестезиологическое обеспечение хирургического лечения врождённой атрезии хоан у детей……...68

2.3.2.Хирургическое лечение контрольной группы пациентов…….72

2.3.3.Хирургическое лечение основной группы пациентов……...…74

2.4. Методы статистической обработки полученных данных……....83

Глава 3. Особенности клинических проявлений врождённой атрезии хоан у обследованных больных…….84

3.1. Клиническая картина и причины поздней диагностики…...……...……84

3.1.1.Клинические проявления двусторонней врождённой атрезии хоан в зависимости от возраста пациента……..……..……86

3.1.2.Клинические проявления односторонней врождённой атрезии хоан в зависимости от возраста пациента……..……..…..91

3.1.3.Дифференциальная диагностика врождённой атрезии хоан…….97

Глава 4. Результаты исследований у обследованных пациентов……..103

4.1. Инструментальные методы диагностики врождённой атрезии хоан у детей……..103

4.1.1.Применение эндоскопического исследования полости носа и носоглотки в диагностике врождённой атрезии хоан у детей……..103

4.1.2.Применение компьютерной томографии полости носа, околоносовых пазух и носоглотки в диагностике врождённой атрезии хоан у детей…….112

4.1.3. Оценка состояния функции дыхания у детей с врождённой атрезией хоан……..124

4.2. Результаты медико – генетическое исследование ……..129

4.2.1.Анализ анамнестических данных…….....129

4.2.2.Сопутствующая врождённая патология у детей с врождённой атрезией хоан……131

4.2.3.Клинико-генеалогическое обследование пациентов с врождённой атрезией хоан…….....……....…...142

4.2.4.Цитогенетическое и молекулярное обследование пациентов с врождённой атрезией хоан…….....……..……....…...142

Глава 5. Особенности полости носа и хоанальной зоны у детей с врождёнными пороками развития глаз……155

Глава 6. Хирургическое лечение врождённой атрезии хоан у обследованных пациентов……...…….164

6.1.Тактика хирургического лечения врождённой атрезии хоан у детей……..164

6.1.1.Хирургическое лечение контрольной группы и анализ его результатов…….....164

6.1.2.Хирургическое лечение основной группы и анализ его результатов……...……172

6.2. Сравнение результатов хирургического лечения основной и контрольной групп у детей с врождённой атрезией хоан……..…..182

ЗАКЛЮЧЕНИЕ...…….……188

ВЫВОДЫ…….214

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….216

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...……219

Список сокращений

SpO2 – насыщение гемоглобина кислородом

ВАХ- врождённая атрезия хоан

ВПР – врожденные пороки развития

ГНСК – гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИАТ – индекс апноэ\гипопноэ

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИД – индекс десатурации

КТ- компьютерная томография

МИТ – модифицированная интубационная трубка

МРТ- магнитно-резонансная томография

ОНП – околоносовые пазухи

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

РДЗ – расширенная дистальная зона

СОАС - синдром обструктивного апноэ сна

СОП – суммарный объемный поток

ССС- сердечно-сосудистая система

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ- электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Общая распространенность врождённых аномалий развития в России в настоящее время относительно невелика и колеблется от 3 до 7%, однако они являются одними из наиболее тяжелых заболеваний детского возраста. У новорождённых детей общая распространенность врождённых пороков развития (ВПР) колеблется в широких пределах – от 11,5:1000 до 32:1000 [2,38], при этом в структуре младенческой смертности ВПР занимают второе место и являются одной из ведущих причин инвалидности детства [5,11,38].

Среди ВПР верхних дыхательных путей атрезия хоан относится к наиболее редким состояниям и возникает в результате нарушения эмбриогенеза полости носа на его ранних стадиях. Врождённая атрезия хоан (ВАХ) представляет собой одностороннее или двустороннее образование костной или перепончатой перегородки между носом и глоткой с полным закрытием или резким сужением одной или обеих половин носа [58,67].

В настоящее время, согласно данным отечественной и зарубежной литературы, на 5000-8000 новорожденных приходится один случай ВАХ [23,164,166,204]. Однако приведенные статистические данные могут быть недостаточно полными, так как односторонняя атрезия хоан может остаться вне внимания врача-отоларинголога. Кроме того, ВАХ не включена в круг подлежащих обязательному учету аномалий [14].

Ввиду редкости патологии, имеющиеся в литературе данные, носят преимущественно казуистический характер, наиболее полно эта проблема в отечественной литературе отражена в трудах Щербатова И.И. (1953,1973), Козлова М.Я. (1981), Шантурова А.Г. и Носули Е.В. (1986,1989,1993), Юнусова А.С. с соавторами (2000,2005,2014-2017), Ушаковой Н.И.(2000), Шевцова В.В. (2008), Свистушкина В.М. с соавторами (2011,2012). В зарубежной литературе в публикациях H. Ovens (1951), D.W.Morgan (1990), A.S. Hengerer (2008), H. Kim

(2012), J.R. Newman (2013), H. Rodríguez (2014). Поскольку распространенность ВАХ невелика, основная часть исследований базируется на небольшом числе наблюдений, не позволяющем получить достоверные данные, которые демонстрировали бы возможные преимущества и недостатки любой хирургической техники, специфичной для пациентов с ВАХ [95].

Несмотря на редкую встречаемость, ВАХ является наиболее частым показанием к проведению оперативного вмешательства среди пороков развития носа и околоносовых пазух у детей. Это связано с тем, что основным её проявлением является нарушение носового дыхания, которое при двустороннем поражении проявляется при рождении тяжелой асфиксией, требующей, как правило, экстренной помощи. Неправильная оценка клинических проявлений, задержка реанимационных и лечебных мероприятий, направленных на восстановление дыхания, могут привести к тяжелым нарушениям, и даже гибели доношенного новорожденного, так как дети с момента рождения не приспособлены к дыханию через рот [58].

Несмотря на выраженные клинические проявления при двустороннем поражении и достижения современной оториноларингологии, в литературе по-прежнему встречаются описания случаев поздней диагностики ВАХ [234,245]. В то же время односторонняя атрезия в ряде случаев может не иметь типичных проявлений, что также может стать причиной несвоевременной диагностики, приводя к изменению других ЛОР-органов, в том числе к формированию рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, деформации лицевого скелета. Своевременное проведение операции по формированию хоан в ранние сроки является одним из необходимых условий для правильного психофизического развития ребенка и профилактики сопутствующих и сочетанных заболеваний ЛОР-органов у детей [44].

Следует отметить, что недостаточно изучены и вопросы патогенеза с анализом внешних и внутренних тератогенных факторов, а также генетические аспекты данной патологии. Учитывая возможность сочетания ВАХ с другими

пороками развития, в том числе в виде синдромальной патологии, существует необходимость анализа спектра возможных сопутствующих пороков с целью их своевременного выявления и предупреждения возможных осложнений со стороны внутренних органов и систем организма во время операции и в послеоперационном периоде.

Ранее решение проблем диагностики и лечения ВАХ ограничивалось техническими возможностями. Развитие генетики, анестезиологии, появление и усовершенствование компьютерной томографии и эндоскопической техники явилось огромным и перспективным достижением медицины. Хирургическое восстановление с использованием трансназальной эндоскопической техники обеспечивает отличную визуализацию задних отделов полости носа и в настоящее время стало процедурой выбора как в качестве безопасной, так и эффективной манипуляции, вытесняя транспалатинный доступ [165,194,195,247].

В то же время следует отметить, что открытым остается вопрос о сроках проведения операции, особенно при односторонней локализации процесса [187,243]. Ряд оториноларингологов считает целесообразным проведение хирургической коррекции детям сразу после выявления патологии, есть сторонники проведения оперативного вмешательства в возрасте от 5 до 9 месяцев, когда ещё не возникли деформации лицевого скелета, нёба, нет патологии со стороны околоносовых пазух и среднего уха [36,51,189,216], другие авторы, напротив, возражают против ранних сроков операций, полагая проведение их в первые 2 года жизни ребёнка малообоснованным, с учётом недостаточно широкого отверстия в носоглотке и тяжести общего состояния ребенка за счет общей морфофункциональной незрелости, и нередко наличия других аномалий развития [100,168,216,242].

Несмотря на прогресс в различных хирургических методах лечения ВАХ, после проведенного оперативного лечения по-прежнему высока частота развития рестенозирования: от 13,4 до 52 % по данным разных авторов [76,187,236,259]. Одними из наиболее спорных вопросов в лечении ВАХ с целью предотвращения

рестеноза выступают использование хоанального стентирования и местное применение цитостатической терапии. Так, дискутируются сроки ношения протекторов: от нескольких дней до 16 недель [197,211,281,218]. В некоторых случаях целесообразность использования протектора после проведения оперативного вмешательства подвергается сомнению [218,233,234]. При этом есть сообщения об успешности применения бесстентового метода лечения пациентов с врождённой атрезией хоан, но эти данные в основном базируются на единичных наблюдениях или малых группах [1,91].

Недостаточно данных о причинах, влияющих на рестенозирование, возникающее после успешно проведенного оперативного вмешательства. Поэтому некоторые исследования были направлены на изучение прогностических факторов рестеноза, однако в настоящее время приводимые в литературе данные противоречивы [100,165,236,256]. По данным разных авторов интраоперационная терапия митомицином при хоанотомии снижает риск образования грануляций и рестеноза [94,165,203], однако недостаточно доказательств о его отсроченном эффекте, что ограничивает широкое внедрение этого цитостатика в повседневную практику [242].

Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности избранной темы научного исследования по разработке адекватных способов диагностики и лечения детей с ВАХ у детей.

Цель исследования: оптимизация диагностики, повышение эффективности хирургического лечения и профилактики рестенозирования при врождённой атрезии хоан у детей.

Для осуществления поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи исследования:**

1. Выявить особенности клинического течения различных видов врождённой атрезии хоан у детей.

2. Оценить возможности эндоскопии в диагностике атрезий полости носа и хоан у детей.

3. Изучить особенности анатомии полости носа и носоглотки у детей с различными вариантами атрезий, используя данные компьютерной томографии.

4. Провести медико-генетическое исследование у детей с врождённой атрезией хоан для выявления синдромальной патологии.

5. Оценить состояние хоанальной области у детей с врождёнными аномалиями развития глаз.

6. Разработать хирургический метод лечения врождённой атрезии хоан и оценить его эффективность по сравнению с традиционным методом хоанотомии.

7. Выявить причины развития повторных стенозов полости носа и хоанальной области после хоанотомии у детей.

8. Разработать способы профилактики рестенозирования у детей после хирургической коррекции врождённых атрезий полости носа и хоан.

9. Разработать эффективный лечебно-диагностический алгоритм врождённых атрезий хоан у детей.

Научная новизна исследований.

- Впервые на большом клиническом материале на основании детального анализа клинического течения различных форм врождённой атрезии хоан у детей конкретизированы особенности их клинических проявлений, доказана их зависимость от возраста пациента.

- Впервые у детей с врождённой атрезией хоан на основании данных эндоскопии и компьютерной томографии представлены 5 вариантов анатомического строения сошника, что впервые позволило персонифицировать хирургическое вмешательство.

- Впервые доказана необходимость мультидисциплинарного подхода к обследованию пациентов с врождённой атрезией хоан с приоритетной диагностической ролью эндоскопии, компьютерной томографии и медико-генетического консультирования.

- Впервые доказана ведущая роль в развитии послеоперационного рестеноза у детей с врождённой атрезии хоан гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аспирационного синдрома и кратковременности послеоперационного стентирования.

- Разработан и внедрен в практику собственный вариант протектора, отличающийся надежной фиксацией и эффективностью при лечении врождённой атрезии хоан у детей (патент на изобретение № RU 2738169 C1).

В целом анализ результатов исследования позволил выявить не только прогностические критерии рестеноза, но и разработать методы его профилактики: трансназальную персонализированную эндоскопическую хоанотомию с эпифарингоскопическим контролем и со стентированием протектором с расширенной дистальной зоной - у детей грудного и преддошкольного возраста - или без стентирования - у детей старшей возрастной группы - в сочетании с применением геля карбоксиметилцеллюлозы.

Разработан алгоритм обследования детей с длительным нарушением носового дыхания с подозрением на врождённую атрезию хоан; алгоритм эффективного лечения врождённых атрезий хоан у детей с учётом вида атрезии и возраста пациента.

Практическая значимость работы. Внедрение результатов исследования в практику отоларингологов, педиатров и других специалистов позволит осуществить своевременную диагностику атрезии хоан, повысить эффективность хирургического лечения заболевания, надежно восстановить просвет хоан с обеспечением свободного носового дыхания, предотвратить развитие

рецидивирующих и хронических гнойных заболеваний ЛОР-органов и бронхолегочной системы у детей с врождённой атрезией хоан.

Проведение компьютерной томографии носа, околоносовых пазух и носоглотки детям с врождённой атрезией хоан позволит оценить особенности строения задних отделов полости носа и носоглотки и выбрать индивидуальный метод хирургического лечения и послеоперационного ведения конкретного пациента с этой патологией, а применение эпифарингоскопического контроля, оригинального протектора с расширенной дистальной зоной и геля кабоксиметилцеллюлозы обеспечит значительное снижение частоты рестенозирования и повысит эффективность реабилитации детей с врождённой атрезией хоан.

Данные об особенностях фенотипических проявлений синдромальной патологии при врождённой атрезии хоан, в том числе CHARGE синдрома, позволят планировать предоперационное обследование, подготовку пациентов к хоанотомии и последующую их реабилитацию.

Полученные данные об особенностях строения хоанальной зоны у детей с врождёнными аномалиями органа зрения являются обоснованием для включения метода эндоскопии полости носа и носоглотки в необходимый спектр обследования пациентов с врождёнными аномалиями развития глаз с целью своевременной выявления врождённых пороков полости носа у детей.

Внедрение разработанных методов диагностики и лечения в практику здравоохранения повысит эффективность лечения и реабилитации детей с врождённой атрезией хоан и может использоваться оториноларингологами, педиатрами и другими специалистами в стационарных и амбулаторных условиях.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IX и XIII Всероссийском конгрессе Российского Общества ринологов (г. Казань, 2011; г. Сочи, 2019); XVIII, XIX и XX Съезде отоларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2011; г. Казань, 2016; Москва, 2021); I, III и XI Петербургском Форуме

оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2012, 2014, 2022); XVII съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2013); XI, XIII и XIV Научно-практической конференции «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии» (г. Москва, 2013, 2015, 2016); научно-образовательной школе ДЗ Московской области «Патология носа. Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний и повреждений носа и околоносовых пазух у детей и взрослых» (г. Москва, 2015); научно-практической конференции оториноларингологов Центрального Федерального округа Российской Федерации «Актуальное а оториноларингологии» (Москва, 2017, 2019), научно-образовательной школе «Актуальные вопросы в детской оториноларингологии» 1-го образовательного курса «Актуальные вопросы физиологии и патологии ЛОР-органов у детей раннего возраста и школьников младших классов» (Москва, 2017); заседании Московского научно-практического общества оториноларингологов (Москва, 2017, 2019); V Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва, 2017), курсе инновационной детской эндоскопической ринофаринголаринготохирургии с диссекцией (с международным участием). КИНДЭР 3.0 (Москва, 2020, 2021, 2022); XVII и XVIII Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность» (Москва, 2019, 2020); Итоговой научно-практической конференция ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА (Москва, 2021, 2022); 5 Европейском конгрессе оториноларингологии и хирургии головы и шеи (г. Брюссель, 2019), пленуме правлений научно-практических обществ оториноларингологов и педиатров Московской области по вопросам оказания скорой медицинской помощи детям с врождёнными, острыми и осложнениями хронических заболеваний Лор-органов «Патология носа. Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний и повреждений носа и околоносовых пазух у детей и взрослых» (Москва, 2021); XXI Российском Конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2022).

Апробация работы состоялась на заседании совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников ЛОР-отделения и консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» 27 августа 2020 года, протокол № 174/189.

Публикации. По теме диссертации опубликована 51 работа, из них 20 в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение (№ 2738169).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ЛОР-отделения ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделения оториноларингологии и поликлиники № 1 ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России им. Ю.М. Лопухина; ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, в учебный процесс кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Компьютерная томография и эндоскопическое исследование полости носа, околоносовых пазух и носоглотки, а также медико-генетическое исследование с мультидисциплинарным подходом являются наиболее информативным диагностическим комплексом в обследовании детей с врождённой атрезией хоан.

2. Оценка анатомии задних отделов полости носа и носоглотки с помощью компьютерной томографии и эндоскопии позволяет выявить вариант порока развития и персонифицировать хирургическое лечение врождённой атрезии хоан у детей.

3. Выполнение персонифицированной эндоскопической трансназальной хоанотомии с интраоперационной рино- и эпифарингоскопической визуализацией в сочетании с применением оригинального протектора и геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы позволяет добиться стойкого положительного клинического эффекта.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ВРОЖДЁННОЙ АТРЕЗИИ ХОАН У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. История изучения проблемы.

Врождённая атрезия хоан (ВАХ) впервые была выявлена Roederer в 1755 году [127], более детально данную аномалию описал при вскрытии в 1829 году Otto [48]. Первая успешная операция по устранению двусторонней атрезии хоан у 7-летнего мальчика была проведена в 1851 году Emmert [122].

В отечественной литературе проблема ВАХ наиболее полно освещена в работах Козлова М.Я., Шантурова А.Г., Носули Е.В., Щербатова И.И., Юнусова А.С., Шевцова В.В., Ушаковой Н.И., Сайдулаевой А.И., Свистушкина В.М. с соавторами [26,44-47,64-67]. Максимальное количество опубликованных случаев составило 58 пациентов за 20-ти летний период наблюдения [47]. Другие малочисленные описания данной патологии носят в основном казуистический характер или описание серии случаев [32, 40, 41, 56].

В зарубежной литературе за последние десятилетия A.S. Hengerer (2008), H. Kim (2012), J.R. Newman (2013), H. Rodríguez (2014), H.M. Eladl (2016), M.O. Tomoum (2018) опубликовали данные, основанные на ретроспективном анализе хирургического лечения детей с ВАХ [147,165,189,211,236]. Максимальное число наблюдений, найденных в доступной нам литературе – 112 случаев за 18 лет [116].

В 2019 году впервые была проведена попытка выработки консенсусного соглашения в отношении диагностики и лечения ВАХ у детей. Подготовленный по результатам тестирования группы ринохирургов доклад подтвердил актуальность вопросов диагностики и лечения ВАХ у детей, и отразил существующие на сегодняшний момент проблемы и противоречия [186].

1.2. Эпидемиология

В России распространенность врождённых пороков в целом насчитывает от 3 до 7% популяции и составляет у новорожденных от 11, 5:1000 до 32:1000 [2]. Но

несмотря на относительно невысокую встречаемость ВПР, они являются одной из ведущих причин детской инвалидности и занимают в структуре младенческой смертности второе место [5,11,38]. По данным отечественной и зарубежной литературы в настоящее время встречаемость ВАХ составляет 1:5000-8000 новорожденных [164,166,204], однако ВАХ не включена в круг аномалий, подлежащих обязательному учету [14].

1.3. Теории эмбрионального развития и патогенеза врождённой атрезии хоан.

1.3.1. Основные теории формирования врождённой атрезии хоан

Сложный процесс развития головы и лица помогает объяснить высокую частоту черепно-лицевых аномалий, которые составляют более 30% всех врождённых дефектов [169]. Такие челюстно-лицевые пороки развития как расщелины были хорошо изучены вплоть до их молекулярной этиологии и клеточного патогенеза. В отличие от орофациальных расщелин, этиология и патогенез как изолированной, так и синдромальной хоанальной атрезии, при которой происходит нарушение формирования сообщения между полостью носа и носоглоткой с полным закрытием или резким сужением одной или обеих половин носа, в значительной степени недостаточно изучены.

К общепризнанным теориям эмбрионального развития ВАХ относятся: персистенция буккофарингеальной (орофарингеальной) мембраны из передней кишки; аномальная персистенция или расположение мезодермы с образованием спаек в хоанальной области; неправильное направление миграции клеток нервного гребня [147].

Самая признаваемая теория возникновения порока - недостаточность разрыва или сохранение носонёбной мембраны Хоштетера в период между шестой и двенадцатой неделями гестации [6,52,210]. Однако, по мнению Kurosaka H. существует мало прямых доказательств, подтверждающих эти биологические механизмы, в том числе из-за отсутствия соответствующих биологических моделей

для изучения ВАХ [169], что может быть частично связано с несвоевременным выявлением данной аномалии у представителей разных видов, поскольку фенотипические проявления не видны при внешнем осмотре. Известны даже у человека случаи диагностики ВАХ во взрослом возрасте [234,245].

Несиндромальная хоанальная атрезия обычно носит спорадический характер и, вероятно, многофакторно детерминирована [132]. Семейные повторения данной аномалии свидетельствуют как об аутосомно-доминантном, так и об аутосомно-рецессивном способах наследования [132,181,198]. О наследственном характере данной патологии говорят случаи сочетания ВАХ с другими ВПР, которые возникали у нескольких членов семьи, что можно объяснить наличием плейотропного гена [89]. По данным Feero, W.G., Guttmacher A.E. ассоциированные пороки развития отмечаются у 49% пациентов с ВАХ [123].

1.3.2. Молекулярно-генетические механизмы формирования врождённой атрезии хоан.

Существует по меньшей мере 49 синдромальных патологий человека, в которых ВАХ является характерным фенотипическим признаком [169]. Можно предположить, что такая клиническая картина коррелирует с определенными клеточными или эволюционными механизмами. Аберрантное развитие клеток краниального нервного гребня было предложено Hengerer et al. в качестве одного из клеточных механизмов, лежащих в основе патогенеза атрезии хоан [147]. Поэтому вполне логично ожидать, что и другие синдромы, отнесенные к категории нейрокристопатий (аномалии развития, связанные с нарушением миграции, дифференцировки и межклеточных взаимодействий клеток нервного гребня), также будут проявляться нарушением в соединении полости носа с глоткой.

К группе нейрокристопатий относится CHARGE синдром, который наиболее часто встречается среди всех генетических синдромов, ассоциированных с ВАХ (по данным разных авторов от 7 до 60% случаев) [144,173].

CHARGE синдром — это синдром множественных врождённых аномалии с высокой вариабельностью, полный фенотипический спектр которого был определен только после выявления причинного гена в 2004 году.

Первые пациенты с синдромом, позднее названным CHARGE (OMIM 214800), были описаны в 1961 году [73,112]. В 1979 году два независимых клинициста Hall W.J. и Hittner H.M. сообщили, что колобома, атрезия хоан и врождённые пороки сердца наблюдались у нескольких пациентов [143,149]. Поэтому синдром также называют синдромом Холла-Хиттнера [137].

В 1981 году Pagon R.A. дополнила историю наблюдений информацией о двадцати одном пациенте с атрезией хоан и/или колобомой радужки, обследованных на наличие характерных патологий. Было предложено назвать данное сочетание аномалий CHARGE ассоциацией [193], в данном акрониме были сформулированы первые «большие» диагностические критерии:

C-coloboma of the eye - колобома радужки, сосудистой оболочки или сетчатки,

H-heart disease - врождённый порок сердца,

A - atresia choanae – атрезия хоан,

R-retarded growth and retarded development and/or CNS anomalies - задержка роста и развития и\или аномалии ЦНС,

G-genital hypoplasia - гипоплазия гениталий,

E-ear anomalies/deafness - аномалии развития ушной раковины и/или глухота.

Blake K.D. с соавторами в 1998 году в своей статье привели данные о встречаемости CHARGE ассоциации в популяции, она составила 1:10000 новорождённых. По данным исследования, проведённого в рамках Canadian Pediatric Surveillance Programme в 2001-2004 годах, наибольшая встречаемость составила 1:8500 новорожденных [169]. В качестве причины возникновения

большинства изучаемых в данном контексте аномалий авторы указали нарушение эмбриогенеза в период с 35 по 38 дни гестации [171]. Также группа исследователей предложила свой вариант диагностических критериев, на основе которых было выдвинуто предложение выделить CHARGE ассоциацию в синдром при условии выявления единой причины для всех указанных аномалий. Критерии Blake K.D. были немного скорректированы научным сообществом и в последний раз обновлены в 2009 году [172].

В 2004 Verloes A. предложил термин «CHARGE синдром» несмотря на то, что причина на момент публикации не была установлена. Verloes A. предложил свой вариант диагностических критериев, разграничив большие критерии по трем эмбриональным зонам. К большим критериям были отнесены: колобома радужки с микроофтальмией или без нее, ВАХ, гипоплазия лабиринта. В качестве малых критериев рассматривались: ромбэнцефалические поражения (нарушения стволовых структур, дисфункции VII и XII пар черепных нервов, сенсоневральная тугоухость), гипоталамо-гипофизарные нарушения (гонадотропный гипогонадизм и дефицит гонадотропина), аномалии среднего и наружного уха, мальформации органов средостения (сердца, пищевода), задержка умственного развития [244]. Кроме этого, Verloes A. описал возможность наличия стертых или неполных, а также атипичных форм CHARGE синдрома. Общей чертой обоих наборов критериев является то, что для диагностики синдрома CHARGE должна присутствовать либо колобома, либо ВАХ (которая иногда может быть заменена расщелиной неба).

В том же 2004 году, Vissers L.E. с соавторами обнаружили генетическую причину возникновения CHARGE синдрома: было доказано, что за возникновение аномалий отвечает ген ДНК-связанной хромодоменной хеликазы 7 (CHD7). CHD7 состоит из 38 экзонов и располагается на коротком плече восьмой хромосомы [246]. Как утверждают авторы, в большинстве случаев мутации в гене происходят de novo [171,258].

В настоящее время синдром CHARGE может быть диагностирован с помощью молекулярно-генетического теста. Ген CHD7 кодирует белок CHD7 длиной 2997 аминокислот [246,253], который может образовывать комплексы с различными белками, необходимыми для миграции клеток нервного гребня [78], что согласуется с предположениями о том, что многие врождённые дефекты, наблюдаемые при синдроме CHARGE, могут быть связаны с нервным гребнем [225]. Четкой корреляции между генотипом и фенотипом не существует, но похоже, что миссенс-мутации связаны с более мягким фенотипом [74,156,240,250,258]. Анализ CHD7 выявляет мутации более чем у 90% пациентов, удовлетворяющих клиническим критериям синдрома CHARGE [152]. Отсутствие выявления мутаций у оставшихся 5–10% пациентов свидетельствует о генетической гетерогенности. Фенокопии CHARGE синдрома могут быть вызваны воздействием тератогена или хромосомными аберрациями [172].

J. E. H. Bergman et al. (2011) на основании оценки клинических данных 280 пациентов с положительным результатом молекулярно-генетического теста на CHD7 и сравнения с фенотипическими проявлениями у пациентов с ранее выявленным синдромом CHARGE, но с неизвестным статусом CHD7, а также на основании исследования группы с мягким фенотипическим спектром мутаций CHD7 пришли к выводу, что синдром CHARGE - это прежде всего клинический диагноз. Авторы утверждают, что у пациентов с мутацией CHD7 почти всегда присутствуют четыре признака: аномалии наружного уха, дисфункция черепного нерва, гипоплазия лабиринта и задержка психомоторного развития. Характерная аномалия наружного уха представляет собой треугольную или чашеобразную раковину и встречается более чем у 90% пациентов с мутацией CHD7. Вторая особенность, дисфункция черепного нерва, присутствует у более чем 95% пациентов. Третий признак - аномалия Мандини, не всегда оценивается, но при исследовании он обнаруживается у более чем 90% пациентов [84].

В итоге в настоящее время выделяют основные (большие) и дополнительные (малые) критерии для клинической диагностики CHARGE

синдрома. К большим критериям относятся: колобома, ВАХ, аномалии наружного уха, дисфункция черепных нервов. К малым критериям относятся: расщепление губы и/или мягкого нёба, гипогонадотропный гипогонадизм или аносмия, врождённый порок сердца или трахеопищеводный свищ, задержка умственного развития, задержка роста и физического развития, родственник с одним большим или двумя малыми критериями [84]. Наличие 3 больших или 2 больших и 1 малого критерия является обоснованием постановки клинического диагноза CHARGE синдрома и направлением пациента к генетику для проведения молекулярно-генетического анализа на мутацию CHD7. При выявлении 2 больших или 1 большого и 1 малого критерия в качестве дополнительной диагностики рекомендуется проведение КТ височных костей и, при выявлении аномалии развития лабиринта, также устанавливается клинический диагноз, а пациент направляется к генетику для проведения молекулярно-генетического анализа на мутацию CHD7. В случае отсутствия аномалии внутреннего уха по данным КТ височных костей рекомендуется консультация генетика с целью исключения иной синдромальной патологии. Таким образом, синдром CHARGE - чрезвычайно вариабельный клинический синдром. Анализ CHD7 может быть полезен в диагностическом процессе, но фенотип нельзя предсказать по генотипу.

Итак, CHARGE синдром характеризуется различными краниофациальными дефектами [152,153]. Большинство из этих фенотипов, как в настоящее время стало известно, связаны с дефектами развития клеток нервного гребня черепа [75,88,221].

Описаны и другие синдромы, проявляющиеся краниосиностозом и хоанальной атрезией [93,169]. Аналогично принципу формирования краниосиностозов, существует и другие синдромы, включающие ВАХ и ускоренное формирование костной ткани лицевого отдела черепа (краниодиафизарная дисплазия, синдром Маршалла-Смита, синдром Маршалла, синдром Рейна) [139,180].

Хорошо известно, что многие ВПР имеют многофакторное происхождение, соответственно они возникают в результате совокупности генетических и

экологических факторов (тератогенов). Когортные и тематические контрольные исследования выявили определенные **факторы окружающей среды** как факторы риска, включая алкоголь, курение и чрезмерное потребление витамина А [107]. Kancherla V. в когортном исследовании показал, что курение во время беременности является фактором риска развития изолированной атрезии хоан [159]. В нескольких сообщениях описаны случаи возникновения ВАХ у детей от матерей, которые пренатально применяли антитиреоидные препараты [80,108,109]. Однако Barbero P. высказал мнение, что частота аномалий у детей, подвергшихся антенатальному воздействию метимазола (0,03%), не выше, чем в общей популяции, и атрезия хоан может быть связана с материнским гипертиреозом, а не с лечением [80]. В совокупности эти результаты иллюстрируют важность факторов окружающей среды в патогенезе данной аномалии и указывают на то, что дальнейшее изучение влияния окружающей среды на патогенез ВАХ должно быть в центре внимания.

1.4. Клиническая картина врождённой атрезии хоан

Анатомическая классификация ВАХ обычно приводится в литературе в следующем соотношении: костная атрезия в 90%, мембранозная - в 10% случаев [30,163]. Эти данные взяты авторами из обзора J.S. Fraser, который, опубликовав в 1910 году в Британском медицинском журнале анализ данных литературы о 115 случаях этой патологии, добавил к ним свои собственные наблюдения и впервые предложил классифицировать ВАХ [129]. В 1996 году Brown O.E. с соавторами проанализировали вышеуказанные данные и сделали вывод об их ошибочности ввиду отсутствия доступа у Fraser к современным методам диагностики атрезии хоан, таким как компьютерная томография и эндоскопия. Авторы, рассмотрев 47 компьютерных томограмм в литературе и 16 из собственного клинического архива, выявили в 29% - костную атрезию, в 71% - смешанную и отсутствие мембранозной атрезии, и предложили на их взгляд новую классификацию хоанальной атрезии, включающую костную и смешанную формы [165].

Однако еще в 1966 году И.И. Щербатов классифицировал атрезии хоан на односторонние, двусторонние; полные и частичные; по строению ткани — на костные, перепончатые и смешанные; по периоду возникновения — на врождённые и приобретённые [58,63].

При смешанной форме костная часть окклюзирующей пластинки располагается в виде кольца по периферии хоан, в костной части могут обнаруживаться островки хряща [32]. Обычно, толщина мембраны на всем протяжении неравномерна: её центральная часть тоньше, чем по периферии.

Учитывая данные Brown O.E. (1996) и собственные наблюдения, ряд авторов склоняются к тому, что не существует исключительно мембранозных форм атрезии [147]. Однако Zawawi F. (2018) приводит клиническое наблюдение мембранозной ВАХ [256]. Hengerer A.S. с соавторами отмечает наличие частичной или полной костной пластинки в зоне атрезии в 91,8 % своих наблюдений [147]. Кроме того, в некоторых публикациях вместо термина «неполная атрезия хоан» используется термин хоанальный стеноз [99,169].

Односторонняя ВАХ обычно преобладает над двусторонней (в соотношении 2:1). Большее число наблюдений из специализированных центров располагает данными о более высокой встречаемости двусторонних ВАХ, чем в популяции в целом [164,236],

Недавнее исследование показало, что односторонняя атрезия хоан и стеноз хоан чаще встречаются у лиц с изолированными проявлениями, тогда как двусторонняя ВАХ чаще встречается у лиц со специфическими ассоциированными пороками развития, включая генетические синдромы [93]. По данным Hengerer A., основанным на наблюдении 73 пациентов за 30-летний период, соотношение односторонней атрезии к двусторонней составляет 1,6:1 и соотношение левосторонней к правосторонней атрезии - 1,15:1 [147].

В большинстве наблюдений в структуре заболеваемости ВАХ преобладают лица женского пола в соотношении 2:1 [164,231], однако есть данные о соотношении полов 1:1 [144].

На клинические проявления ВАХ, несомненно, влияет тот факт, что около половины этих пациентов имеют сопутствующие аномалии развития или синдромальную патологию [130].

Ramsden J.D. отмечает, что проявление атрезии хоан зависит от трех факторов: является ли обструкция односторонней, двусторонней или связана с другими черепно-лицевыми аномалиями [204]. Морфологическая структура, степень заращения хоан, локализация стенозирующего процесса, одно- или двустороннее поражение, возраст ребёнка определяют клиническую картину данной аномалии [58,170].

Наиболее тяжело протекает двусторонняя ВАХ, проявляющаяся при рождении тяжелой асфиксией. При задержке реанимационных и лечебных мероприятий соматически здоровые доношенные новорожденные могут погибнуть, поскольку они с момента рождения не приспособлены к дыханию через рот. Если акушерка своевременно откроет рот ребенку с данной патологией, с первого же вдоха у него может наладиться постоянное ротовое дыхание [81]. В норме формирование ротового типа дыхания возможно не ранее чем через 4 – 6 недель после рождения. Более чем у 50% новорожденных отмечается десатурация при назальной обструкции [54,57,134,215]. Как отмечает Keller J.L., анатомически язык новорождённых по всей длине соприкасается с твердым и мягким небом, а надгортанник может достигать мягкого неба, вызывая затруднения ротового дыхания [164]. Такая особенность позволяет осуществлять одновременное дыхание при кормлении только к моменту адаптации ребенка к ротовому дыханию. Поэтому при рождении и в первые дни жизни ребенка с двусторонним поражением хоан основным клиническим проявлением аномалии является инспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианозом кожи и слизистых оболочек, двигательным беспокойством ребёнка [44]. Таким образом, носовая

обструкция у новорожденных с двусторонней атрезией хоан может привести к серьезным последствиям, включая дыхательную недостаточность и нарушение роста и развития.

При формировании ротового дыхания дыхательная обструкция у этих детей носит циклический характер. Как описывает Шевцов В.В., при засыпании у ребенка постепенно закрывается рот, развивается стридорозное дыхание, усиливается инспираторная одышка и цианоз кожных покровов. Ребенок просыпается, начинает плакать, явления дыхательной недостаточности купируются, состояние ребенка улучшается, он успокаивается до того момента, когда вновь закроет рот, после чего цикл повторяется [63]. Ramsden J.D. такой тип дыхания называл «парадоксальным цианозом»: младенцы розовеют при плаче, поскольку начинают дышать через рот, а цианоз максимально наблюдается во сне [204].

Отсутствие носового дыхания у грудных детей проявляется быстрой утомляемостью при кормлении с частыми остановками, поперхиванием, срыгиванием, что побуждает родителей раньше обращаться к врачу, а иногда требует проведения реанимационных мероприятий. По мнению Чистяковой В.Р., повторяющиеся приступы стенотического дыхания с поперхиванием и аспирацией молока при кормлении могут имитировать клиническую картину врождённого трахеопищеводного свища [58].

С возрастом ведущими становятся симптомы со стороны полости носа, а проявления дыхательной недостаточности уходят на второй план. Шевцов В.В. отмечает, что в анамнезе у таких детей нет указаний на когда-либо имевшееся улучшение или ухудшение носового дыхания, эффективность применения деконгестантов [63].

В дальнейшем характерны отставание в динамике массы тела и росте, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника и областей вокруг глаз, акроцианоз, постоянные слизисто-гнойные выделения из носа, мацерация

кожи преддверия носа, повышенная возбудимость или наоборот вялость ребенка. Присоединение вирусной или бактериальной инфекции приводит к развитию рецидивирующего катарального или гнойного ринита, этмоидита, среднего отита [58].

Даже при односторонней атрезии хоан анатомическое строение полости носа претерпевает патологические изменения. У ребенка раннего возраста на стороне хоанальной атрезии слизистая оболочка полости носа сухая, бледно-синюшного цвета, носовые раковины небольшие. Как указывает ряд авторов, на фоне постоянного носового отделяемого слизистая оболочка носовых раковин приобретает синюшно-застойный цвет в связи с затруднением лимфо- и кровотока [55,56,59]. Носовая перегородка постепенно отклоняется от срединной плоскости в сторону атрезии. На стороне поражения постоянные выделения, вытекая самостоятельно, приводят к экзематозному раздражению кожи преддверия носа и носогубной области. При этом отсутствует отсмаркивание через пораженную половину носа. Голос меняется по типу закрытой гнусавости, отмечаются нарушения обоняния и вкусовых ощущений на стороне поражения. Отек слизистой оболочки полости носа, постоянный воспалительный процесс и одностороннее нарушение аэрации околоносовых пазух в итоге приводят к развитию в них воспаления [130].

По данным ряда авторов при полной ВАХ практически у всех детей раннего возраста наблюдаются повторные риниты, рецидивирующий средний отит, гнойный дакриоцистит, острый этмоидит. У большинства детей старшей возрастной группы выявляются хронические синуситы, хронические средние отиты, хронический тонзиллит, тонзилло- и отомикозы. Нарушение дренажной функции полости носа поддерживает развившийся воспалительный процесс [12,13,18,54].

Шантуров А.Г., Носуля Е.В. отметили, что односторонние ВАХ длительное время могут оставаться нераспознанными в связи с отсутствием ярких симптомов и неправильной их интерпретацией, существенно отражаясь на состоянии ребенка

[61]. При неполной одно- или двусторонней ВАХ за счет компенсации носового дыхания через здоровую половину носа не происходит развития респираторного дистресс-синдрома в периоде новорожденности; такие пациенты не нуждаются в интенсивной терапии. Однако отмечаются шумное затруднённое дыхание, особенно во время сна и при физической нагрузке, попёрхивание при кормлении, иногда срыгивание. Со временем ведущими становятся симптомы воспалительных изменений со стороны полости носа, околоносовых пазух, слезоотводящих путей, глотки и нижних дыхательных путей, прогрессирующяя деформация лица за счет дисплазии пораженной стороны. Все предпринимаемые попытки лечения гнойного ринита не эффективны. Голос не изменяется, возможно некоторое нарушение обоняния и вкусовых ощущений [6,63].

Ряд авторов описывают деформацию лицевого скелета у детей старшего возраста: седловидный вариант формы носа с плоской и широкой переносицей, приплюснутым кончиком носа; изменение окружности орбит; гипертелоризм; сглаженность носогубных складок, неправильный рост верхних резцов; выступающая вперед верхняя челюсть; заметное выступание скуловых отростков; высокое готическое нёбо на стороне атрезии и его асимметрия при одностороннем поражении. При односторонней ВАХ указывают на выраженную асимметрию лица и преддверия носа за счет дисплазии полости носа на стороне поражения; короткий язычок нередко бывает сращен с задней стенкой глотки; выявляется симптом отставания мягкого нёба при фонации на стороне атрезии. Как и в младшей возрастной группе у детей старшего возраста за счет постоянных выделений кожа преддверия носа и носогубной области мацерирована, экзематозно изменена; характерна гипо- и аносмия. При риноскопии слизистая оболочка полости носа бледно-синюшная, задние концы носовых раковин недоразвиты, передние-гипертрофированы; скопление тягучей слизи на дне полости носа. Неправильный цикл носового дыхания сопровождается нарушением речевого развития: голос приобретает характер закрытой гнусавости [6,58].

По данным Kubba H. и Samadi D.S. симптомы односторонней атрезии проявляются не при рождении, а обычно через 5-24 месяцев [167,218]. В литературе имеется немало случаев описания диагностики односторонних и неполных атрезий у взрослых в силу ряда объективных и субъективных причин [158,287,224,245], в том числе ввиду неспецифичности клинической картины: некоторое затруднение носового дыхания и выделение слизи, умеренная гипертрофия носовых раковин на стороне поражения, смещение перегородки носа в сторону атрезии [63]. Такие симптомы иногда неправильно интерпретируются и по данным Ramsden J.D. являются основанием для осуществления неадекватных хирургических вмешательств и манипуляций (аденотомия, конхотомия, септопластика, пункция верхнечелюстных пазух) [204].

1.5. Диагностика врождённой атрезии хоан

По данным отечественной и зарубежной литературы к методам диагностики ВАХ, доступным оториноларингологу на амбулаторном этапе, относят: осмотр наружного носа и его преддверия, передняя и задняя риноскопия, оценка степени нарушения носового дыхания, пальцевое исследование носоглотки и области хоан, катетеризация носовых ходов, контрастирование слизистой полости носа с последующим осмотром задней стенки глотки и контролем появления красителя; рентгенологическое исследование с контрастированием [6,13,44,54,60,170,208].

Контрастирование слизистой полости носа позволяет определить прохождение красящих веществ из полости носа в носоглотку и ротоглотку и включает в себя закапывание поочередно в обе половины носа водного раствора бриллиантового зелёного или 1% метиленового синего или 1-2% раствора Протаргола или Колларгола с последующим осмотром задней стенки глотки, по которой должен стекать краситель при свободном просвете хоан. При этом учитывают количество препарата и скорость его поступления через хоаны в ротоглотку. При проведении катетеризации и зондирования полости носа и области хоан применяются гибкие пластиковые катетеры, металлические ушные зонды с намотанным на конце ватным тампоном, пуговчатые зонды: при зондировании

обнаруживают препятствие различной плотности, частично или полностью закрывающие просвет хоан [26,170,208].

Возможность получения ложной информации как при контрастировании, так и при катетеризации полости носа отмечают многие авторы [60,62,163].

В докладе Международной педиатрической группы (IPOG) (2019), основанном на тестировании 28 ринохирургов из 8 стран, основными методами диагностики ВАХ на современном этапе названы эндоскопия полости носа и носоглотки и компьютерная томография полости носа, ОНП и носоглотки [186]. Эти исследования играют решающую роль в определении способа хирургической коррекции и планирования хода операции [151,163,229].

Эндоскопическое исследование проводят с использованием ригидной или фиброволоконной техники по общепринятой методике. По данным Kwong K.M. эндоскопия позволяет визуально оценить состояние слизистой оболочки полости носа, носоглотки, области хоан; выявить наличие таких образований, как аденоидные вегетации, полипозные разрастания, опухоли, синехии и другое [170].

По данным ряда авторов КТ (в том числе трёхмерная) с прицельным выведением носоглотки, хоан и других отделов полости носа и черепа предоставляет неоценимую информацию, поскольку позволяет не только диагностировать атрезию, но и уточнить структуру ткани, ее положение, толщину и дать полную анатомическую оценку [47,54,55,81]. Llorente J.L. обратил внимание, что предпочтительно проводить исследование после аспирации содержимого из полости носа и введения деконгестантов, для лучшей визуализации патологической зоны и дифференциации мембранозной части атрезии [178]. Ramsden J.D. указывает, что КТ при ВАХ обычно выявляет сужение полости носа в задних отделах с медиальным изгибом и утолщением боковой стенки полости носа на уровне переднего края крыловидных пластинок и расширением задней части сошника с мембранозным соединением в центре или без него [204].

T.L. Slovis, сравнивая томографии пациентов с правильным строением данной области и с наличием атрезии хоан, вывел два параметра, которые помогают оценить патологическую анатомию полости носа при аномалии развития. Они включают в себя размер воздушного пространства и ширину сошника. Размер хоан в норме - это расстояние от латеральной стенки носовой полости до сошника. Средние размеры воздушного пространства хоан у новорожденных находятся в пределах 0,67 см, до достижения 20-летнего возраста ежегодно увеличиваются на 0,027 см. Ширина сошника в норме составляет в среднем 0,23 см у детей в возрасте до 8 лет и постепенно достигает к 20 годам 0,28 см. При костной форме атрезии размер воздушного пространства хоаны из-за наслоения костных структур не определяется, а при мембранозной форме атрезии он составляет около 1\3 нормального размера. Ширина сошника при костной форме атрезии составляет примерно 0,6 см, а при мембранозной форме — 0,3 см [229].

C.Y. Hsu с соавторами, наряду с чёткой детализацией топографической анатомии задних отделов полости носа, выявлением искривления перегородки носа и расширения сошника, а также сопутствующей патологии ЛОР-органов, обращали внимание на возможность дифференциальной диагностики костной и мембранозной форм атрезии хоан [151].

По данным Ginat D. использование КТ позволяет исключить и другую патологию, с которой может быть связана носовая обструкция у новорожденного и детей раннего возраста: мозговая грыжа, дермоидная киста и другие кисты носоглотки, стеноз грушевидного отверстия, гематома, тератома, рабдомиосаркома, травматические повреждения полости носа, искривление носовой перегородки и др.[133]. Так, Brown O.E. указывал на необходимость чёткой оценки всей области основания черепа при проведении КТ-исследования у больных с врождённой аномалией развития носа, в том числе при атрезии хоан [93].

ВАХ, как и другие ВПР относят в группу мультифакториальных признаков, обусловленных взаимодействием генетических и средовых факторов [33]. По мнению Мутовина Г.Р. диагностика наследственной патологии представляет

определенные трудности, связанные, в первую очередь, с многообразием нозологических форм наследственных болезней, каждая из которых характеризуется полиморфизмом клинических проявлений нередко с полисистемностью поражения. Поэтому особое значение в диагностике имеет медико-генетическое обследование с применением клинико-генеалогического метода и составлением родословной, с проведением цитогенетического исследования у детей и их родителей с анализом кариотипа, учётом хромосомных аберраций, результатов аналитических биохимических исследований и компьютерных дифференциально-диагностических программ по генетике с целью выявления скрытых дефектов развития и функциональных отклонений, что имеет существенное значение для предупреждения возможных осложнений во время операции и в послеоперационном периоде [33].

Н.И. Ушакова провела медико-генетическое обследование детей с ВАХ и выявила генетические синдромы у 17,2% пациентов. В большинстве случаев (37,9%) имелась сочетанная врождённая патология с одновременным поражением органов и систем, так называемая CHARGE-ассоциация. Автор установила влияние внешних и внутренних тератогенных факторов на эмбриональное развитие плода и формирование эмбриопатий, в том числе и ВАХ [54].

Завершение проекта "Геном человека" в 2003 году и выявление причинных мутаций ряда ВПР и наследственных синдромов открыло перед генетиками огромные возможности для оценки концепций полигенных и многофакторных причин врождённых пороков развития и их диагностики [123,128]. Стало возможным проведение молекулярно-генетической диагностики. Примером может служить метод секвенирования – определение нуклеотидной последовательности ДНК. Для некоторых генов, имеющих небольшие размеры, этот метод применяется как основной метод сканирования мутаций. Так, наиболее часто ассоциированный с врождённой атрезией хоан CHARGE синдром в настоящее время может быть диагностирован с помощью молекулярно-генетического теста для выявления мутации гена CHD7 [84,172,174,201].

1.6. Методы лечения врождённой атрезии хоан

Лечение ВАХ только хирургическое, основной целью которого является максимальное обеспечение свободной проходимости дыхательных путей в возможно более ранний период жизни ребенка, в том числе при двусторонней полной атрезии хоан непосредственно после рождения [58]. В то же время имеются большие разногласия, касающиеся сроков операции и способов хирургической коррекции.

1.6.1.Сроки проведения хирургического вмешательства

В случаях, когда состояние угрожает жизни ребёнка, хирургическое вмешательство рекомендуют проводить незамедлительно [91]. Вопрос о сроках операции, особенно при односторонней локализации процесса, остается открытым. Ряд оториноларингологов считает целесообразным проведение хирургической коррекции детям в возрасте от 5 до 9 месяцев, пока не возникли деформации лицевого скелета, нёба, патология со стороны околоносовых пазух и среднего уха [189,216]. Другие рекомендуют проводить лечение сразу после установления окончательного диагноза [54]. Есть мнение, что хирургическое вмешательство может быть безопасно выполнено у новорожденного даже при односторонней атрезии [138].

Так Finkelhor, проведя анализ историй болезней 16 детей с ВАХ, ассоциированной с CHARGE синдромом, обнаружил высокую предрасположенность пациентов к неустойчивому дыханию через естественные пути и склонность к задержке развития лёгочной и ССС. Автор пришёл к выводу, что более раннее устранение ВАХ и нормализация анатомии и функции назофарингеальной области, как и всех верхних дыхательных путей, положительно сказывается на оздоровлении ребёнка. Кроме того, при наличии условий, препятствующих проведению раннего оперативного вмешательства, автор рекомендует до момента улучшения соматического состояния ребёнка выполнить превентивную трахеотомию [125].

Другие, напротив, возражают против ранних операций, полагая проведение их в первые 2 года жизни ребёнка малообоснованным с учётом недостаточно широкого отверстия в носоглотке и тяжести общего состояния ребенка за счет общей морфофункциональной незрелости и нередко наличия других аномалий развития. Поскольку основным показанием к операции является дыхательная недостаточность и сложности кормления, то Kumar S. с соавторами высказали мнение, что дыхательная и пищеварительная функция новорожденных и грудных детей с ВАХ может поддерживаться с помощью орогастрального зонда и\или орофарингеального воздуховода и операция может быть проведена отсрочено в плановом порядке – нет необходимости в проведении экстренного вмешательства даже при двустороннем процессе [168].

Сторонники отсроченной хирургии предполагают более высокую частоту рестеноза при операции в раннем возрасте, так как созданная неохоана не будет увеличиваться по мере роста ребенка, что приведёт к относительному сужению с течением времени [99,176,189,235]. Однако проведенный системный обзор и мета-анализ, вопреки ранее высказанным предположениям, показал, что частота первичной неудачи хирургического лечения у пациентов с двусторонней ВАХ, включая рестеноз, была значительно выше у пациентов, перенесших отсроченную [187].

Большинство ринохирургов являются сторонниками раннего восстановления просвета хоан и носового дыхания, даже если отсутствует угроза жизни [36,50]. Основным аргументом в пользу такого подхода является тот факт, что потенциальная возможность задержки операции приведет к стойкому ротовому дыханию с последующим воздействием на рост лицевого скелета [90].

1.6.2. Способы хирургического лечения

Также нет единого мнения о способе хирургического вмешательства, предполагающего удобный доступ к области атрезии и предупреждение рецидива заболевания [77,99,170].

Первая операция по устранению двусторонней атрезии хоан у 7-летнего мальчика была проведена в 1851 году Emmert, который применил троакар для прокола пластинки слепым трансназальным методом [122]. Эта техника при мембранозной форме атрезии по витальным показаниям в роддоме младенцу имела место до недавнего времени. Троакар проводили по дну полости носа и перфорировали мембрану в области хоаны. Если для этой цели использовали зажим Кохера, то после образования просвета в хоане зажим раскрывали в разных плоскостях для полной ликвидации мембраны. Полную костную атрезию устраняли долотом [58]. Слепая трансназальная пункция троакаром в настоящее время перестала быть методом выбора. Его преимущество в быстроте и доступности, но при этом возможны такие осложнения, как истечение спинно-мозговой жидкости, менингит, травматические повреждения структур передней и средней черепных ямок, вещества головного мозга, приводящих к летальному исходу [126,196].

В современной ринохирургии существует 4 основных хирургических подхода к области хоан: эндоназальный, транспалатинный, транссептальный с предварительной резекцией носовой перегородки и трансмаксиллярный (трансантральный) [158,195]. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, а также показания и противопоказания в зависимости от возраста, типа врождённой атрезии хоан и общего состояния пациента. Одним из важных условий успешности проводимого хирургического вмешательства, учитывая анатомическое расположение хоанальной зоны, остается создание хорошей интраоперационной видимости.

Впервые транспалатинный доступ был предложен L. Ruddy (1945). Как правило, чрезнёбный (транспалатинный) метод хирургической коррекции ВАХ используют при невозможности применения эндоназального подхода ввиду узости носовых ходов, искривления перегородки носа, врождённых аномалий или рубцово-обструктивных процессов. Позже методика L. Ruddy была модифицирована H. Owens [192,251]: производят доходящий до кости

полукруглый разрез слизистой оболочки твердого неба, начиная от второго маляра, отступя на 1 см от резцового отверстия. Лоскут с крупными сосудами и мышцами мягкого нёба отсепаровывается с периостом до заднего края твердого нёба. Нёбную кость удаляют на стороне атрезии щипцами Гайека, затем выкусывают щипцами края атрезии; затем переходят к заднему краю сошника. Из слизистой оболочки противоположной стороны выкраивают лоскут с основанием вверху, который поворачивают в сторону устраненной атрезии, покрывая поверхность созданной вновь хоаны. Слизисто-периостальный лоскут помещают на прежнее место и фиксируют. Зарубежные авторы, применяя вышеизложенную методику, рекомендовали использовать боры, а также с целью сохранения стойкого просвета, созданной хоаны в течение 4-6 недель оставлять в полости носа термопластические дилатационные трубки, причем в первые 2 недели не давать возможности ребенку дышать через эти трубки [251].

Транспалатинный доступ позволял достигнуть хорошего обзора для операции, но травматичность способа ограничивала число его сторонников [119]. По данным A. Freng нарушение развития и роста зубов, чрезмерное травмирование развивающихся костных структур лицевого черепа, а также задержка роста неба наблюдается у 52% пациентов, оперированных в раннем возрасте транспалатинным доступом [130]. Операции при таком подходе сопровождаются значительным кровотечением, в послеоперационном периоде длительное время сохраняется болевой синдром, затруднено заживление раны в области твёрдого нёба, высокий риск развития свищей нёба и дисфункции мышц мягкого неба, нередко развивается плохо поддающийся лечению стоматит [126,147,196]. С улучшением технических возможностей трансназального эндоскопического подхода количество транспалатинных операций сократилось, что также видно в опубликованных в настоящее время сериях наблюдений [94,209].

Трансмаксиллярный доступ применяют при необходимости вскрытия верхнечелюстной пазухи при наличии её гнойного, полипозно-гнойного воспаления или кисты, либо в связи с патологической внутриносовой анатомией и

черепно-лицевыми аномалиями [196]. После вскрытия гайморовой пазухи наружным доступом через латеральную стенку носовой полости подходят к месту заращения хоан, его устраняют долотом. Из-за возможного повреждения зачатков зубов у новорождённых и детей грудного возраста этот метод не применяют. Существуют опасность ранения крылонёбного узла [60] и риск ранения крупных сосудов, когда появляется необходимость в перевязке внутренней челюстной артерии.

C. Thaller, H.K. Kawamoto (1988); V.P. Krespi (1990) успешно устраняли ВАХ транссептальным методом после резекции заднего отдела перегородки носа [166,188]. Положительными сторонами такого доступа является широкий подход к полости носа и хоанам. Транссептальный доступ технически сложен и не всегда возможно его применение в зависимости от анатомии хоанальной области, чаще он используется при односторонних атрезиях хоан. Транссептальная хирургическая техника проводится уже много лет [143], помимо использования хирургических микроскопов в настоящее время пропагандируется эндоскопическая операция [254]. Она включает в себя следующие шаги: отслойка слизистой с полным туннелированием носовой перегородки до визуализации пластинки атрезии, с последующим ее устранением и формированием лоскута для покрытия костных краев неохоаны.

Юнусов А.С., Рыбалкин С.В. (патент РФ на изобретение № 2177750 от 27.12.2000 г.) предложили свою модификацию транссептального доступа для формирования хоан в детском возрасте [66]. Способ заключается в том, что после гидросепаровки мукоперихондрия перегородки носа производят его Z – образный разрез со стороны атрезии, далее в ходе операции проводят подслизистую мобилизацию в нижней точке фиксации и пассивную редрессацию задних отделов сошника в противоположную сторону от атрезии хоан. Такой приём увеличивает анатомический костный размер формируемой хоаны. В последующем на 2-3-й неделе в неё вводят протектор-дилататор, что предупреждает рецидив заболевания. Способ является щадящим по отношению к слизистой оболочке полости носа,

снижает риск рецидивов атрезии хоан, позволяет одномоментно реставрировать носовую перегородку и устранять рубцовый процесс полости носа [44,67].

Более анатомичен трансназальный подход, однако, до появления эндоскопии малые размеры полости носа и кровотечение вынуждали оперировать практически вслепую. W. Pirsig, приводя обзор 100 случаев хоанопластик, дает сравнимые по эффективности результаты трансназального и транспалатинного доступов – 80 и 84%, соответственно [200].

В последние годы все шире используется эндоназальный микрохирургический метод устранения атрезии хоан с использованием эндоскопической техники [170]. Таким образом, наиболее распространённый доступ хирургического лечения — эндоназальный, предложенный еще Emmert в 1853 г. [121] используется и по настоящее время, но в различных модификациях и усовершенствован с учетом новых технологий.

Еще в начале прошлого века, применяя трансназальный способ хоанотомии, Eicken и Katz рекомендовали одномоментно проводить резекцию заднего края сошника [114,161]. При полной односторонней атрезии хоаны у взрослых M. Bainfilde предложил делать разрез слизистой оболочки перегородки носа в ее переднем отделе, продолжая по дну носа до латеральной стенки, смещая нижнюю носовую раковину кверху. При этом слизистую оболочку и периост отсепаровывали от дна носа и перегородки до атрезии. Участок костной атрезии, прикрытый со стороны глотки слизистой оболочкой, снимали долотом и отделяли от нее. После этого делали крестообразный разрез через этот участок слизистой оболочки глотки, защищая заднюю стенку пальцем, введенным в носоглотку. Слизистую оболочку укладывали на место и звездообразным разрезом рассекали ее на месте атрезии со стороны носа под защитой пальца. Через разрез вводили резиновую трубку [54]. Аналогично, используя для формирования отверстия в кости зубной бор, проводил хоанотомию Ersner [94]. Щербатов И.И. использовал хоанотом, долото и костную ложку под контролем пальца, введенного в носоглотку, затем вводил катетеры, которые, начиная с 12-го дня меняли через

день, а с 20-25 дня удалял на 2-3 суток в течение месяца. М.Я. Козлов и соавт. (1981) применяли так называемое эндоназальное тоннелирование, считая этот способ наиболее щадящим [27].

Первые работы о хирургическом лечении ВАХ с применением трансназальной техники с использованием эндоскопии появились в 1980-90е годы [200]. По данным ряда авторов в 90-х годах первую эндоскопическую коррекцию ВАХ выполнил Stankiewicz [178,238]. Большинство ринохирургов предпочитают трансназальный эндоскопический подход к атрезии уже более 20 лет [195].

Как отмечают многие авторы, хирургическое восстановление с использованием трансназальной эндоскопической техники обеспечивает отличную визуализацию задних отделов полости носа и в настоящее время стало процедурой выбора как безопасной, так и эффективной, вытесняя транспалатинный доступ [165,194,195,247]. Эндоскопический трансназальный доступ является безопасным, эффективным и легко применяемым методом [115]. Внедрены методики баллонной дилатации хоаны у новорождённых [209], использование расширителей Хегара [227].

Растущий диапазон доступных инструментов позволяет хирургам делать все более точными разрезы в слизистой оболочке и резекцию костей [82,103,111,194]. Эти авторы утверждают, что использование эндоскопа дает представление о задних отделах полости носа выше, чем при микроскопии, что приведет к лучшим результатам. Тем не менее, проведенный сравнительный анализ эндоскопической и микроскопической трансназальной техники не показал существенных различий в хирургических исходах [165,211].

Основные сложности при эндоскопическом подходе возникают тогда, когда полость носа небольшая, есть выраженное сужение при патологической анатомии носа [117]. В этих случаях эндоскопическая хирургия может представлять собой проблему даже для самых опытных эндоскопистов. Легче применять этот метод у пациентов старшего возраста [194,196].

За время использования трансназального эндоскопического подхода к атрезии были описаны различные методы, которые условно можно разделить на 3 хирургические стратегии:

1. Трансназальная пункция и расширение полученного отверстия медиально и латерально. В этой технике сначала проводят трансназальную пункцию атретичной пластины с помощью уретральных зондов, затем с помощью более крупных зондов отверстие дилатируют. Далее производят резекцию костной пластинки в области атрезии и дорсальной части сошника, при этом необходимо удалить не более трети костной перегородки, чтобы не разрушать зоны роста на носовой перегородке [147]. Более детальную информацию о ходе вмешательства и повышение безопасности данного метода дает применение эндоскопии носоглотки с угловой оптикой 70° [41].

2. Формирование бокового слизистого лоскута с последующей перфорацией пластики в зоне атрезии. Операция начинается с отслойки и формирования одного латерального лоскута слизистой оболочки с последующей визуализацией части костной пластинки атрезии. Затем, как и в предыдущем методе, также перфорируется атретичная пластинка, а затем производится резекция задней трети костной перегородки. После чего слизистый лоскут укладывают, покрывая обнаженные костные области [154].

3. Формирование окна в заднем отделе носовой перегородки с резекцией сошника с последующей резекцией пластинки атрезии. Сначала перфорируют перегородку в области сошника под эндоскопическим контролем, а затем постепенно резицируют ее до открытия хоанального отверстия. С точки зрения авторов, этот метод имеет то преимущество, что хирургические инструменты и эндоскоп могут использоваться одновременно в обеих главных полостях носа на ранней стадии [118].

Обычно при эндоназальном подходе используются жесткие эндоскопы 0°диаметром 2,7 мм и 4,0 мм. Помимо ринохирургических инструментов, часто для

резекции предлагаются также отохирургические инструменты. В последние годы также доступны боры и шейверные системы, специально разработанные для применения в этой технике.

El-Ahl M.A. с соавторами было доказано, что почти полное удаление сошника не влияет на рост лицевого скелета [117]. Ряд авторов придают большое значение формированию слизистых лоскутов при оперативном вмешательстве [178,230,238], другие авторы не считают это обязательным условием успеха операции [117]. В некоторых случаях применяют технику интраоперационной и послеоперационной дилатации сформированного хоанального отверстия, в том числе в сочетании со стентированием [189,209]. При этом у детей раннего возраста обычно выполняют перфорацию пластинки в области атрезии с последующим использованием расширителей и установкой стента [140], а у детей более старшего возраста возможно выполнение разрезов слизистой оболочки с формированием различных лоскутов, о чем сообщают многие авторы [64,97,182], в ряде случаев для фиксации лоскутов используют фибриновый клей [91,241].

Ряд авторов указывают на преимущества использования лазера при хоанотомии: меньшее кровотечение и ограниченное повреждение соседних тканей, возможность применения для удаления грануляционной ткани в послеоперационном периоде [37,63,102,211]. Однако все вышеуказанные публикации относятся преимущественно к 1990-м годам, в настоящее время лазер в основном используют при ревизионных процедурах, когда удаляется грануляции или рубцовая кольцевидная мембрана [131,236,239].

1.6.3. Стентирование как этап хирургического лечения атрезии хоан

Традиционно считается, что независимо от метода хирургического вмешательства всем детям после операции с целью реэпителизации неохоаны, предотвращения повторного заращения хоан и формирования стойкой хоаностомы во вновь сформированные отверстия необходимо вводить разного вида протекторы

или стенты, и в настоящее время многие хирурги являются приверженцами этой методики [115,191,247].

Стент представляет собой трубку из эластичного материала: резина, полиэтилен, тефлон, силикон, термопластические (интубационные) трубки Portex [44,54,160,199]. Внутренний край стента должен выступать в носоглотку лишь на несколько миллиметров, чтобы не травмировать окружающие мягкие ткани, а наружный диаметр протектора должен строго соответствовать просвету сформированного заднего носового отверстия и не оказывать давления на стенки полости носа. Д.И. Тарасов считал одной из причин рецидива заболевания применение дилататоров, не соответствующих форме и величине, вновь созданной хоаны и предложил использовать сложенную вдвое резиновую трубку с отверстием, вырезанным в месте изгиба. Для длительной непрерывной дилатации хоан был разработан способ самобужирования [51]. С помощью проведенных через обе половины носа катетеров данный протектор устанавливали в обе хоаны и половины полости носа так, чтобы вырезанное отверстие фиксировалось на уровне сошника и было обращено к задней стенке глотки, а сохранённая передняя часть трубки в области окна огибала сошник, выполняя роль самобужирования. Длинные нити, выведенные наружу вместе с катетерами, отсекали и связывали между собою на значительном расстоянии от носа. Через 1,5 недели после операции дренажные трубки поочерёдно выводили из каждой половины носа, подтягивая за нить; такие манипуляции осуществляли один раз в 5-7 дней. Дилататор находился в полости носа в течение 3-3,5 месяцев после хирургического вмешательства.

Другая разновидность дилатационного протектора была предложена А.Г. Шантуровым и Е.В. Носулей [60,62]. Протектор имел соответствующую длину и был заведомо шире вновь созданного отверстия. Дилататор разрезали вдоль его стенки и перед введением в полость носа сворачивали рулончиком, что позволяло атравматично его устанавливать непосредственно в хоану после операции. За счет упругих свойств стенки протектора оказывали равномерное давление на структуры полости носа и хорошо фиксировались в просвете вновь созданного отверстия,

внутренний конец протектора должен был выступать за пределы хоаны не более, чем на 3-4 мм, при этом форма и размеры носоглотки не влияли на эффект дилатации и не затрудняли носовое дыхание. Важным критерием эпителизации краёв хоанального отверстия и определения сроков удаления трубок являлась хорошая подвижность протекторов, определяемая при пробной тракции (срок ношения дилататора не превышал 2,5 месяца).

Многие хирурги в качестве протектора для предотвращения рубцового заращения хоан у детей используют интубационные трубки, которые выбирают по диаметру сформированного отверстия и моделируют их по длине. Устройство представляет собой термопластическую трубку, которую закрепляют при помощи шелковой нити, обвязанной вокруг головы ребенка [18,25,44,66]. Данное устройство устанавливают на срок не менее 2,5 месяцев, что позволяет окончательно сформировать просвет хоан после устранения атрезии. Недостаток этого протектора состоит в том, что нити, которые обвязывают вокруг головы ребенка для фиксации стента, создают постоянное трение о кожу и даже прорезают крылья носа, что способствует воспалению и деформации крыльев носа, кроме того данная фиксация не является прочной: нити часто перетираются или рвутся, что нередко приводит к выпадению протектора или случайному его удалению в бытовых условиях.

Rodríguez, H., Cuestas, G., & Passali, D. в качестве протектора использовали силиконовые зонды Фоли или – при двусторонней атрезии – фенестрированный U-образный стент, фиксируемый за счет оливообразного расширения в области преддверия носа, срок ношения стентов (1-12 недель) зависел от типа атрезии и анатомии хоанальной области, дольше – при костных формах [210]. Подобной конструкции U-образные протекторы, модифицированные из интубационных трубок, с различными способами фиксации использовались и другими хирургами, в том числе и при односторонней атрезии [63,209].

Так в ЛОР-клинике МОНИКИ было разработано устройство (стент) для предотвращения рубцового заращения восстановленного просвета хоан у детей при

двусторонней атрезии (патент на изобретение РФ № 2213585 от 10.10.2003 г.) [63]. Устройство состоит из термопластической трубки наружным диаметром 5 мм и внутренним диаметром 3 мм с исходной длиной 20 см. Перед установлением в хоану в центральной части срезается часть трубки длиной в три раза превышающей её диаметр, оставляя высоту стенки равным 1/3 окружности. Затем производится изгиб в середине среза, после чего к концам трубки фиксируется проводник (прочная нить) с помощью которого устройство вводится через рот в просвет хоан до касания сошника. На выведенные из носа концы надеваются кольца-фиксаторы и проводятся до преддверия носа, после чего свободные концы протектора обрезают, отступая 1-1,5 мм от фиксирующих колец. Кольца-фиксаторы длиной 5 мм представляют собой отрезок силиконовой трубки с внутренним диаметром на 0,5 мм меньше наружного диаметра устройства. Такая конструкция позволяет прочно фиксировать устройство в заданном положении. Косо срезанная стенка устройства в области сошника позволяет не нарушать функцию слуховых труб, избежать осложнений в виде евстахеита и среднего отита, а также образований грануляций на задней стенке носоглотки. Устройство оставляется в просвете хоан на 3 – 3,5 месяца, в ряде случаев через 1,5 месяца производится смена протектора на стент большего диаметра. Однако данный протектор и аналогичные U-образные протекторы могут быть использованы только при двусторонней атрезии хоан, при одностороннем процессе применение данного протектора малообоснованно, поскольку часть протектора будет проходить через здоровую половину носа. Кроме того, извлечение стента происходит под контролем оптики в условиях общей анестезии.

Также были предложены стенты другой конструкции зарубежными авторами. Al-Qahtani A.S.M. предложил устройство для лечения атрезии хоан и профилактики стеноза после хоанотомии у детей, которое включает две трубки, располагающиеся параллельно друг другу. Каждая трубка изготовлена из пластичного материала, одобренного для использования у людей. В обеих трубках имеется металлическая вставка, встроенная внутрь его стенки (армированные

трубки). С одного конца трубки соединены пластмассовой полосой, а на другом конце между трубками имеется подвижная перемычка. Механизм таков, что трубки проходят через полость носа и сформированные хоанальные отверстия ребенка, пластиковая полоска стента располагается позади заднего края сошника, разделяющего носовые проходы, а пластмассовая перемычка, путем ее передвижения относительно концов трубок, оказывается рядом с колумеллой носа [71].

Еще одно изобретение представляет собой две изогнутые полые трубки, соединенные гибкой поперечной перемычкой. Они фиксируются в нужном положении за счет 2 тонких направляющих, которые проводят через нос и выводят через хоаны в ротовую полость. Стент таким образом из ротовой полости через хоаны проходит в передние отделы носа. Дальнейшие движения стента невозможны за счет поперечной трубки, которая распологается в области носовой перегородки. Стент удерживается на месте за счет регулируемого крепежного механизма: клипса прикрепляется к другой клипсе и к кончикам стента конической формы. Излишки трубок обрезают. Протектор удаляют без использования общего наркоза путем отрезания нити в одной из длинных трубок ниже уровня, на котором закреплена нить [213].

Для фиксации протектора в полости носа применяются: транссептальный шов, шов к крылу носа, фиксация шовным материалом краев стента между собой в области колумеллы или вокруг головы пациента и другие [63,160,209].

Дискутируются сроки ношения протекторов: от нескольких дней до 16 недель [211,233]. Некоторые авторы рекомендуют использовать протекторы длительно – не менее 3-4-х недель [207,218], и даже - до трёх-четырех месяцев после хирургического вмешательства, дожидаясь полного наступления эпителизации раневых поверхностей [21,54,131], в то время как другие рекомендуют использовать стенты краткосрочно – менее 1 недели [197,242]. По мнению Zanetta A. использование стента из мягкого материала в течение короткого времени снижает вероятность образования грануляционной ткани и риск

послеоперационной инфекции, и, тем самым, уменьшая вероятность хоанального рестеноза [257]. В большинстве случаев средний период ношения протектора составляет 1 месяц, т.е. сроки ношения определяются эмпирически и зависят от типа атрезии – дольше при двусторонних и костных процессах [211,233].

В некоторых случаях использование протектора после проведения оперативного вмешательства подвергается сомнению [1,170,233].

1.6.4. Проблема рестенозирования при хирургическом лечении врождённой атрезии хоан у детей

В послеоперационном периоде просвет сформированных хоан может быть сужен или быть полностью облитерирован из-за образования грануляционно-рубцовой мембраны. Приводимые в литературе сведения о частоте рецидивов врождённой атрезии хоан противоречивы: от 13,4% до 50%, по данным разных авторов (16% — по W. Pirsing; 14,3% — по H. Angerhuber и H. Stammberser; 13,4% — по G.D. Josephson и соавт.; 29,1% — по R. Saetti; 23,8% — по M.L. Schwartz и L. Savetsky; 42% - Eladi; 24,8 % - S. Murray; 50% - Llorente [72,116,142,187]. После хоанотомии, произведённой по срочным показаниям в период новорожденности, отмечена наибольшая частота рестенозирования хоан – 25-52% [58,72,116].

Хотелось бы отметить, что приводимая разная частота рестенозов связана еще и с разным пониманием самого термина «рестеноз»: только сужение и полная облитерация хоаны или любые грануляционные процессы и синехии в полости носа в послеоперационном периоде независимо от просвета неохоаны. По этой же причине сильно варьируют данные о потребности в послеооперационной ревизии – от 10,2 до 89% [102,194,243].

Некоторые авторы определяют «ревизию» - как любую процедуру, проведенную под общей анестезией после операции, включая удаление протектора, другие - только как хирургическую процедуру с дополнительным удалением тканей (грануляций) [243]. Так, Rodríguez, H. с соавторами сообщают, что у 71,4% их пациентов была необходима хотя бы одна дополнительная

процедура под общей анестезией после первой операции. Такой высокий процент они связывают с длительным периодом наблюдения пациентов, более высокой долей двусторонних случаев и удалением стента под общей анестезией у ряда пациентов [211].

Немногочисленные исследования направлены на изучение прогностических факторов рестеноза после хирургического вмешательства. Опубликованные данные дают противоречивые представления о предикторах рецидива, чаще основанные на единичных наблюдениях. Как было указано, ВАХ чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, однако влияние пола на хирургические исходы широко не изучалось. В доступной литературе только L. S. Xie с соавторами провели оценку данного фактора как возможного предиктора рестеноза и исключили его влияние на результат лечения [256]. Эти же авторы исключили влияние формы атрезии (одно- или двусторонний процесс) и возраста пациента, однако Teissier N. с соавторами одним из предикторов рестеноза называют именно ранний возраст пациента (период новорожденности) [236].

Имеются противоречивые сообщения о том, влияют ли сопутствующие врождённые аномалии на хирургические исходы [110,131,236]. Так, Newman J.R с соавторами указывает, что при костной форме атрезии хоан и наличии сопутствующих пороков развития рестеноз возникает чаще [189,256]. При этом Teissier N. с соавторами указывают, что сопутствующие пороки развития не являются предиктором рестеноза [236].

По данным Newman J.R. с соавторами частота рестенозирования после первичной эндоскопической операции по поводу врождённой атрезии хоан не зависела от использования Митомицина или стентирования [189].

Целесообразность стентирования остается спорной [234]. Успешность хирургического лечения двусторонней атрезии хоан по данным различных исследований, в том числе с применением метаанализа, сходна в группах пациентов с применением стентирования и без него [117,131,233]. Другие

систематические обзоры также не смогли продемонстрировать разницу в частоте ревизий между пациентами со стентированием и без этой процедуры [97,213]. Таким образом, в настоящее время нет данных о том, что стентирование является одним из прогностических факторов рестенозирования.

Многие исследователи предлагают использовать стентирование при лечении врождённой атрезии хоан только у новорожденных и грудных детей, именно во избежание опасных для жизни осложнений и быстро развивающегося рестеноза в виду малых размеров формируемых хоанальных отверстий [156,252]. Использование стентов может приводить к повреждению слизистой оболочки, носовой перегородки и колумеллы, что связано с давлением, приводит к грануляциям и рубцеванию, инфицированию и нарушению оттока [211]. Именно эти аргументы приводят противники стентирования, однако, данные метаанализа, включившего 238 случаев врождённой атрезии хоан, указывают на отсутствие статистически достоверного различия в частоте послеоперационных рестенозов и осложнений у пациентов со стентированием и без него, при этом авторы считают, что при выборе метода должен быть учтен субъективный дискомфорт [111].

Некоторые авторы сообщают об успешности применения бесстентового метода лечения пациентов с врождённой атрезией хоан, но эти данные в основном базируются на единичных наблюдениях или малых группах [1,91,220].

Местное применение лекарственных средств потенциально может улучшить результат операции за счет либо ускорения эпителизации, либо профилактики рубцевания. В этом отношении привлекает к себе внимание **митомицин -** антибиотик цитостатического действия, обладающий способностью ингибировать пролиферацию фибробластов и образование грануляционной ткани [194,204]. По данным разных авторов адъювантная местная интраоперационная терапия митомицином при хоанотомии снижает риск образования грануляций и рестеноза [94,165,203]. Однако недостаточно доказательств о его отсроченном эффекте, что ограничивает внедрение препарата в повседневную практику [165]. Также недавно описано успешное применение у 3 пациентов стентов, выделяющих

синтетический кортикостероид - мометазона фуроат - с целью предотвратить постхирургический стеноз при хоанотомии [79,184].

Понятия послеоперационного лечения, как и предоперационной подготовки не имеют единства, но, по существу, преследуют одну цель: сохранение просвета неохоаны и поддержание процессов репарации слизистой оболочки. В качестве послеоперационного ведения пациентов с протекторами рекомендуются орошения физиологическим раствором, аспирация выделений по мере необходимости; в раннем послеоперационном периоде - антибиотики и анальгетики по необходимости [211].

При ведении пациентов без стента после удаления тампонады также рекомендуют орошение полости носа 0,9% раствором натрия хлорида, при необходимости осторожная аспирация содержимого из полости носа, в ряде случаев рекомендуется нанесение маслянистой кортикостероидной эмульсии на слизистую, а начиная с 10-го дня - использование топических кортикостероидов в виде назального спрея. Данные препараты рекомендуется использовать в течение 6 недель после оперативного вмешательства, а осмотр врача проводить еженедельно в течение данного срока, затем по индивидуальным потребностям [81].

Поскольку распространенность ВАХ невелика большинство опубликованных в отечественной и зарубежной литературе исследований представляют собой обзор гетерогенных казуистических случаев или групп менее 30 пациентов, перенесших оперативные вмешательства [136,212,242]. Именно поэтому ряд авторов подчеркивают, что нет никаких доказательств, основанных на проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе согласно базе Cochrane Reviews (базы данных систематических обзоров и метаанализов), которые демонстрируют возможные преимущества и недостатки любой хирургической техники, специфичной для пациентов [95].

В 2019 году впервые проведена попытка выработки консенсусного соглашения в отношении диагностики и лечения ВАХ у детей. На основе произведенного тестирования 28 ринохирургов из 8 стран членами Международной педиатрической группы (IPOG) был подготовлен доклад, в котором приведены некоторые рекомендации по диагностике порока, но отражены противоречия в подходах хирургического лечения, нет единого мнения по объему исследований, принципам предоперационной подготовки. Данный документ еще раз подтвердил актуальность вопросов диагностики и лечения ВАХ у детей, и отразил существующие на сегодняшний момент проблемы и противоречия [186].

Таким образом, в настоящее время существует множество проблем, с которыми сталкивается оториноларинголог на этапах диагностки, лечения и реабилитации детей с ВАХ. По-прежнему остаются неясными и противоречивыми факторы, влияющие на результат хирургического лечения атрезии хоан, что связано как с различиями между пациентами по возрасту, форме, локализации и протяженности атрезии, наличию или отсутствию сопутствующей патологиии и с широкой вариабельностью используемых хирургических методик [212,236,243]. Одними из наиболее спорных вопросов в лечении ВАХ с целью предотвращения рестеноза являются использование хоанального стентирования, применение противоспаечной терапии, необходимость резецирования сошника. Несмотря на прогресс в различных хирургических методах лечения ВАХ авторы отмечают большое количество неудовлетворительных функциональных результатов после хоанотомий, которые связаны с послеоперационными рубцово-спаечными изменениями в полости носа и хоанальной зоне, что требует дальнейнего поиска решения данной проблемы и определяет актуальность настоящей работы.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

С 2002 года по 2019 год на клинических базах кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова (отделений оториноларингологии и поликлинических отделений ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ») под наблюдением и на хирургическом лечении находились 144 ребенка (N) в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом врождённая атрезия хоан.

Дети поступали из разных регионов России. Распределение пациентов по регионам представлено в табл. 1. Наибольшее количество больных - 19 человек (13,3 %) госпитализировано из Москвы и Московской области, что на наш взгляд связано как с территориальным принципом, так и с более доступными методами диагностики и обследования высокопрофессионального уровня. При ранжировании регионов по уровню частот оказалось, что какой-либо зависимости от географического расположения регионов не наблюдается. Так, к регионам с наиболее высокой частотой пациентов с ВАХ, поступивших в наш стационар, относятся помимо Москвы и Московской области, Кабардино-Балкария, Удмуртия, Тверская, Брянская, Ульяновская, Нижегородская, Орловская, Смоленская, Калужская области, т.е. территории, расположенные в разных Федеральных округах, климатических и индустриальных зонах. При этом 3 из выше названных региона, а именно Калужская, Брянская области и Удмуртия входят в группу регионов России с высокими значениями встречаемости врождённых пороков развития. Нами проведён анализ состояние медико-генетической помощи населению, а также социально- демографических, экологических и других особенностей регионов (представлены в табл. 1). Кроме того, врождённая атрезия хоан не включена в круг подлежащих обязательному учету аномалий [14].

Таблица 1

Распределение больных по регионам.

Регионы \ Кол-во пациентов	Московская область	Москва	Тверская область	Кабардино-Балкария	Удмуртия	Брянская область	Ульяновская область	Нижегородская область	Орловская область	Смоленская область	Калужская область	Кировская область	Северная Осетия	Тульская область	Архангельская область	Владимирская область	Краснодарский край	Ростовская область	Мордовия	Ивановская область	Чеченская Республика	10 регионов по 2 пациента: Республики: Ингушетия, Хакасия, Коми. Бурятия; Области: Омская, Курская, Астраханская, Тюменская, Саратовская; Ханты -Мансийский	21 регион по 1 пациенту: Области: Рязанская, Свердловская; Магаданская, Тамбовская, Воронежская, Псковская, Пензенская, Вологодская, Костромская, Сахалинская; Республики: Калмыкия, Марий Эл, Карелия, Чувашия, Башкортостан, Карачаево-Черкессия; Края: Алтайский, Пермский, Красноярский, Хабаровский; Ямало-Ненецкий	Всего
n	10	9	7	7	6	6	6	5	5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2\20	1\21	144
%	7	6,3	4,9	4,9	4,2	4,2	4,2	3,5	3,5	3,5	3,5	2,8	2,8	2	2	2	2	2	2	2	2	1,38\13, 9	0,69\14,5	100

Исследование проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией. Одобрение аннотации диссертационной работы получено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на заседании № 180 от 17.12.2018. Все пациенты были проинформированы о проводящемся научном исследовании, ознакомлены с целями и задачами. Участие в исследовании было добровольным для всех пациентов, и каждый из них имел право при желании покинуть исследование. Информационное согласие на участие в исследовании было подписано пациентами лично или их законными представителями. На каждого пациента была заведена анкета. Вся личная информация пациентов не разглашалась и была анонимизирована на этапе сбора данных.

Критериями включения были: а) возраст детей до 17 лет, б) подтвержденный по данным эндоскопии и\или компьютерной томографии полости носа и носоглотки диагноз ВАХ.

Критериями исключения были возраст старше 17 лет, выявленные по данным эндоскопии и\или компьютерной томографии полости носа и носоглотки иные причины назальной обструкции и тяжелая сопутствующая соматическая патология (множественные пороки развития), не позволяющая провести хирургическое лечение.

Согласно классификации периодов онтогенеза Н.П. Гундобина в модификации В.М. Смирнова (1993 г.) все дети были разделены на 5 возрастных групп: грудной (до 1 года); преддошкольный (раннего детства) (от 1 до 3 лет); дошкольный (от 4-х до 6 лет); младший школьный (от 7-до 11 лет); старший школьный (пубертатный - от 12 до 17 лет).

Распределение обследованных детей по возрасту и полу на момент первичного поступления представлено в таблице 2, из которой видно, что ВАХ чаще встречалась у девочек, чем у мальчиков (1,8 к 1, $p < 0,001$).

Таблица 2

Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Пол	Возрастной период					Итого	
	До 1	1-3	4-6	7-11	12-17	N	%
Мальчики	20	2	4	0	2	51	37,7
Девочки	31	3	10	7	8	93	62,3
Итого	51	6	14	7	10	144	100

Распределение всех пациентов по возрасту на момент первичного поступления в стационар представлено на рис. 1. Большинство пациентов, находившихся под нашим наблюдением, – это грудные дети и дети преддошкольного возраста – 113 (78,5%).

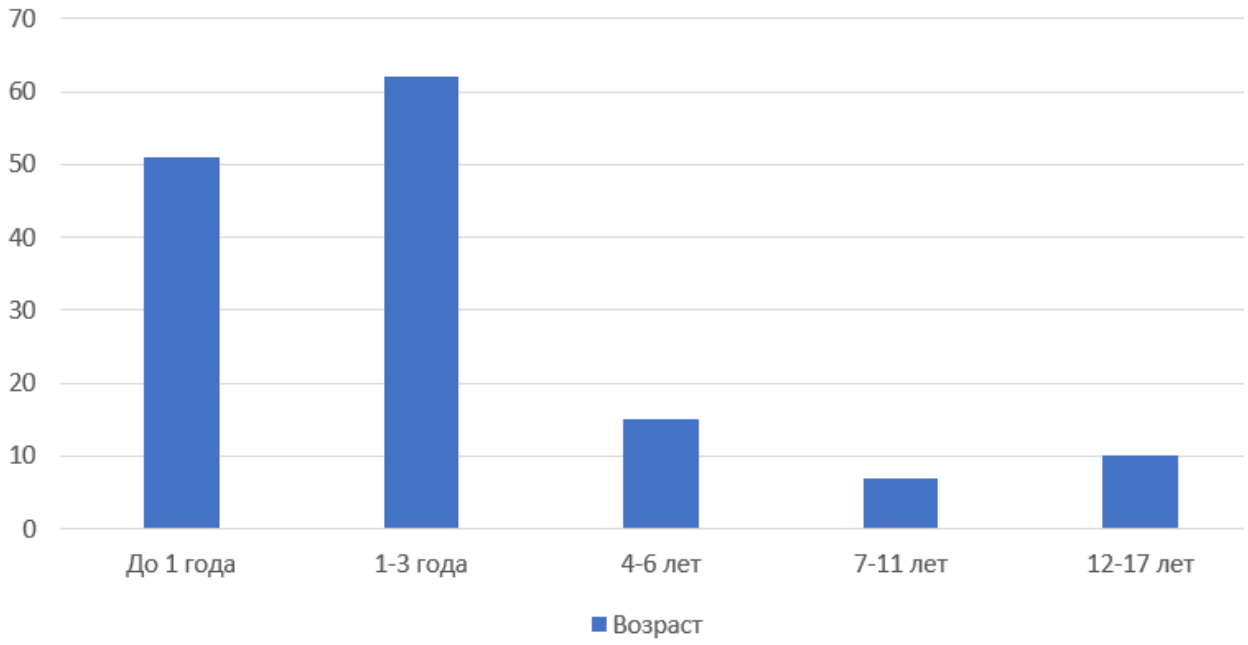


Рисунок 1. Распределение детей по возрасту на момент первичного поступления.

Вид атрезии хоан определяли согласно классификации И.И. Щербатова (1966), которая учитывает особенности анатомического строения.

Распределение пациентов с ВАХ по локализации и объему поражения представлены в таблице 3, согласно которой ВАХ практически одинаково часто встречались с одной и двух сторон (73, 50,7%, и 71, 49,3%, соответственно).

Таблица 3

Распределение пациентов с врождённой атрезией хоан в соответствии с классификацией И.И. Щербатова

Вид атрезии по локализации	Вид\степень атрезии по объему	Форма атрезии по морфологии	Группа				Число детей\ объем	Число детей\ морфология	Всего
			IA		II				
Односторонняя	полная	костная	40 (27,8%)	27 (18,8%)	30 (20,8 %)	20 (13,9%)	70 (48,6%)	47 (32,6%)	73 (50,7%)
		смешанная		11 (7,6%)		8 (5,5%)		19 (13,2%)	
		мембранозная		2 (1,4%)		2 (1,4%)		4 (2,8%)	
	неполная	костная	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	3 (2,1%)	1 (0,7%)	
		смешанная		1 (0,7%)		1 (0,7%)		2 (1,4%)	
		мембранозная		0		0		0	
Двусторонняя	полная	костная	15 (10,4%)	12(8,3%)	27 (18,8 %)	25 (17,4%)	42 (29,2%)	37 (25,7%)	71 (49,3%)
		смешанная		3 (2,1%)		2 (1,4%)		5 (3,5%)	
		мембранозная		0		0		0	
	полная с одной и неполная с другой стороны	костная	15 (10,4%)	10 (6,9%)	6 (4,2%)	4 (2,8%)	21 (14,6%)	14 (9,7%)	
		смешанная		5 (3,5%)		2 (1,4%)		7 (4,9%)	
		мембранозная		0		0		0	
	неполная с двух сторон	костная	5 (3,5%)	0	3 (2%)	0	8 (5,5%)	0	
		смешанная		5 (3,5%)		3 (2%)		8 (5,5%)	
		мембранозная		0		0		0	
Всего			77		67				144 (100%)

По степени атрезии как среди односторонних, так и среди двусторонних форм ВАХ преобладали полные атрезии (n=112, 77,8%); реже выявлялись полная атрезия с одной и неполная с другой стороны при двустороннем поражении – (n=21, 14,6%) и неполная ВАХ (n=11, 7,6%).

Среди односторонних атрезий (таблица 4) преобладала правосторонняя над левосторонней в соотношении 1,4 к 1. На преобладание правосторонней локализации над левосторонней есть указание и в литературе [72].

Таблица 4

Распределение пациентов по локализации атрезии.

Двусторонняя	Односторонняя		Всего
	правосторонняя	левосторонняя	
71 (49,3%)	43(29,9%)	30 (20,8%)	
	73 (50,7%)		
			N = 144 (100%)

По морфологии порока преобладала костная атрезия хоан (n=99, 68,7%). Данные представлены в таблице 2, 5 и на рисунке 2.

Таблица 5

Распределение детей по морфологии врождённой атрезии хоан

Формы атрезии		
костная	смешанная	мембранозная
99 (68,7%)	41(28,5%)	4 (2,8%)
N=144		

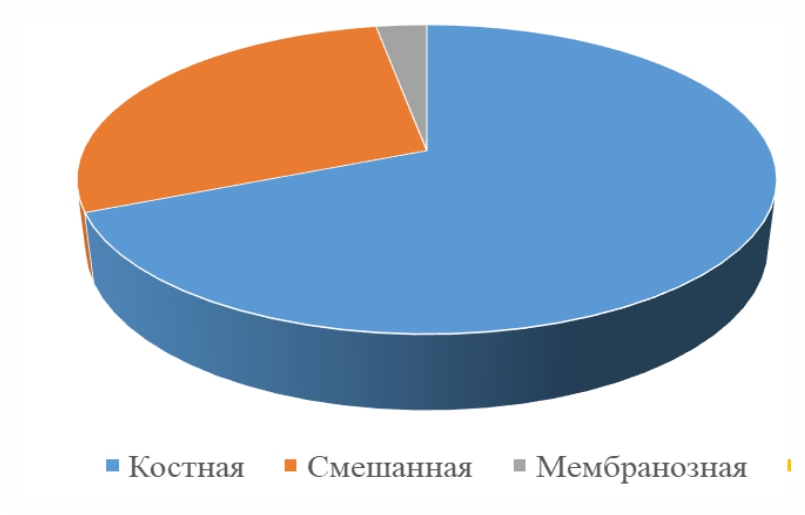


Рисунок 2. Распределение детей по морфологии врождённой атрезии хоан.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач были использованы клинические и инструментальные методы обследования.

Клинические и инструментальные методы

Методы исследования включали:

– сбор анамнеза жизни ребенка;

– сбор анамнеза заболевания;

– сбор анамнеза жизни родителей, течения беременности и родов матери;

– сбор анамнеза перенесенных ребёнком заболеваний;

– оториноларингологический осмотр;

– эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки;

– КТ полости носа, околоносовых пазух и носоглотки;

– клинико-лабораторное предоперационное обследование (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентген грудной клетки);

– исследование дыхательной функции носа;

– катамнестическое наблюдение, которое включало в себя оториноларингологический осмотр и эндоскопию полости носа и носоглотки через 6 месяцев, 1 и 2 года после оперативного вмешательства и далее по показаниям.

С целью анализа анамнестических данных нами была разработана тематическая карта обследования пациента и его родителей.

Тематическая карта, включала следующие пункты:

– ФИО, возраст, пол, место проживания ребёнка;

– клинический диагноз;

– жалобы больного на момент осмотра и анамнез заболевания;

– возраст и состояние здоровья родителей, их вредные привычки, профессиональные вредности и наследственность;

– течение беременности;

– акушерско-гинекологический анамнез;

– оценку по шкале Апгар при рождении ребенка;

- данные о неонатальном периоде (до 1 месяца) и периоде грудного возраста (от 1 до 12 месяцев);

– данные о перенесённых детских инфекционных болезнях и частоте ОРВИ (ежегодное их количество);

– аллергологический анамнез;

– данные о перенесенных оперативных вмешательствах и травмах.

Учитывая тот факт, что по своей сути ВАХ является пороком развития, при обследовании детей наряду с общепринятыми диагностическими приемами,

учитывались данные анамнеза, а особенно те потенциально тератогенные факторы, которые влияют на процесс формирования эмбриона и возможность возникновения ВПР в первые недели – месяцы внутриутробного развития плода: медико-биологические, социально-демографические, экологические. Среди этих факторов особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу матери, перенесенным инфекциям, наследственности и профессии родителей.

Одним из социально - демографических факторов риска формирования пороков развития является возраст родителей, а особенно матери. В настоящее время в репродуктивном возрасте (15-49 лет) отдельно выделяется поздний репродуктивный возраст (ПРВ) – после 35 лет [4,152]. Также к социально-демографическим тератогенным факторам относится тип брака, от которого рожден ребёнок, в том числе и инбредные браки. К сожалению, мы не смогли полноценно оценить анамнестические данные у 4 детей из интернатов и домов ребенка.

Все больные осмотрены (консультированы) педиатром, неврологом, кардиологом, окулистом и другими специалистами (по показаниям) или учтены данные обследования с места жительства. Проведены общеклинические и лабораторные обследования: анализ крови (в т. ч. биохимические исследования), мочи, ЭКГ, КТ околоносовых пазух, полости носа и носоглотки, рентгенография органов грудной клетки и т. д.

Полный осмотр ЛОР-органов включал: внешний осмотр, пальпацию наружного носа и области проекции околоносовых пазух, переднюю риноскопию, эпифарингоскопию, мезофарингоскопию, непрямую ларингоскопию, отоскопию, зондирование и катетеризацию носовых ходов с использованием пуговчатого зонда и термопластических катетеров по общепринятой методике, у детей старшего возраста - оценка обоняния тестовым набором пахучих веществ.

Эндоскопическое исследование в пред- и послеоперационном периодах (24 часа и 7 дней) и на всех этапах катамнестического наблюдения проводили с

помощью ригидного эндоскопа «KARL STORZ» диаметром 2,7 мм, углом осмотра 0° и 30°. Видеофиксация осуществлялась камерой «KARL STORZ» с созданием базы данных эндоскопических фотографий и возможности их сравнения в динамике при катамнестическом наблюдении. При проведении исследования оценивали состояние носовой перегородки, особенно в области сошника, носовых раковин, а при неполных и односторонних процессах состояние носоглотки, наличие гипертрофии носоглоточной миндалины. Особое внимание обращали на состояние хоанальной зоны.

При наличии сопутствующих аномалий развития у детей раннего возраста и при выявлении по данным эндоскопии выраженной деформации сошника и подозрении на протяженный характер атрезии использовался метод компьютерной томографии полости носа и ОНП.

Исследование полости носа и ОНП проводили на мультиспиральном компьютерном томографе «Philips Ingenuity» фирмы «PHILIPS» в отделении лучевой диагностики РДКБ методом КТ высокого разрешения. КТ-сканирование с расстоянием между срезами 0,4-2 мм в аксиальной проекции с последующей многоплоскостной реконструкцией изображений в анатомически правильных коронарной и сагиттальной проекциях.

Детям старше 3-4 лет специальной подготовки не требовалось. Детям раннего возраста исследование выполняли в состоянии медикаментозного сна. Перед проведением исследования проводили аспирацию содержимого полости носа. Кроме того, нами оценивались томограммы, предоставленные пациентами с места жительства. В общей сложности мы имели возможность оценить данные компьютерной томографии у 118 пациентов.

Для объективизации результатов исследования носового дыхания проводили переднюю активную риноманометрию (ПАРМ). Стандарты данной методики выверены только для взрослых и исследование дыхательной функции у

детей всегда носит сравнительный характер, что не умаляет значения данного метода для оценки состояния носового дыхания у детей [39].

С целью сравнительного анализа показателей носового дыхания у детей с ВАХ до хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде и при катамнестическом наблюдении 38 детям в возрасте от 2,5 до 17 лет проведена риноманометрия. Ограничениями использования метода были: возраст ребенка менее 2,5 лет и двусторонний полный характер поражения. Всем 38 детям была выполнена ПАРМ с определением суммарного объемного потока (СОП) в см$_3$/сек, который рассчитывался в точке фиксированного давления, равного 150 Па.

Исследование выполнено на ЛОР установке Modula Europe Duo Heinemann, модуле риноманометрии «Rhino 4000M» (рис.3) с использованием возрастных олив (№1 или №2) или специальной дыхательной маски (рис.4,5). Установка снабжена монитором и программным обеспечением, производящим все измерения и расчеты в режиме реального времени с возможностью выведения результатов на экран (рис.6).



Рисунок 3. ЛОР установка Modula Europe Duo Heinemann с модулем риноманометрии «Rhino 4000M».

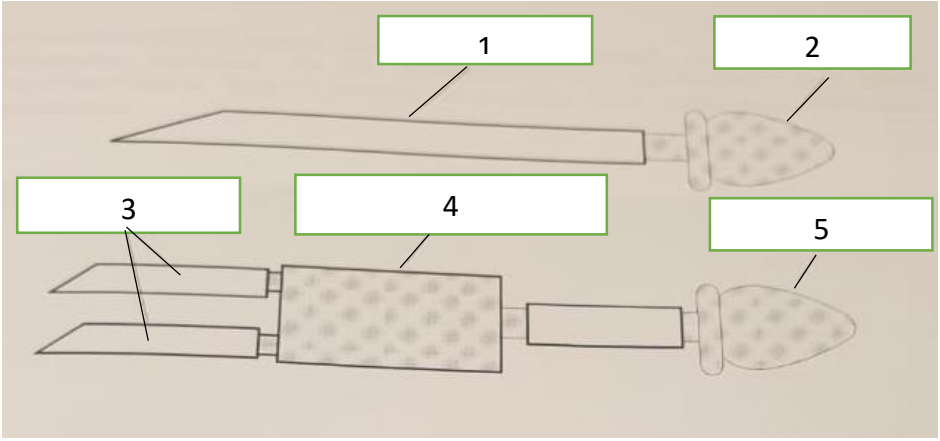


Рисунок 4. Блок с оливами в модуле «Rhino 4000»: 1 – нагнетательный шланг, 2 – олива нагнетения, 3 – шланги для воздушного потока, 4 – измерительный зонд, 5- олива потока.

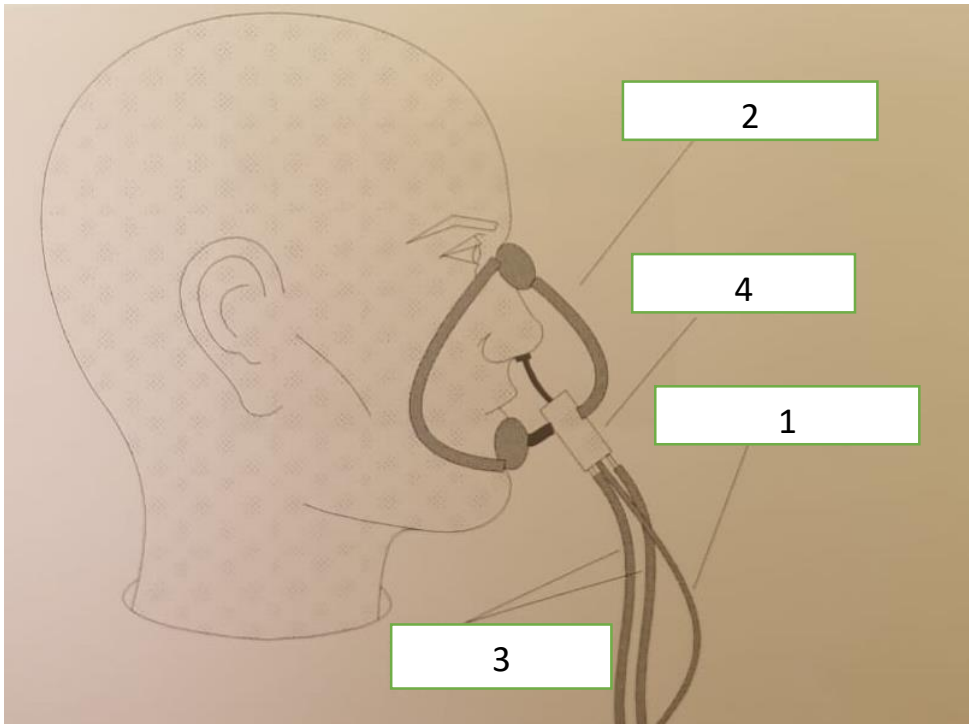


Рисунок 5. Вариант риноманометрии с дыхательной маской в модуле «Rhino 4000»: 1 – нагнетательный шланг, 2 – лицевая маска, 3 – шланги для воздушного потока, 4 – измерительный потоковый зонд.

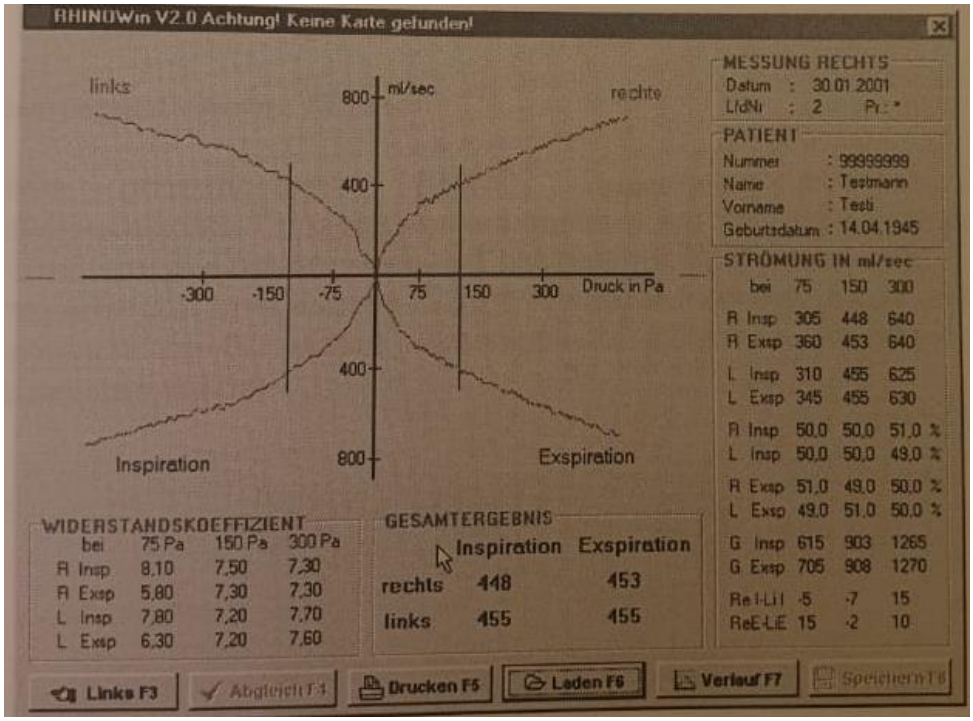


Рисунок 6. Результат риноманометрии у ребенка 16 лет основной группы через 1 год после трансназальной эндоскопической хоанотомии справа.

Перед процедурой пациента просили опорожнить нос или проводили аспирацию отделяемого из полости носа. Далее пациенту давали указание спокойно дышать во время измерения. Носовую оливу с подключенным зондом для измерения дыхательного потока вставляли в правую ноздрю, а оливу для изменения давления – в левую. Для герметизации оливы при наличии протектора использовали лейкопластырную фиксация. Для тренировки пациент выполнял несколько дыхательных движений. При этом проверяли точность посадки олив, при необходимости положение олив исправляли. Пациенту давали указание дышать спокойно, в нормальном ритме. Для начала измерения врач нажимал педальный переключатель, и пациент начинал дышать. Интенсивность дыхания контролировали на дисплее по колебаниям двух контрольных полос, расположенных справа и слева от поля измерения. Одновременно на риноманометрической диаграмме отображался график дыхательного потока. После повторного нажатия на педальный выключатель на экране появлялись выделенные красным цветом цифровые значения для правой половины носа. После

этого носовые оливы меняли местами. При повторном нажатии на педальный выключатель для левой стороны носа автоматически была выполнена та же процедура измерения, значения вместе с графиками дыхания отображались на экране синим цветом. Графики измерений занесены в память устройства.

У детей младшего возраста использование риноманометрии ограничено или в ряде случаев невозможно, поэтому у 113 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет в качестве метода диагностики нарушения дыхания мы использовали пульсоксиметрию. Это оптический метод определения процентного насыщения гемоглобина кислородом (Sp02), который даёт возможность наблюдать за оксигенацией артериальной крови в легких. В соответствии с методикой фотоплетизмографии участок тканей, в котором исследуется кровоток, располагается на пути луча света между источником излучения и фотоприемником датчика. Для неинвазивного определения оксигенации крови в “поле зрения” фотоплетизмографического датчика помещается участок тканей, содержащий артериальные сосуды. Для определения сатурации используется методика двухлучевой спектрофотометрии. Датчики проходящего излучения укрепляются на кончике пальца руки или ноги, мочке уха пациента. У детей датчик часто закрепляется на большом пальце стопы или ладони [9,49].

Нами использовался компьютерный пульсоксиметр PulseOX 7500 (SPOMedical) – аппарат, который дает возможность проводить мониторинговую компьютерную пульсоксиметрию, обеспечивая регистрацию сигнала с интервалом один раз в несколько секунд (от 1 до 10 секунд). Данный аппарат позволил зарегистрировать следующие показатели: ЧСС (минимальное, максимальное, среднее значение), количество десатураций, индекс десатураций – ИД (количество значимых эпизодов десатураций (>3%) в час), максимальные, средние и минимальные значения сатурации [26].

Всем включенным в исследование детям (n=113) для оценки дыхательной функции проводили кардиореспираторный мониторинг с пульсоксиметрией перед

оперативным вмешательством. Через 1 год после операции всем детям повторно проведено исследование дыхательной функции во сне. Для оценки тяжести дыхательных нарушений в течение сна нами использовались следующие основные понятия мониторинга ночного сна:

1) апноэ — остановка дыхания с полным прекращением потока воздуха в дыхательных путях не менее 10 с;

2) гипопноэ — уменьшение потока дыхания на 50% или более, сопровождающееся понижением насыщения крови кислородом на 4% и более;

3) индекс апноэ/гипопноэ — число эпизодов значимого апноэ/гипопноэ в течение 1 ч сна;

4) индекс десатурации (ИД) — число эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом более чем на 4%, связанных с эпизодами расстройств дыхания за 1 ч. сна.

Степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) оценивали по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ). Выделяли три степени тяжести СОАС: легкая форма при ИАГ 1,5–5/ч, умеренная форма при ИАГ 5–10/ч и тяжелая форма при ИАГ более 10/ч [105].

При наличии стигм дизэмбриогенеза и сопутствующих аномалий развития пациентам проводили медико-генетическое консультирование. В обследование входила консультация генетика в РДКБ, при выявлении клинических проявлений синдромальной патологии пациентов направляли на консультацию в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Академика Н. П. Бочкова», также оценивали данные генетических исследований, предоставленных с места жительства.

Проведение медико-генетического обследования у наших больных включало в себя несколько этапов.

На первом этапе назначали общеклинические исследования и консультации специалистов при обнаружении патологии со стороны других органов и систем. Учитывая наш опыт по сочетанной патологии врождённой атрезии хоан, обязательно назначали консультации кардиолога, невролога и окулиста. По назначению специалистов при необходимости проводили дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, такие как УЗИ внутренних органов, ЭКГ, ЭЭГ, компьютерная или магнитно-резонансная томография, аудиологическое обследование.

На втором этапе всем 144 детям проводили клинико-генеалогическое обследование, позволившее при подробном составлении родословной выявить наличие или отсутствие подобных заболеваний в семье.

Следующим этапом проводили цитогенетическое исследование детей с множественными пороками развития и их родителей, включившее анализ кариотипа и выявление хромосомных аберраций.

Показания для обследования были следующие:

- наличие у ребенка множественных ВПР неясной этиологии, преимущественно в случаях, когда сочетание аномалий не вписывалось в известные синдромы;
- наличие у ребенка клинических признаков какого-либо хромосомного заболевания с целью его подтверждения или исключения и окончательной постановки диагноза;
- наличие в семейном анамнезе многократных спонтанных абортов, мертворождений или нескольких детей с ВПР;
- определение прогноза здоровья потомства при наличии в родословной лиц с хромосомными болезнями или с подозрением на них.

Данный метод диагностики был проведен у 63 (43,8%) пациентов.

С целью дальнейшего уточнения характера заболевания и постановки окончательного диагноза использовали биохимические методы диагностики при подозрении на болезни обмена веществ, рентгенологическое исследование для изучения костного возраста больного, компьютерные дифференциально-диагностические программы по генетике и молекулярно-цитогенетические исследования для выявлений конкретных мутаций. Секвенирование ДНК с целью поиска мутаций в гене CHD7 проведено у 20 пациентов, клинически удовлетворяющих критериям CHARGE синдрома. Данное исследование проводили на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Академика Н. П. Бочкова». Анализ ДНК пациентов проведен на секвенаторе нового поколения (ION PGM Ststem/ Ion 55). Для пробоподготовки использована технология ультрамультиплексной ПЦР сопряженная с последующим секвенированием (AmpliSeq). Анализ проведен с использованием кастомной панели «Наследственная несиндромальная тугоухость», включающей кодирующую последовательность гена CHD7. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого TermoFisher Scientific (Torrent Suite), а также программного обеспечения Gene-Talk. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и Genome Aggregation Database. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD Professional, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям при их наличии и литературные данные. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям пациента.

2.3. Методы лечения пациентов

В соответствии с поставленными целью и задачами для анализа результатов хирургического лечения пациенты были разделены на 2 группы.

I (основную) группу составили 94 ребёнка с ВАХ, которым была проведена трансназальная эндоскопическая хоанотомия в период с 2008 по 2018 годы, в том числе как у первично поступивших в стационар (77 детей – подгруппа I А), так и в случаях рестеноза (17 детей – подгруппа I В). Из 94 пациентов этой группы у 59 проведена односторонняя хоанотомия, у 35 – двусторонняя, таким образом обследовано и прооперировано – 129 сторон (n).

Во II (контрольную) группу вошли 67 (N) детей с ВАХ, прооперированных традиционным трансназальным методом без применения эндоскопических методов (под контролем пальца, введенного в носоглотку). Оперативные вмешательства в данной группе были проведены в период с 2002 до 2008 год. При этом у 36 пациентов оперативное вмешательство проводилось по поводу двусторонней атрезии хоан, таким образом обследовано и прооперировано – 103 стороны (n). В данной группе у 17 детей возникло рестенозирование в послеоперационном периоде, они были повторно прооперированы с использованием трансназальной эндоскопической методики и были включены в подгруппу (I В).

2.3.1. Предоперационная подготовка и анестезиологическое обеспечение хирургического лечения врождённой атрезии хоан у детей

Более чем у половины пациентов (n=76, 52,8% случаев) ВАХ сочеталась с другими пороками развития. Поэтому основной задачей проводимых в предоперационный период диагностических и лечебных мероприятий было максимальное снижение риска развития различных осложнений, связанных с обезболиванием и хирургическим вмешательством как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Пациенты с ВАХ поступали к нам в различном состоянии. Наиболее тяжелая группа – дети с двусторонним процессом в период новорожденности и первого года жизни (45 (31,3%) детей). Неприспособленные с рождения к ротовому дыханию, они имели дыхательную недостаточность циклического характера. Для

поддержания дыхательной функции 6 детей поступили с наложенной по месту жительства трахеостомой (13,3%), 4 - с воздуховодом (8,9%); 15 - на зондовом кормлении (33,3%), 24 - с хроническим аспирационным синдром (53,3%). Тяжесть состояния детей была также обусловлена наличием сопутствующей патологии со стороны ЦНС и ССС: пороки развития и перинатальное поражение ЦНС у 52 детей (36,1 %), пороки и малые аномалии сердца - у 24 пациентов (16,7%) и другой патологией, в том числе аспирационной пневмонией - у 5 детей (3,5%).

Особое внимание до операции уделяли коррекции вскармливания детей. 28 из 45 грудных пациентов были с морфо-функциональной незрелостью, маловесные (рис.7). Повышенное газообразование и вздутие живота у детей уменьшает подвижность диафрагмы, способствует развитию застойных явлений в легких, что еще больше усугубляет дыхательную недостаточность. Таким детям проводили коррекцию кормления совместно с педиатрами. Детям с аспирационным синдромом назначали специальные антирефлюксные смеси.



Рисунок 7. Маловесные дети с врождённой двусторонней полной атрезией хоан.

При наличии у ребенка респираторно-вирусной инфекции плановое оперативное вмешательство откладывали до полного выздоровления для предупреждения развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде.

При острых ринитах и риносинуситах применяли муколитическую, противоотечную, местную, а по показаниям и системную, антибактериальную терапию, как правило использовали антибактериальные препараты широкого спектра действия (аминозащищенные пенициллины, цефалоспорины 2-3 поколения). Местно применяли элиминационную терапию, деконгестанты. Использование последних в анамнезе у детей с ВАХ нередко имело длительный период, поэтому во избежание побочных эффектов от данной группы препаратов их применение ограничивалось, а в комплексном лечении экстраназально использовали смесь натуральных чистых эфирных масел растительного происхождения.

Для оценки риска анестезии и оперативного вмешательства в нашей клинике совместно с анестезиологами использовали шкалу ASA - классификация Американской ассоциации анестезиологов физического состояния пациента, которая подразделяет пациентов на 6 групп риска на основании наличия системных заболеваний и соматического статуса (Таблица 6).

Таблица 6

Классификация Американской ассоциации анестезиологов ASA: распределение пациентов на группы риска на основании наличия системных заболеваний и соматического статуса.

Группа риска	Соматический статус и сопутствующие заболевания	Количество детей (n=45)
ASA I	Пациенты без системных заболеваний, например, пациенты с переломами или локализованными инфекциями.	3
ASA II	Пациенты с небольшими системными заболеваниями, например, с диспноэ при нагрузке, небольшой гипертензией или инсулин-независимым сахарным диабетом, курильщики.	36

ASA III	Пациенты с серьезными системными заболеваниями, например, с сердечной недостаточностью, стенокардией, аритмией, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью.	6
ASA IV	Пациенты с жизнеугрожающим системным заболеванием, например, декомпенсированной сердечной недостаточностью, тяжелой гипертензией, одышкой в покое.	0
ASA V	Пациенты с сочетанными заболеваниями, которые не смогут выжить без операции \ вмешательства в течение следующих 24 часов.	0
ASA VI	Пациенты со смертью мозга. Кандидаты на органное донорство.	0

Из 45 детей в возрасте до 1 года к первой группе с малым риском относились только 3 больных. Остальные дети вошли во II (36 детей) и III (6 детей) группы риска. Операционно-анестезиологический риск складывался из многих факторов, которые определяют возможный исход операции, в том числе возраст ребенка, травматичность и длительность операции, что не учитывает шкала ASA. Тяжесть состояния детей с ВАХ была обусловлена не только дыхательной недостаточностью, являющейся проявлением заболевания, но и сопутствующей патологией, что и определяло проведение всестороннего обследования пациентов с привлечением узких специалистов на этапе предоперационной подготовки с целью профилактики интраоперационных осложнений.

Все оперативные вмешательства проводили в условиях общей анестезии: комбинированный эндотрахеальный наркоз с ИВЛ с использованием возрастной интубационной трубки с манжетой с обязательным ее раздуванием и тампонадой гортаноглотки в целях предупреждения аспирационных осложнений. В качестве вводной и поддерживающей анестезии применяли ингаляционный анестетик севофлуран. Интраоперационно всем пациентам проводили постоянный мониторинг жизненно важных фукций: электрокардиография, неинвазивное

измеренение давления крови, контроль периферического насыщения кислородом, температуры тела; проводили инфузионную терапию.

2.3.2 Хирургическое лечение II (контрольной) группы пациентов (n=67)

Всем детям контрольной группы проведена традиционная трансназальная хоанотомия без эндоскопической ассистенции под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Вариант эндоназального способа определялся типом атрезии – мембранозная или костная.

При мембранозной форме хоанальной атрезии под контролем пальца, введенного в носоглотку, инструментом типа троакар проводили перфорацию мембраны, закрывающей хоану. Затем отверстие расширялли с применением щипцов для эндоназальных операций. Все манипуляции осуществляли под контролем пальца, введенного в носоглотку. В случае костной атрезии костным долотом выполняли трепанацию по границе хоаны. Затем отверстие расширяли при помощи щипцов для эндоназальных операций, а края сформированной хоаны сглаживали костной ложкой. И в этом случае все манипуляции выполняли под контролем пальца, введенного в носоглотку.

Всем пациентам этой группы после операции в полость носа вводили формирующие стенты: модифицированные интубационные трубки (МИТ) «Portex» различного диаметра с учетом возраста ребенка, которые играли роль протекторов для формирования просвета хоаны. Размер стента подбирали в соответствии с просветом созданной хоаны. Протектор устанавливливали таким образом, чтобы позади хоаны он выступал в просвет носоглотки приблизительно на 0,5-1 см и на 0,5 см из полости носа. Фиксация осуществлялась при помощи шелковой нити, проведенной по бокам от протектора через тонкий мягкий термопластичный катетер для зондового кормления. С помощью металлического проводника шелковую нить проводили внутрь катетера. Затем производили фиксацию нити, спрятанной внутри катетера к протектору и закрепляли вокруг головы ребенка (рис.8). Протектор устанавливали на 2,5-3 месяца.



Рисунок 8. Протектор – модифицированная интубационная трубка (МИТ), с нитью для фиксации вокруг головы ребенка, которая с двух сторон от протектора проведена внутрь тонкого гибкого катетера.

В послеоперационном периоде ежедневно проводили аспирацию секрета из носа и стентов электроотсосом. Обучали родителей уходу за полостью носа и протектором. Для нормализации трофики слизистой оболочки носа и задней стенки глотки назначали инстилляции масляных растворов в нос. Постоянно проводили контроль за нитями, фиксирующими протекторы в полости носа, по мере необходимости меняли их натяжение. Детям с интенсивным ростом грануляций и гнойным отделяемым применены эндоназально растворы антибиотиков и глюкокортикоидов.

В послеоперационном периоде все пациенты получали антибактериальную, противовоспалительную, гемостатическую десенсибилизирующую терапию в дозировках, соответствующих возрасту и массе ребёнка.

После удаления протекторов с учетом склонности ВАХ к рестенозированию после оперативного вмешательства пациентам были назначены повторные плановые госпитализации через 6 месяцев и 1 год. При нормализации носового дыхания в дальнейшем рекомендовали амбулаторное наблюдение врача-оториноларинголога по месту жительства.

2.3.3. Хирургическое лечение I (основной) группы пациентов (n=94)

Всем детям этой группы проведена трансназальная эндоскопическая хоанотомия под эндотрахеальным наркозом по разработанной нами нижеописанной методике, из них 77 (группа IA) первичным пациентам и 17 детям (группа 1B) в связи с рестенозом после хоанотомии без эндоскопической ассистенции (из II группы). Из 77 пациентов, первично поступивших к нам на обследование и лечение, в анамнезе у 10 (13%) детей в периоде новорожденности проводилось бужирование или пункция хоаны, 1 ребенок оперирован транспалатинным доступом, 1 ребенок был оперирован четырежды по месту жительства трансназальным доступом.

Эндоскопическая трансназальная хоанотомия с интраоперационной эпифаринго- и риноскопической визуализацией с учетом индивидуальных анатомических особенностей проведена каждому пациенту после предоперационного анализа данных компьютерной томографии и эндоскопии хоанальной зоны с определением: зоны первоначального устранения атрезии в месте наименьшей её протяженности; объема резекции сошника с учетом варианта его деформации; размера формируемого хоанального отверстия, с учетом возрастных величин хоан и анатомии конкретного пациента.

Тампоны, пропитанные адреналином 0.1%, помещали в носовую полость билатерально, чтобы сократить слизистую оболочку нижних носовых раковин. Затем носовую полость исследовали с помощью эндоскопа 2,7 или 4 мм 0° (рис.9). На первом этапе под контролем риноскопии производился вертикальный разрез слизистой оболочки в области задних отделов сошника, отступив примерно на 1 см от атрезии, смещение лоскута в сторону (рис.10). Подъем слизистой оболочки осуществлялся субпериостально для доступа к сошнику и зоне атрезии. Ориентиром для высшей точки подъема лоскута на этом этапе являлся нижний край заднего конца средней носовой раковины.

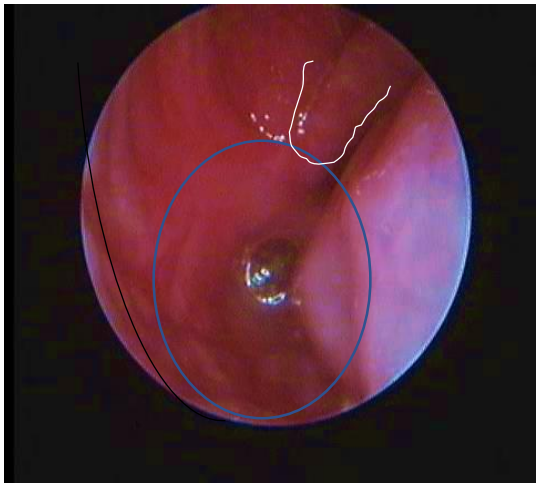


Рисунок. 9. Итраоперационная эндоскопическая картина полной атрезии хоаны слева; предоперационное планирование: белая линия – нижний край средней носовой раковины; голубая линия – ориентир формирования хоанального отверстия; черная линия - линия разреза слизистой оболочки задних отделов сошника.

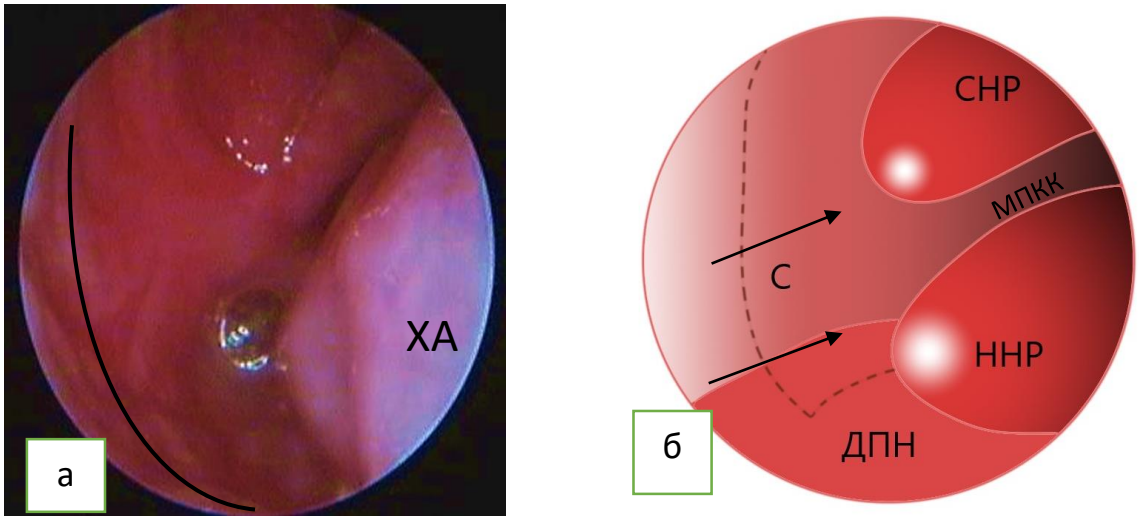


Рисунок 10 (а – эндофотография, б – схема). Первый этап трансназальной эндоскопической хоанотомии (обозначен вертикальный разрез слизистой оболочки в области задних отделов сошника): С- сошник, ДПН – дно полости носа, ННР – нижняя носовая раковина, ХА – хоанальная атрезия, МПКК – медиальная пластинка крыловидного отростка клиновидной кости, СНР - средняя носовая раковина.

На втором этапе при полной форме атрезии под контролем эпифарингоскопии проводили ее устранение зондом, отсосом или диссектором и формирование просвета хоаны (рис.11).

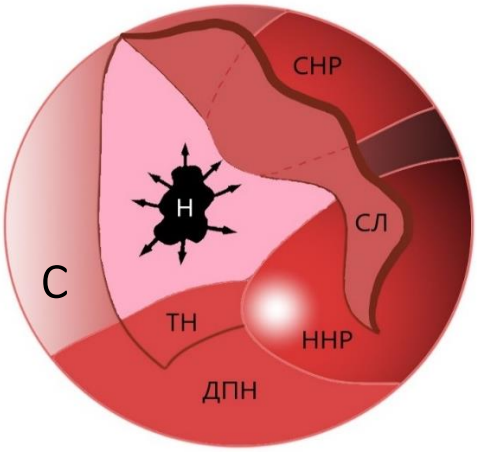


Рисунок 11. Схема второго этапа трансназальной эндоскопической хоанотомии (стрелками обозначены направления расширения хоанального отверстия): С-сошник, ДПН – дно полости носа, ННР – нижняя носовая раковина, СНР - средняя носовая раковина, ТН – твердое небо, Н - носоглотка, СЛ – слизистый лоскут.

Прободение костной или мембранозной пластинки в зоне атрезии производили через ее нижнемедиальную часть, которая является наиболее безопасной, либо в зоне наименьшей протяженности с учетом данных компьютерной томографии. В нескольких случаях протяженных атрезий для их устранения использовали диссекторы, боры и долота. Расширение сформированного отверстия осуществляли по периметру с частичной резекцией заднего края сошника с помощью щипцов Блексли (рис.12). Объем резекции сошника определяли индивидуально с учетом варианта его деформации и других особенностей анатомии хоанальной области для формирования хоанального отверстия, сопоставимого по размерам с возрастной нормой. При односторонней атрезии для улучшения визуализации и возможности манипулирования инструментами эндоскоп вводился в одну половину носа, а рабочие инструменты в другую.

При двустороннем процессе, а в ряде случаев и при одностороннем, расширение просвета хоаны контролировалось путем эпифарингоскопии с использованием эндоскопов с углом обзора 30 и 70 градусов (рис.13).



Рисунок 12. Резекция заднего края сошника.

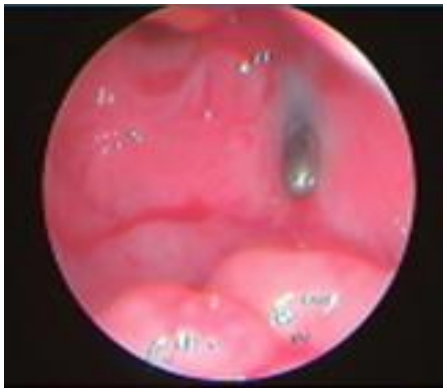


Рисунок 13. Эпифарингоскопическая интраоперационная визуализация при трансназальной эндоскопической хоанотомии.

После формирования хоаны с частичной резекцией сошника сохранившиеся слизистые лоскуты укладывали на раневую поверхность оставшейся части сошника (медиально) и по окружности увеличения хоаны (латерально) (рис. 14, 15).

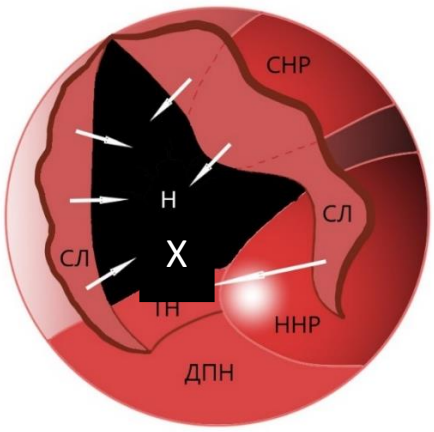


Рисунок 14. Схема перемещения слизистых лоскутов медиально и латерально (указано стрелками): СЛ – слизистые лоскуты, ДПН – дно полости носа, Х - сформированная хоана, ТН – твёрдое небо.

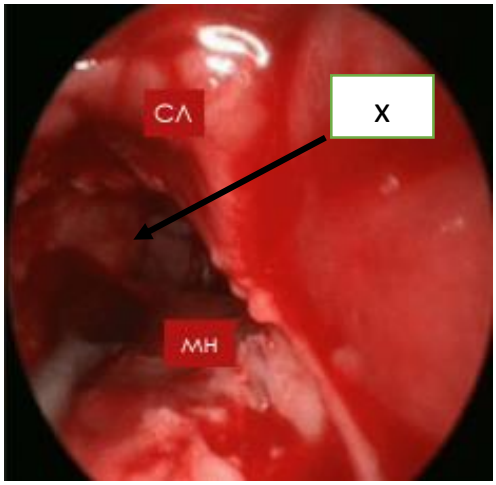


Рисунок 15. Завершающий этап эндоскопической трансназальной хоанотомии: СЛ-слизистый лоскут, МН – мягкое небо, Х – сформированная хоана.

Завершающим этапом операции у детей раннего возраста и при протяженной атрезии являлось введение разработанного нами протектора в сформированную хоану (n=74) (рис.16,17). Протектор выполнял также функцию фиксации лоскутов слизистой оболочки. Для проведения стентирования в зависимости от возраста пациентов были подготовлены стенты диаметром от 3,5 до 7,0 мм. Срок ношения протектора составил 2,5-3 месяца и зависел от типа хоанальной атрезии и ее протяженности.

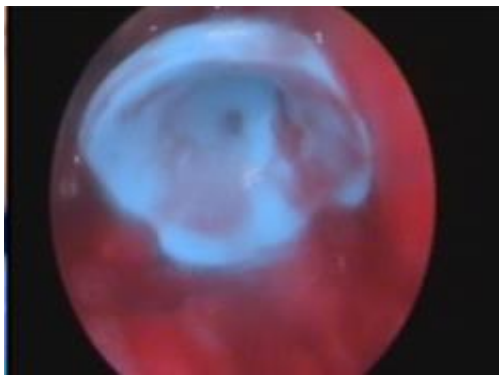


Рисунок 16. Интраоперационная эпифарингоскопия: протектор с расширенной дистальной зоной установлен в просвет сформированной хоаны.



Рисунок 17. Фиксация стента тонким термопластическим катетером с нитью внутри, проведенным через просвет протектора и закрепленным вокруг головы ребенка.

Из 94 детей, прооперированных эндоскопическим трансназальным способом под контролем интраоперационной эпифаринго- и риноскопической визуализации, у 74 (78,7%) детей на завершающем этапе операции применено стентирование. У 13 (13,8%) детей мы использовали в качестве протектора МИТ. Данное устройство и тип его крепления описан в контрольной группе.

61 ребенок (64,9%) стентирован разработанным нами вариантом протектора.

Нами разработан протектор с расширенной дистальной зоной (РДЗ) для использования при хирургическом лечении ВАХ у детей и профилактики рестеноза, который содержит термопластическую трубку с воронкообразным расширением на одном из концов с углом раскрытия 90º, который в зависимости от анатомии носоглотки моделируется с подрезанием одной стороны дистального края – той, которая будет устанавливаться латерально, при этом медиальная часть расширенной зоны сохраняется неизменной и устанавливается в сторону резецированного сошника. Данное устройство имеет размерный ряд внутренним диаметром (d) от 3 до 8 мм (патент № 2738169).

С противоположной стороны от расширения для фиксации стента через его просвет в поперечном направлении проведен тонкий термопластический катетер диаметром от 1 до 3 мм, внутри которого продета нить, этот катетер с нитью обвязывают вокруг головы пациента (рис. 17). Схема изобретения представлена на чертежах (рис.18). При этом при двусторонней форме атрезии хоан данный протектор может включать две идентичные трубчатые детали 2, устанавливаемые срезанными частями 9 воронок в противоположных направлениях, а гибкий катетер с нитью проводится через две термопластические трубки после их установки в полость носа с учетом правильного расположения расширенной зоны в носоглотке. Такой вид устройства изображен на рис. 18 е.

Процесс установки протектора - заключительная часть операции - выполнялся с помощью проведенного через просвет протектора гибкого катетера. Через полость рта, рото- и носоглотку устройство вводили в полость носа так, чтобы конец с воронкообразным расширением располагался в носоглотке: подрезанной частью - латерально, медиальная часть - в сторону резецированного сошника. Процесс установки осуществлялся под эндоскопическим контролем, протектор при правильном расположении не смещал слизистый лоскут, а фиксировал его. Лишний конец трубки, выступающий из носа, обрезали на расстоянии 2-3 мм от гибкого катетера. Аналогично производили установку устройства при двусторонней атрезии. Катетер с нитью обвязывали вокруг головы пациента. Протектор РДЗ оставляли в просвете хоан на срок от 2,5 до 3 месяцев. Извлечение протектора проводили вне условий общей анестезии путем отрезания катетера с нитью и разворота протектора на 180 градусов, чтобы срезанная часть расширения оказалась в области сошника, что позволяло без особых усилий и травматизации слизистой извлечь устройство из полости носа. Оценку состоятельности хоанального отверстия контролировали эндоскопически.

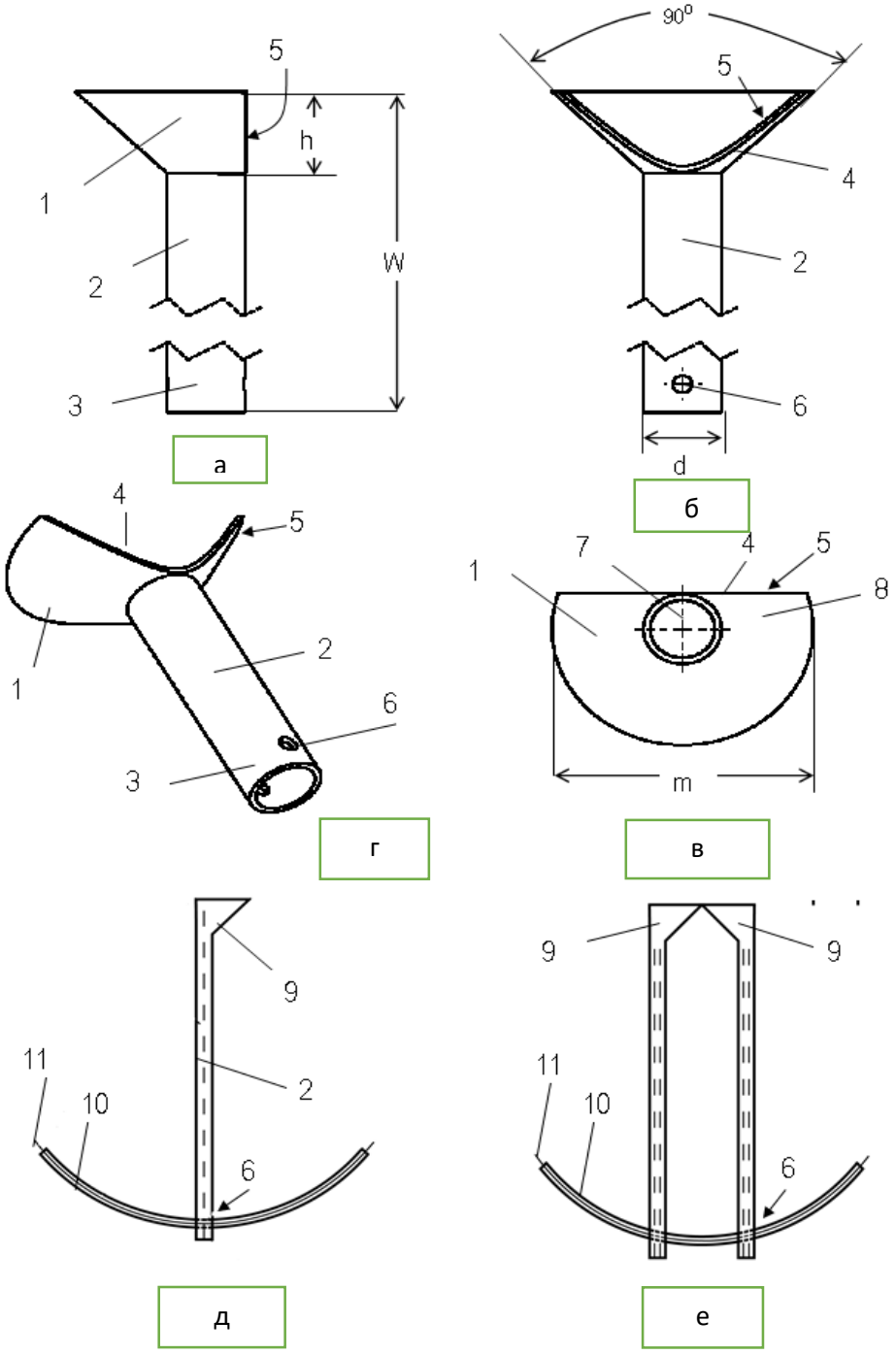


Рисунок 18. Устройство протектора - чертеж: а-в - виды протектора сбоку и сверху; г - общий вид протектора в изометрии; д-е – крепление протектора при односторонней (на рис. - правосторонней) и двусторонней врождённой атрезии хоан; 1 – головная часть;2-трубчатая деталь; 3-хвостовая часть; 4 – расширение в форме воронки, 5 – срез на 4 части параллельно осевой плоскости детали 2; 6 - отверстие для фиксации протектора вокруг головы пациента посредством отрезка трубки 10 и нити 11; 7, 8 - толщина стенки и ширина воронки; 9 – срезанная часть воронки.

20 (21,3% от n=94) пациентам старше 3-х лет с односторонней ВАХ была выполнена эндоскопическая операция без применения стента для удержания лоскута, и в качестве профилактики рестенозирования на последнем этапе в полость носа в область сформированной хоаны наносили гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (ГНСК) и на сутки производили тампонаду полости носа. В дальнейшем в раннем послеоперационном периоде проводили аккуратную санацию полости носа с эндоскопическим контролем.

В послеоперационном периоде ежедневно проводили туалет носовых ходов и протекторов. Важную роль играли местное лечение и уход за стентами. Ежедневно проводили анемизацию слизистой оболочки полости носа с последующей аспирацией секрета из носа и трубочек электроотсосом. Обучали родителей уходу за полостью носа и протектором. Для нормализации трофики слизистой оболочки носа и задней стенки глотки назначали инстилляции масляного раствора витамина А, персикового масла 3 капли 4 раза в день. Для предупреждения осложнений в послеоперационном периоде всем пациентам назначали антибактериальную, противовоспалительную, гемостатическую, а также десенсибилизирующую терапию в возрастных дозировках.

Для профилактики рубцово-спаечного процесса в послеоперационном периоде при ВАХ в I группе пациентов нами был применен ГНСК у 51 (54, 3%) ребёнка путем нанесения на слизистую оболочку носа: у первично оперированных пациентов после удаления оригинального стента (19 детей - 20,2%); у первично оперированных пациентов без стентирования во время операции и в раннем послеоперационном периоде (20 детей - 21,3%); у детей с рестенозом в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде (12 детей - 12,8%). В финале операции проводили однократную обработку ГНСК слизистой оболочки соответствующей половины носа при помощи зонда при интраоперационном применении, после завершенного дилатационного этапа и удаления стента вводили в полость носа тампон с ГНСК. Через 1 сутки тампоны извлекали, проводили

однократную обработку гелем соответствующей половины носа при помощи зонда.

2.4. Методы статистической обработки полученных данных

Полученные данные были обработаны на персональном компьютере с операционной системой «Windows» с использованием программы Microsoft «Excel» и программы Statistica 10.0.

Использовали следующие параметры программы Statistica 10.0: модуль «основные статистики и таблицы»; промодуль «описательные статистики» - число наблюдений, среднее значение признака (M); верхний; минимальное и максимальное значение признака; среднее квадратичное (стандартное) отклонение (δ); стандартная ошибка (m).

Статистический анализ данных проводили с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей, критерия χ-квадрат и коэффициента корреляции Пирсона, статистического непараметрического критерия - точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя.

В случае $p>0,05$ различия признавали статистически незначимыми и принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий. Альтернативная гипотеза принималась при $p <0,05$, такие различия считались статистически значимыми. Проверка гипотезы об отсутствии различий между группами выполнялась модулем «непараметрические критерии» программы Statistica 10.0.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВРОЖДЁННОЙ АТРЕЗИИ ХОАН У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.1. Клиническая картина и причины поздней диагностики

Анализ анамнестических и клинических данных позволил выявить некоторые особенности течения патологического процесса.

Как было сказано выше, большинство пациентов, находившихся под нашим наблюдением, – это грудные дети и дети раннего возраста – 113 (78,5%), однако выявление и односторонней, и двусторонней атрезии хоан у детей старшего возраста – не редкость (рис.19).



Рисунок 19. Распределение детей по возрасту на момент первичного выявления врождённой атрезии хоан.

Из рисунка 19 видно, что практически у трети пациентов (n=47, 32,6%) диагноз поставлен поздно – после 1,5 лет. В связи с чем мы решили проанализировать клинические проявления ВАХ в зависимости от ее типа и возраста пациентов.

Результаты оценки основных клинических проявлений односторонней и двусторонней ВАХ приведены в таблице 7.

Таблица 7

Основные клинические проявления ВАХ по данным анамнеза

Клинические проявления	Двусторонняя ВАХ (n=71)		Односторонняя ВАХ (n=73)		Р (критерий Фишера)
	абс	%	абс	%	
Отсутствие носового дыхания	42	59,2	0	0	-
Затруднение носового дыхания	29	40,8	73	100	0,268
Проблемы при вскармливании	71	100	10	13,7	**0,005**
Акроцианоз, цианоз носогубного треугольника	57	80,3	0	0	-
Постоянные выделения из носа	71	100	73	100	1,000
Ротовое дыхание	71	100	48	65,8	0,419
Респираторный дистресс-синдром в периоде новорожденности	53	74,6	0	0	-
Деформация лицевого скелета	32	45	15	20,5	0,399
Отсутствие эффекта от сосудосуживающих	71	100	70	95,9	1,000

3.1.1. Клинические проявления двусторонней ВАХ в зависимости от возраста пациента

При двусторонней атрезии хоан у детей первых дней и месяцев жизни основными проявлениями порока были отсутствие носового дыхания, трудности кормления, срыгивания, аспирация, отставание в росте, бледность кожных покровов, акроцианоз, цианоз носогубного треугольника, постоянные слизисто-гнойные выделения из носа. При наличии ротового дыхания у детей формировалась циклическая дыхательная обструкция, связанная с положением ребенка и периодом кормления, поскольку новорожденные и грудные дети не могут одновременно осуществлять дыхание и сосать. В последующем дети адаптировались к ротовому дыханию и признаки дыхательной недостаточности и проблемы с кормлением нивелировались.

Как видно из таблицы 7 у всех пациентов с двусторонней ВАХ (n=71, 49,3%) в анамнезе наблюдались вышеуказанные симптомы, однако, в ряде случаев они не были верно интерпретированы, в связи с чем детям по месту жительства не были проведены дополнительные исследования. В анамнезе у 53 (74,6%) пациентов в первые минуты жизни отмечено развитие респираторного дистресс-синдрома, связанного с анатомо-физиологическими особенностями новорожденного и невозможностью осуществления ротового дыхания. В связи с развитием асфиксии этим детям при рождении проводили реанимационные мероприятия, направленные на поддержание адекватной сердечно-легочной деятельности. Сроки нахождения детей в отделении реанимации колебались от нескольких дней до 1,5 месяцев.

При осмотре у 42 детей (59,2% от n=71) с полной двусторонней ВАХ отмечено отсутствие носового дыхания, у 29 (40,8%) детей с неполной формой атрезии – затруднение носового дыхания, форма наружного носа не была изменена (рис. 20), при передней риноскопии – носовая перегородка не искривлена, густое, чаще слизисто- гнойное отделяемое в общих носовых ходах, отек слизистой оболочки; раздражение кожи преддверия носа и носогубной области. У 29 (40,8%)

детей с неполной формой ВАХ в анамнезе не отмечался дистресс – синдром при рождении. В зависимости от степени перекрытия просвета хоан отмечали затрудненное шумное дыхание через нос, менее выраженные проблемы при вскармливании. Впоследствии появлялись постоянные выделения из обеих половин носа, проводимое консервативное лечение не привело к улучшению носового дыхания.

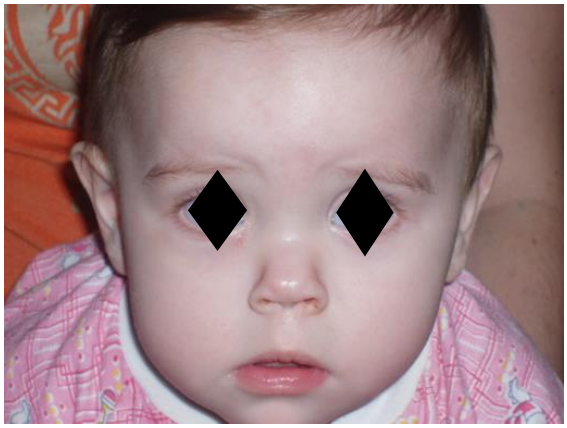


Рисунок 20. Пациент, 7 месяцев, с двусторонняя полная атрезия хоан, ротовое дыхание.

Бледность кожи и цианоз носогубного треугольника, акроцианоз отмечены у 57 (80,3%) детей. Все дети отставали в физическом развитии, 45 (63,3% от = 71) - были маловесные.

19 детей (26,8% от n=71) находились на ИВЛ в периоде новорожденности. Для поддержания дыхательной функции 6 детей (8,5%) поступили к нам с наложенной по месту жительства трахеостомой (рис.21), 4 - с орофарингеальным воздуховодом (5,6%); 15 детей на зондовом кормлении (21,1%) (рис.22), 17 - с хроническим аспирационным синдромом различной степени выраженности (23,9%). Основными жалобами при поступлении были: отсутствие носового дыхания, проблемы вскармливания (быстрая утомляемость при сосании с частыми паузами, попёрхивание, срыгивание после еды, аэрофагия), постоянные слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, отставание в весе и росте.



Рисунок 21. Пациент, 8 месяцев, двусторонняя полная атрезия хоан, носитель трахеостомы.



Рисунок 22. Пациент, 3 месяца, двусторонняя полная атрезия хоан, зондовое кормление.

В таблице 8 представлены клинические проявления двусторонней ВАХ (n=71) в зависимости от возраста при поступлении в стационар.

Из таблицы 8 видно, что, наряду с нарушением носового дыхания и наличием постоянных выделений из носа, выявлены достоверные различия в ряде клинических проявлений двусторонней ВАХ между грудными детьми и детьми дошкольного и школьного возраста ($p<0,05$).

Таблица 8

Основные клинические проявления двусторонней ВАХ по возрастным группам при поступлении в стационар

Клинические проявления	Двусторонняя врождённая атрезия хоан (n=71) Возраст					P
	до 1 (n=38)	1-3 (n=24)	4-6 (n=6)	7-10 (n=2)	11-17 (n=3)	
Отсутствие носового дыхания	22 (73,7%)	11 (75%)	4 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	p>0,05
Затруднение носового дыхания	16 (26,3%)	13 (25%)	2 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p>0,05
Проблемы при вскармливании	38 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p1-2,3,4,5 <0,000001
Цианоз носогубного треугольника	38 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p1-2,3,4,5 <0,000001
Постоянные выделения из носа	38 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	p>0,05
Ротовое дыхание	0 (0%)	20 (80,3%)	6 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	p1-2,3,4,5 < 0,05
Респиратор-ный дистресс-синдром	29 (76%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p1-2,3,4,5 < 0,05
Деформация лицевого скелета	0 (0%)	12 (50%)	6 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	p1,2 -3,4,5 < 0,05
Отсутствие эффекта от сосудосужив ающих	38 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	p>0,05

Достоверных различий между дошкольной, младшей и старшей школьной группы не выявлено. Для детей первого года жизни характерными проявлениями двусторонней ВАХ были: респираторный дистресс-синдром, цианоз носогубного треугольника, проблемы при вскармливании. Для детей дошкольного и школьного возраста характерными клиническими проявлениями двусторонней ВАХ являлись стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.

У 23 детей (32,4% от n=71) старшего возраста при поздней диагностике двусторонней атрезии выявлена характерная деформация лицевого скелета: седловидный вариант формы носа с широкой и плоской переносицей, приплюснутым кончиком носа; гипертелоризм; заметное выступание скуловых отростков; изменение окружности орбит (ложный экзофтальм из-за малого размера орбит); нарушение формирования альвеолярного отростка верхней челюсти с неправильным ростом верхних резцов; сглаженность носогубных складок (рис. 23,24). При риноскопии носовые раковины были отечны, с цианотичным оттенком, на дне полости носа большое количество вязких слизисто-гнойных или гнойных выделений. Несмотря на возраст, эти дети не могли самостоятельно опорожнять нос, поэтому на коже преддверия носа и в области верхней губы отмечалось раздражение. Нередко нарушалось обоняние, голос изменялся по типу закрытой гнусавости, дети предъявляли жалобы на головные боли, утомляемость, слабость.

Средний возраст пациентов с двусторонней атрезией составил 5 лет. При этом под нашим наблюдением были 9 (12,7%) детей с двусторонней полной ВАХ, которым впервые диагноз был поставлен в дошкольном и школьном возрасте (рис 23): от 5 до 16 лет, в том числе у девочки с синдром эктодермальной дисплазии (рис.24). У 3 (4,2%) детей, которым диагноз ВАХ был установлен в возрасте старше года, имелись сопутствующие врождённые пороки развития.

Из таблиц 7 и 8 видно, что при клинической оценке симптомов ВАХ установлено, что характерные жалобы выявлены с высокой частотой у пациентов с двусторонней формой поражения.



Рисунок 23. Внешний вид ребенка с двусторонней полной ВАХ, 6 лет.



Рисунок 24. Внешний вид ребенка с двусторонней полной ВАХ, 16 лет, после проведенной трансназальной эндоскопической хоанотомии.

3.1.2. Клинические проявления односторонней ВАХ в зависимости от возраста пациента

В наших наблюдениях частота односторонней ВАХ составила 50,6% (73 пациента). Поскольку носовое дыхание у таких детей, как правило, компенсировалось за счет здоровой половины (рис.25), то в отличии от двусторонней атрезии, при односторонней дыхательной недостаточности при

рождении не отмечалось. Однако носовое дыхание у всех детей с рождения было затруднено, шумное, из-за быстрой утомляемости также в ряде случаев наблюдались проблемы при вскармливании (у 10 (13,7%) пациентов). С ростом ребенка появлялась асимметрия лицевого скелета и преддверия носа (рис.26) – в наших наблюдениях в 15 (20,5%) случаев односторонней ВАХ. При риноскопии у детей раннего возраста слизистая, как правило, сухая, цианотичного цвета, носовые раковины небольшие; у детей более старшего возраста в связи с появлением постоянного отделяемого и нередкого присоединения воспаления слизистая была гиперемированной, отечной, носовые раковины увеличены в размерах.

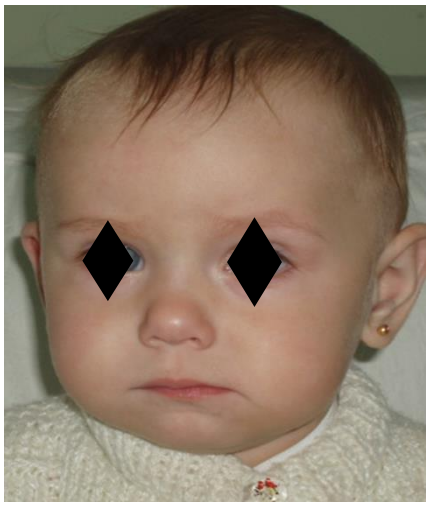


Рисунок 25. Пациент, 7 месяцев, правосторонняя полная атрезия хоан, ротовое дыхание отсутствует.



Рисунок 26. Пациент, 14 лет, правосторонняя полная атрезия хоан.

Как видно из таблицы 7, в 100% случаев отмечались постоянные выделения из носа, однако в отличии от двустороннего поражения при одностороннем процессе выделения вначале отмечались только из пораженной половины носа, и только в дальнейшем появлялись из противоположной стороны на фоне воспалительных процессов. Дети более старшего возраста с односторонней атрезией хоан могли опорожнить нос только через его здоровую половину, поэтому раздражение в области преддверия носа у них было с одной стороны.

В таблице 9 представлены клинические проявления односторонней ВАХ (n=73) в зависимости от возраста при поступлении в стационар.

Из таблицы 9 видно, что, затруднение носового дыхания, наличие постоянных выделений из носа выявлено у всех пациентов. При этом существуют достоверные различия в ряде клинических проявлений односторонней ВАХ между грудными детьми и детьми дошкольного и школьного возраста ($p<0,05$). Достоверных различий между дошкольной, младшей и старшей школьной группы не выявлено. Для детей дошкольного и школьного возраста в отличии от детей первого года жизни характерными клиническими проявлениями односторонней ВАХ являлись стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.

Клиническое течение односторонней ВАХ зависело от степени стеноза. Однако, изменение носового дыхания в виде шумного дыхания, в основном при физической нагрузке, или храпа во сне наблюдали у всех пациентов с данной патологией. Для таких детей не были характерны сложности со вскармливанием на первом году жизни, а в более старшем возрасте не формировалась деформация лицевого скелета. Поэтому в целом при сравнительной оценке клинических проявлений односторонней и двусторонней форм ВАХ (таблица 7) достоверные различия касались такого симптома, как проблемы вскармливания у детей до 1 года (критерий Фишера, $p = 0,005$).

Таблица 9

Основные клинические проявления односторонней ВАХ по возрастным группам при поступлении в стационар

Клинические проявления	Односторонняя врождённая атрезия хоан (n=73) Возраст					P
	до 1 (n=13)	1-3 (n=38)	4-6 (n=8)	7-10 (n=5)	11-17 (n=7)	
Отсутствие носового дыхания	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Затруднение носового дыхания	13 (100%)	38 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	p>0,05
Проблемы при вскармливании	10 (76,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p 1-2,3,4,5 < 0,05
Цианоз носогубного треугольника	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Постоянные выделения из носа	13 (100%)	38 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	p>0,05
Ротовое дыхание	0 (0%)	28 (73,7%)	8 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	p1-2,3,4,5 < 0,05
Респиратор-ный дистресс-синдром	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Деформация лицевого скелета	0 (0%)	0 (0%)	3 (37,5%)	5 (100%)	7 (100%)	p1,2 -3,4,5 < 0,05
Отсутствие эффекта от сосудосужив ающих	13 (100%)	38 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	4 (57,1%)	p>0,05

Односторонняя полная ВАХ более чем в трети случаев такого анатомического варианта (35,6 % случаев (у 26 детей)), вызывала сложности ранней диагностики: первичный диагноз был поставлен на втором году жизни и позже, в том числе у 12 детей уже в школьном возрасте. У 3-х детей имелись сочетанные пороки развития: анофтальм со стороны атрезии; аномалия развития правого главного бронха и сенсоневральная тугоухость; расщелина губы, альвеолярного отростка и неба, по поводу которой ребенок перенес ряд хирургических вмешательств, но полная односторонняя атрезия хоаны была выявлена только в 17 лет.

В анамнезе - длительный период наблюдения отоларингологом: острые и хронические риносинуситы, гипертрофия аденоидных вегетаций. Четверо детей поступили с направляющим диагнозом: гипертрофия аденоидов 3 степени. В 17 случаях (23,3%) даже после проведенных без эффекта оториноларингологических операций и операций в анатомически близкой зоне диагноз не был установлен. Спектр операций у пациентов до выявления односторонней врождённой атрезии хоан представлен в таблице 10. 11 детей (15%), у которых отмечена поздняя диагностика данного порока, имели сопутствующие аномалии развития и стигмы дисэмбриогенеза.

Выраженное затруднение или полное отсутствие носового дыхания, привело к нарушению аэрации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, присоединению вирусной и бактериальной инфекции в 27 случаях (36,9%) в связи с поздней диагностикой данной аномалии выражалось в формировании сопутствующей хронической патологии дыхательных путей, структура которой представлена в таблице 11. Все дети страдали частыми респираторными вирусными инфекциями.

Таблица 10.

Проведенные оперативные вмешательства у детей до постановки диагноза односторонней ВАХ.

Вид оперативного вмешательства	Число пациентов	% от n=73
Аденотомия	9	12,3
Дезинтеграция нижних носовых раковин	1	1,3
Хейлоуранопластика	4	5,4
Операции на других органах в условиях общей анестезии	4	5,4
Всего	17	23,3

Таблица 11.

Сопутствующая патология дыхательных путей у детей с односторонней ВАХ по возрастам.

Характер патологии	Возраст детей					Всего
	До 1 г	1-3	4-6	7-10	11-17	73
Хронический риносинусит	2	4	13	7	11	37
Экссудативный средний отит		2	5	1		8
Гипертрофия аденоидов		1	6	5		12
Гипертрофия нижних носовых раковин					3	3
Трахеобронхит			2	1		3

Обращает на себя внимание большое количество детей с гипертрофией аденоидов (16,4%), однако в литературе имеются указания на редкость данной патологии у пациентов с односторонней ВАХ [89]. Этот факт мы связываем с развитием вторичных воспалительных изменений ЛОР-органов из-за поздней диагностики данной аномалии развития, что приводит к вирусной и бактериальной антигенной стимуляции, вызывая гиперплазию лимфоидной ткани глотки.

Средний возраст детей с односторонней ВАХ составил 6 лет 9 месяцев, сравнивая со средним возрастом детей с двусторонней формой (5 лет), можно сделать вывод о более поздней диагностике рассматриваемой формы атрезии хоан, что, как видно из таблицы 7 видно, можно объяснить менее выраженными клиническими проявлениями данной формы атрезии: отдельные характерные жалобы выявлены с меньшей частотой, чем у пациентов с двусторонней формой поражения.

У 25 (17,4%) детей с ВАХ старше 3-х лет для общей клинической оценки состояния носа исследована обонятельная функция стандартным скрининговым методом: тестовым набором пахучих веществ. Оценивали порог остроты и порог идентификации запаха. Нужно отметить, что ни один ребенок или родитель не предъявляли жалобы на нарушение обоняния ни при одностороннем, ни при двустороннем пороке. По всей видимости это связано с тем, что, во-первых, нарушение носового дыхания и вторичные воспалительные процессы у этой категории детей отмечаются с рождения, а во-вторых, в детском возрасте спектр знакомых запахов меньше, чем у взрослых. Исследование проводили после предварительной санации полости носа. У всех 25 детей выявлена гипосмия I-II степени.

3.1.3. Дифференциальная диагностика ВАХ

В ряде случаев затруднения носового дыхания у детей первого года жизни и преддошкольного возраста возникла необходимость проводить дифференциальную диагностику с другими причинами длительной или стойкой

назальной обструкции. На клинических базах кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова (РДКБ и МДГКБ) было амбулаторно проконсультировано 37 детей, направленных в связи с длительным нарушением носового дыхания с рождения с подозрением на ВАХ. Всем детям проведена эндоскопия ЛОР-органов. У 25 (67,6%) пациентов назальная обструкция имела врождённый генез и требовала хирургической коррекции. 12 детей (32,4%) имели ВАХ и были госпитализированы для хирургического лечения. Другими причинами длительного затруднения носового дыхания были: искривление перегородки носа – в 9 (24,3%) случаях, стеноз полости носа с врождённой гипертрофией носовых раковин (рис.27) – в 4 (10,8%) случаях, гипертрофия аденоидов – в 8 (21,6%) случаях, острый риносинусит – в 3 (8,1%) случаях, рестенозирование врождённой атрезии хоаны – 1 (2,7%) случай.

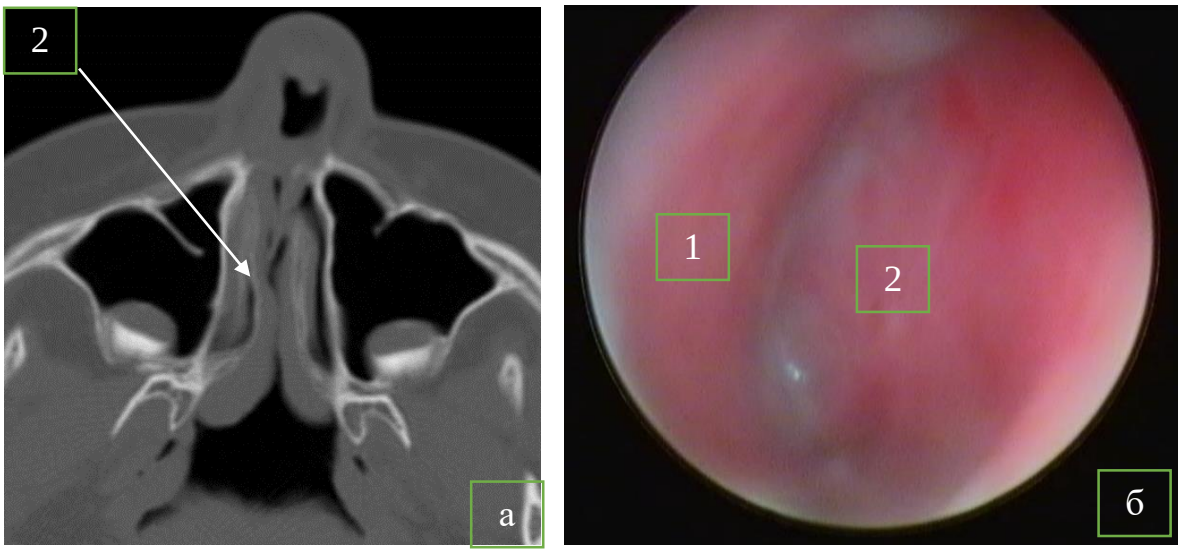


Рисунок 27. Врождённый стеноз полости носа у ребенка 6 месяцев: а) КТ, аксиальная проекция, б) эндоскопическая картина полости носа; 1 – перегородка носа, 2-нижняя носовая раковина.

Эти дети наблюдались у педиатров и ЛОР-врачей по месту жительства, где для определения причины длительного нарушения носового дыхания применяли только стандартную риноскопию. Такие методы амбулаторной диагностики, как катетеризация\зондирование полости носа и введение окрашивающих веществ в

полость носа с целью контроля их появления на задней стенке глотки – не применялись.

Также под нашим наблюдением находились пациенты, не вошедшие в исследование, поступившие в ЛОР отделение с направляющим диагнозом – ВАХ, у которых нами выявлены иные причины назальной обструкции: гипертрофия аденоидных вегетаций – 2 ребенка, базальное менинго-энцефало-цистоцеле – 1 ребенок, волосатый полип носоглотки – 1 ребенок, дермоидная киста носоглотки – 1 ребенок, холодный абсцесс носовой перегородки - 1 ребенок. Проведена сравнительная оценка клинических проявлений ВАХ и кист носоглотки. У детей с ВАХ затруднение носового дыхание не зависело от положения во всех 144 случаях (100%), у пациентов с врождёнными кистоподобными образованиями такая зависимость выявлена.

Проведение эндоскопического исследования на амбулаторном этапе подтвердило врождённый генез назальной обструкции в 67,6% случаев, определив круг пациентов, нуждающихся в проведении КТ. Однако при сравнительной оценке клинических проявлений ВАХ и кист носоглотки выявлено статистически достоверное различие в таком симптоме, как зависимость степени нарушения дыхания от положения пациента ($p<0,05$), что может являться одним из дифференциально-диагностических критериев. Затруднение носового дыхания у детей с ВАХ не менялось от положения ребенка. При двусторонней аномалии в горизонтальном положении признаки дыхательной недостаточности усиливались у детей 1-ых месяцев жизни, в анамнезе не было указаний на постепенное улучшение или постепенное ухудшение носового дыхания, не было эффекта от применения сосудосуживающих препаратов.

Таким образом, тяжесть состояния и клиническая картина ВАХ зависит от возраста и одно- или двустороннего характера поражения у детей до 1 года. Зависимость степени нарушения дыхания от положения пациента может являться одним из дифференциально-диагностических критериев. Учитывая полученные

данные о зависимости проявлений ВАХ от возраста, значимость различий между проявлениями у детей первого года жизни и детей преддошкольного, младшего и старшего возраста (старше 3 лет), в таблице 12 представлены основные клинические проявления атрезии в зависимости от этих критериев.

В целом для ВАХ наиболее характерными клиническими проявлениями являются отсутствие или затруднение носового дыхания и постоянные выделения из полости носа.

Наиболее тяжело протекает двусторонняя полная ВАХ, которая, как правило, диагностировалась уже у детей младшего возраста в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома и выраженными проблемами вскармливания (в 74,6% случаев двустороннего поражения). Для детей первого года жизни характерными проявлениями двусторонней ВАХ являются: респираторный дистресс-синдром, цианоз носогубного треугольника, проблемы при вскармливании. Для детей дошкольного и школьного возраста характерными клиническими проявлениями двусторонней ВАХ являются стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.

Односторонняя ВАХ характеризуется затруднением или отсутствием носового дыхания через одну половину полости носа, постоянными выделениями из носа. Для детей дошкольного и школьного возраста в отличии от детей первого года жизни характерными клиническими проявлениями односторонней ВАХ являются стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.

При сравнительной оценке клинических проявлений односторонней и двусторонней форм ВАХ достоверно чаще проблемы вскармливания диагностированы при двусторонней форме у детей первого года жизни ($p = 0,005$). При неполных и односторонних формах респираторный дистресс-синдром не развивается, но отмечается затрудненное, шумное носовое дыхание, незначительные проблемы при вскармливании.

Таблица 12

Клинические проявления ВАХ.

Локализация		Двусторонняя		Односторонняя	
Степень заращения Возраст		полная	неполная	полная	неполная
Дети до 1 года	Общие проявления	- тяжелое состояние при рождении (дыхательная недостаточность, вплоть до асфиксии) - циклический характер дыхательной недостаточности в зависимости от положения ребенка - срыгивания, аспирация - отставание в росте	- дыхательная недостаточность в зависимости от степени заращения хоан - сложности при вскармливании	- дыхательная недостаточность не характерна - сложности при вскармливании в зависимости от положения ребенка	- общая симптоматика отсутствует
	Местные проявления	- отсутствие носового дыхания в 100% случаев - постоянные слизистые или слизисто-гнойные выделения из обеих половин носа	- затруднение носового дыхания разной степени выраженности - постоянные слизистые или слизисто-гнойные выделения из обеих половин носа - отсутствие эффекта от сосудосуживающих препаратов	- отсутствие дыхания через соответствующую половину носа - отсутствие эффективности от сосудосуживающих - нет данных об улучшении или постепенном ухудшении носового дыхания -постоянные выделения из пораженной половины носа - сопутствующая воспалительная ЛОР-патология	- одностороннее затруднение носового дыхания разной степени выраженности -может протекать практически бессимптомно или под «маской» другой ЛОР-патологии

Дети старше 2 лет	Местные проявления	- постоянное ротовое дыхание; сопутствующая воспалительная ЛОР-патология - характерная деформация лицевого скелета: седловидный вариант формы носа с плоской переносицей, гипертелоризм, выступание скуловых отростков, выражен-ный экзофтальм из-за малого размера орбит, нарушение формирования альвеолярного отростка верхней челюсти, сглаженность носогубных складок.	- затрудненное носовое дыхание - наличие ротового дыхания - сопутствующая воспалитель-ная ЛОР-патология - характерная деформация лицевого скелета	- затруднение носового дыхания - сопутствующая воспалительная ЛОР-патология - возможна характерная деформация лицевого скелета при ротовом дыхании	- одностороннее затруднение носового дыхания разной степени выраженности -может протекать практически бессимптомно или под «маской» другой ЛОР-патологии

Односторонние и неполные поражения могут протекать под маской других патологий и требуют правильной интерпретации клинической симптоматики и данных инструментальных исследований. Суммарно при всех формах ВАХ у 43 (29,7%) детей диагноз был установлен на втором году жизни и позже. Описанные случаи поздней диагностики подчеркивают тот факт, что несмотря на клинические признаки и многочисленные визиты к различным медицинским работникам, ВАХ может быть не диагностирована в течение многих лет, даже при наличии другой врождённой патологии. Более трети детей с поздней диагностикой атрезии (15 (34,8%) случаев) имели сопутствующие аномалии развития и стигмы дисэмбриогенеза. Нарушение носового дыхания у ребенка и рецидивирующие воспалительные процессы ЛОР-органов, особенно при наличии аномалий развития других локализаций, требует оториноларингологического обследования такого пациента.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

4.1. Инструментальные методы диагностики ВАХ у детей

4.1.1. Результаты эндоскопического исследования полости носа и носоглотки в диагностике ВАХ у детей.

При риноскопии узость носовых ходов, полости носоглотки, более острый угол между мягким небом и сводом глотки затрудняли, а подчас делали невозможным осмотр задних отделов полости носа и носоглотки, при помощи зеркала у детей. С широким применением эндоскопии полости носа и носоглотки с 2008 года основными нашими задачами были: 1 – выявление или исключение атрезии хоан либо другой причины назальной обструкции; 2 – уточнение локализации и типа атрезии: односторонняя или двусторонняя, полная или неполная; 3 – инструментальная пальпация пластинки атрезии с целью определения ее характера (костная, смешанная, мембранозная); 4 – оценка деформации сошника; 5 - оценка состоятельности хоанального отверстия и признаков рестеноза у пациентов, ранее перенесших операции по поводу врождённой атрезии хоан.

Как было сказано в разделе 3.1.3, нами было проведено эндоскопическое обследование 37 детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, направленных на консультацию с длительным затруднением носового дыхания и подозрением на врождённую атрезию хоан. У 12 (32,4%) детей диагноз ВАХ был подтвержден. Пациенты были госпитализированы для проведения трансназальной эндоскопической хоанотомии (эти дети были включены в основную группу). Во всех случаях эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки позволило выявить причину назальной обструкции, структура патологий описана в разделе 3.1.3.

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки было проведено всем 144 больным с ВАХ при поступлении и началом оперативного вмешательства, а также на этапах послеоперационного и катамнестического наблюдения: 24 часа, 7 дней, 6 месяцев, 1 и 2 года. Оптическая видеотехника позволила вывести изображение структур полости носа на монитор в увеличенном виде. Переход на видеоэндоскопию и увеличенное изображение было гораздо более информативным и позволило уточнить особенности патологии.

Распределения пациентов по локализации, виду и морфологии врождённой атрезии хоан в таблицах 3, 4, 5 указано с учетом данных, полученных при диагностической эндоскопии полости носа, компьютерной томографии и интраоперационных данных, так как эндоскопия не всегда позволили оценить морфологию порока. Характеристики ВАХ, выявленные при эндоскопическом исследовании представлены в таблице 16.

У 133 детей (92,4%) с полной ВАХ – из них 70 (48,6%) детей с односторонней атрезией, 42 (29,2%) пациентов с двусторонней атрезией хоан и 21 (14,6%) ребенок с полной атрезией хоаны с одной стороны при двустороннем поражении – при проведении эндоскопии полости носа выявлены следующие риноскопические признаки: характерно скопление тягучей слизи на дне полости носа, слизистая оболочка полости носа чаще бледно-цианотичная, либо гиперемирована при присоединении воспалительного процесса, носовые раковины недоразвиты, укорочены, задние концы носовых раковин на стороне атрезии атрофичны, в хоанальной зоне определяется преграда, полностью перекрывающая просвет хоаны, в этом случае полость носа слепо заканчивается (рис. 52, 53).

У детей школьного возраста, при наличии в анамнезе рецидивирующих воспалительных процессов в полости носа носовые раковины были не атрофичны, а напротив, слизистая была отечная, нередко выявлялась гипертрофия нижних носовых раковин (у 11 (7,6%) детей).

Таблица № 16

Характеристики ВАХ, выявленные при эндоскопическом исследовании

Признаки атрезии		Эндоскопия полости носа и носоглотки	
		абс	%
Наличие атрезии (преграды) хоаны		144	100
односторонняя		73	50,7
двусторонняя		71	49,3
полная		112	77,8
частичная		11	7,6
полная с одной и частичная с другой		21	14,6
костная		68	68,7
смешанная		41	28,5
мембранозная		4	2,8
скопление слизи в нижнем носовом ходе		133	92,4
уровень жидкости над зоной атрезии		-	-
смещение сошника		116	80,5
деформация сошника		6	4,2
Вариант деформации сошника (n=107)	С-образный	0	0
	угловой	0	0
	равномерный	0	0
	гипертрофия	0	0
	расщепление	0	0
протяженность		7	4,9



Рисунок 52. Эндоскопическая картина при полной левосторонней ВАХ: 1-задний конец нижней носовой раковины; 2 – задний отдел перегородки носа (С-образная деформации сошника); 3 – слепо заканчивающаяся полость носа в зоне хоаны.

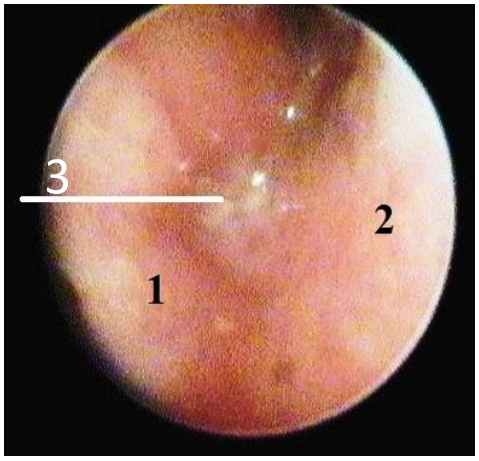


Рисунок 53. Эндоскопическая картина при полной правосторонней ВАХ: 1-задний конец нижней носовой раковины; 2 – задний отдел перегородки носа (сошник); 3 – слепо заканчивающаяся полость носа в зоне хоаны.

По данным эндоскопии полости носа и носоглотки при односторонней ВАХ выявлено смещение сошника в сторону атрезии у 59 (40,9%) детей, при двустороннем процессе - чаще в одну из сторон атрезии - у 57 (39,6%) детей. Суммарно изменения расположения сошника в виде его смещения от центральной линии по данным эндоскопии выявлено в 80,5 % (116 детей) случаев.

При неполной ВАХ у 32 (7,6%) детей (из них 21 (14,6%) ребенок с неполной ВАХ с одной стороны при двустороннем поражении, 8 (5,5%) с неполной двусторонней ВАХ и 3 (2,1%) с односторонней ВАХ) при проведении эндоскопии

полости носа выявлено: скопление тягучей слизи на дне полости носа, слизистая оболочка полости носа преимущественно бледно-цианотичная либо гиперемированная, носовые раковины недоразвиты, укорочены, задние концы носовых раковин на стороне атрезии атрофичны, у детей школьного возраста - гипертрофированы, в хоанальной зоне - преграда, частично перекрывающая просвет хоаны, визуализировано отверстие малых размеров (рис.54).

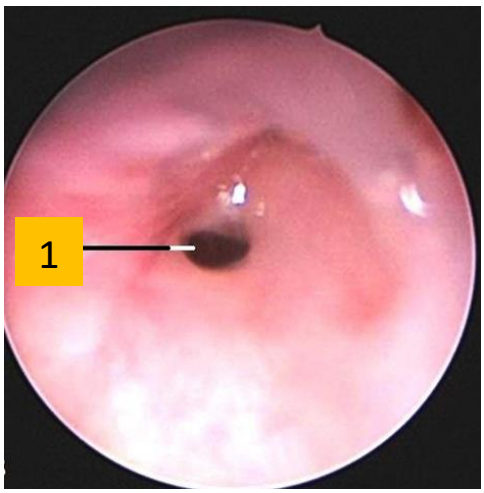


Рисунок 54. Эндоскопическая картина при неполной атрезии хоаны: 1- в зоне хоаны визуализируется отверстие малых размеров.

У всех детей эндоскопическое исследование полости носа проведено **в послеоперационном периоде** и определены: состояние хоанальных отверстий, признаки воспаления, выявлены грануляции и признаки рестенозирования. Из 67 детей контрольной группы в сроки от 3 месяцев до 2 лет у 17 детей (25,3%) выявлены признаки рестенозирования. За рестеноз мы принимали сужение просвета сформированной хоаны на 50% и более при наличии жалоб и проявлений затрудненного носового дыхания (рис.55). У остальных детей данной группы признаков рестенозирования не выявлено, однако при проведении эндоскопии мы обратили внимание на следующую особенность: просвет сформированной хоаны был преимущественно в нижнем носовом ходе (рис.56,57), атрезия частично сохранена, у 14 (20,9%) детей обнаружены синехии (рис.58) или гранулемы (рис.59) полости носа (у этих пациентов отмечалось неоднократное выпадение протекторов из полости носа и самостоятельные попытки их повторного введения).

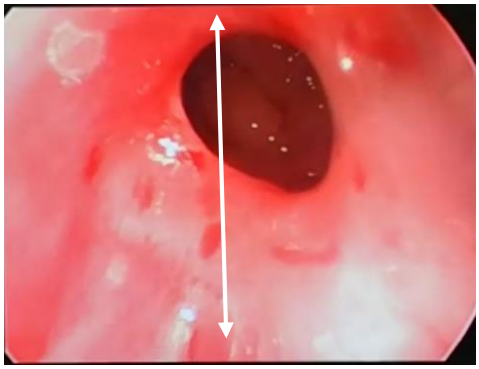


Рисунок 55. Сужение просвета сформированной хоаны более чем на 50% - эндоскопические признаки рестеноза (стрелкой обозначена интраоперационная высота хоанального отверстия).

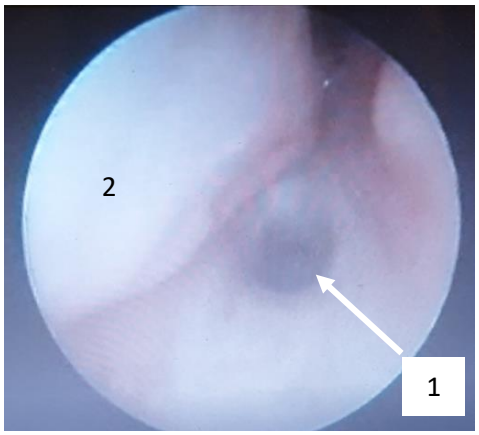


Рис. 56. Сформированное хоанальное отверстие (1) после хоанотомии без использования эндоскопии, проецирующееся на область нижнего носового хода (2- задний конец нижней носовой раковины).



Рисунок 57. Сформированное хоанальное отверстие (1) после хоанотомии без использования эндоскопии, проецирующееся на область нижнего носового хода.



Рисунок 58. Гранулема полости носа (1).

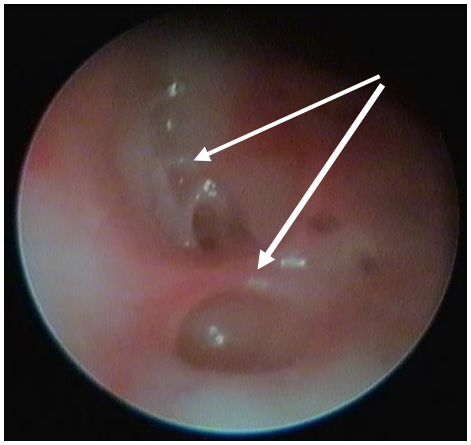


Рисунок 59. Синехии полости носа (указаны стрелками).

У детей основной группы эндоскопическое исследование проведено в следующие сроки:

- у детей с применением стента – при его удалении, через 7 суток, 6 месяцев, 1 и 2 года в обязательном порядке, далее по показаниям.

- у детей без применения стента - через сутки, 7 дней, 6 месяцев, 1 и 2 года после операции и далее по показаниям.

У 91 больного (96,8%) основной группы при эндоскопическом исследовании полости носа выявлены состоятельные хоанальные отверстия, сопоставимые по размерам с возрастными (рис. 60, 61,62). У 3 детей (3,2%) в период от 3 месяцев до 1,5 лет после проведенной трансназальной эндоскопической хоанотомии выявлены признаки рестеноза (3,2%), у этих детей применялся

протектор МИТ, и также отмечалось неоднократное выпадение стента из полости носа.

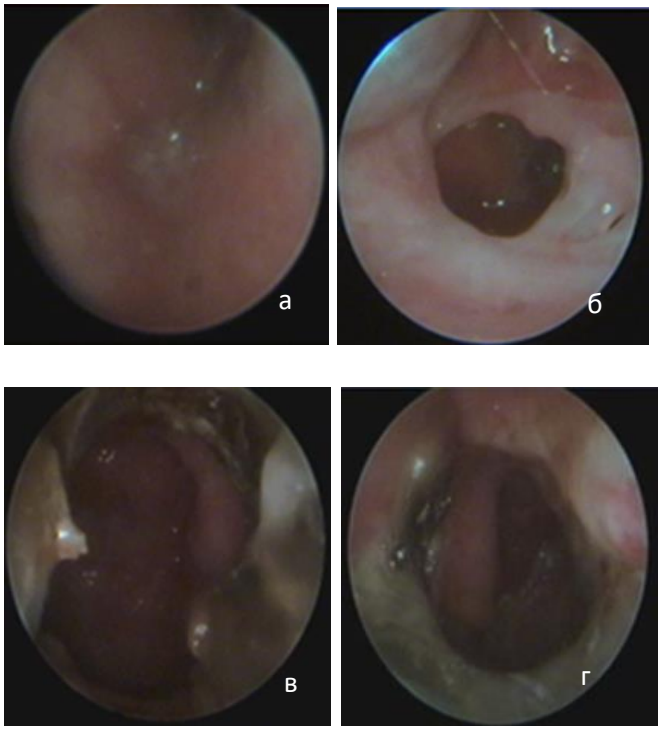


Рисунок 60. Эндоскопия полости носа у ребенка с двусторонней атрезией хоан до оперативного вмешательства (а, б) и через год (в, г).

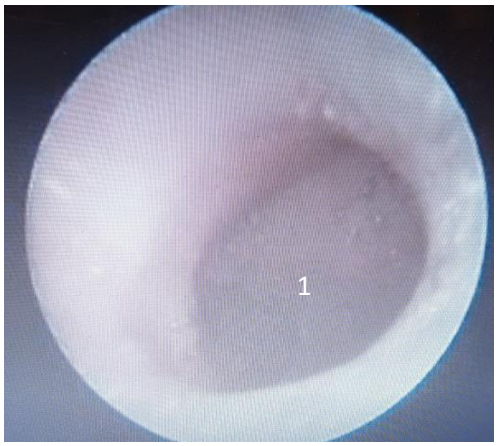


Рисунок 61. Эндоскопическая картина через 2 года после трансназальной эндоскопической хоанотомии (1-сформированная хоана).

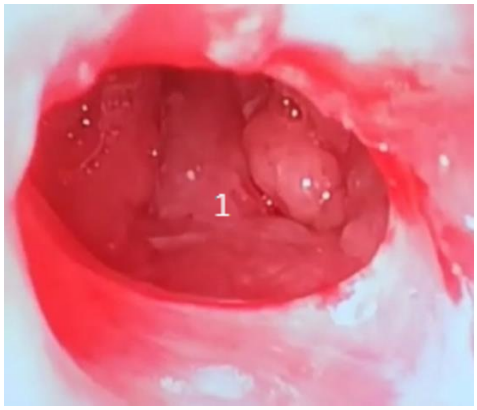


Рисунок 62. Эндоскопическая картина через 1 год после трансназальной эндоскопической хоанотомии (1-сформированная хоана).

Таким образом, эндоскопия полости носа позволила определить во всех случаях локализацию, вид атрезии хоан и выявить смещение сошника в сторону атрезии у 116 (80,5%) детей, но оценить вариант деформации сошника и протяженность атрезии позволила лишь в 4,2 и 4,9% случаев, соответственно. Для врождённой атрезии хоан при эндоскопическом осмотре характерны следующие признаки: носовые раковины чаще недоразвиты, укорочены, задние концы нижних носовых раковин на стороне атрезии атрофичны, в хоанальной зоне определяется преграда полностью или частично перекрывающая просвет хоаны, при полной атрезии полость носа слепо заканчивается. Эндоскопическое исследование было полезно на разных этапах катамнестического наблюдения для оценки состояния сформированного хоанального отверстия и позволило своевременно выявить признаки рестенозирования.

4.1.2. Результаты компьютерной томографии полости носа, околоносовых пазух и носоглотки в диагностике ВАХ у детей.

Компьютерная томография полости носа, околоносовых пазух и носоглотки проведена в РДКБ или оценены данные, представленные с места жительства. Оценены компьютерные томограммы всех 144 пациентов, у части больных результаты исследования были предоставлены не на цифровом носителе, поэтому всесторонне были проанализированы компьютерные томограммы 118 (82%) пациентов.

Нами оценены два параметра, которые помогают оценить патологическую анатомию полости носа при атрезии хоан — размер воздушного пространства хоаны и ширина сошника. За размер хоан принимали расстояние от латеральной стенки полости носа до сошника. Нами получены средние размеры воздушного пространства хоан и ширины сошника при анализе компьютерных томограмм околоносовых пазух у 100 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет, не имеющих аномалий строения структур полости носа, в том числе врождённой атрезии хоан. Средний размер хоанального отверстия составил: у детей до 1 года - 0,66 см; с 1 года до 3-х лет – 0,73 см; с 4-х до 7 лет – 0,8 см; с 8 до 11 лет – 0,83 см; с 12 до 17 лет – 0,91 см. Ширина сошника у ребёнка до 8 лет при нормальном развитии составила ≈ 0,23 см, к 18 годам она достигалп 0,28 см. Учитывая эти данные, мы оценивали параметры хоанальной зоны наших пациентов.

Алгоритм оценки данных компьютерной томографии включал в себя несколько этапов.

1. Определение достоверности данных КТ: соответствие ФИО пациента на снимке, определение соответствия маркировки правой и левой сторон путём сопоставления данных КТ и результатов риноскопии и эндоскопии полости носа и носоглотки.

Дальнейшие этапы оценки производились отдельно в отношении правой и левой половины полости носа в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях, при этом последняя дает наиболее ценную информацию в отношении особенностей анатомии порока.

2. Несмотря на великолепные диагностические возможности компьютерной томографии, при наличии на томограммах затемнения структур полости носа говорить о наличии жидкости или мягкотканых образований можно только с учётом общей клинической картины и данных эндоскопии, поэтому рекомендовалась обязательная аспирация отделяемого перед проведением исследования в связи со сложностью дифференцировки мембранозного

компонента в зоне атрезии и скопления секрета в полости носа. При оценке томограмм в случае недостаточной аспирации определялся уровень жидкости над зоной атрезии как симптом атрезии без предварительной санации полости носа (рис.63,64,65,68) – в наших наблюдениях на 48 томограммах (40,7%).



Рисунок 63. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция: 1 - односторонняя мембранозная атрезия хоаны; 2 - перегородка носа; 3 - общий носовой ход; 4 - уровень жидкости над зоной атрезии.



Рисунок 64. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция: 1 - двусторонняя смешанная атрезия хоан; 2 - сошник; 3 - общий носовой ход; 4 - уровень жидкости над зоной атрезии.



Рисунок 65. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция: 1 - односторонняя полная костная атрезия; 2 - перегородка носа; 3 - общий носовой ход; 4 - уровень жидкости над зоной атрезии.

3. Далее производилась оценка анатомии порока. Данные представлены в таблицах 3, 4, 5, 17 с учетом информации, полученной по данным КТ и сопоставлении с интраоперационными данными. Компьютерная томография у всех пациентов позволила определить наличие атрезии, одно- или двусторонний характер поражения и форму атрезии - полную анатомическую характеристику атрезии хоан (рис. 63-66). При костной форме атрезии размер воздушного пространства хоаны из-за наслоения костных структур не определялся. При других формах атрезии его размер вариабелен. По данным компьютерной томографии 82% (99 детей) наших наблюдений составили дети с костной формой атрезии хоан, у 19 детей (16,1%) выявлена смешанная форма атрезии.

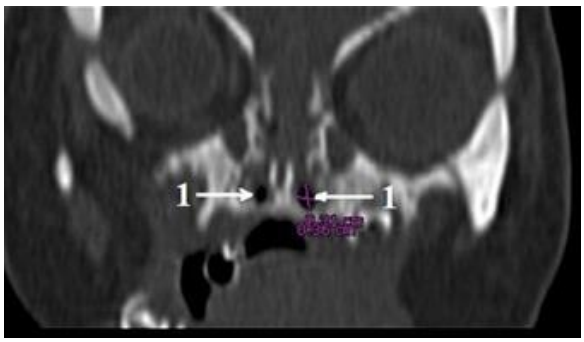


Рисунок 66. Фрагмент КТ ОНП, фронтальной проекция: 1- двусторонняя неполная атрезия хоан.

Таблица 17

Характеристики ВАХ по данным компьютерной томографии.

Признаки атрезии		КТ полости носа, ОНП и носоглотки	
		абс	%
Наличие атрезии (преграды) хоаны		118	100
односторонняя		68	57,6
двусторонняя		50	42,4
полная		92	78
частичная		6	5
полная с одной и частичная с другой		20	16,9
костная		99	100
смешанная		19	16,1
мембранозная		0	0
скопление слизи в нижнем носовом ходе		0	0
уровень жидкости над зоной атрезии		48	40,7
смещение сошника		-	-
деформация сошника		107	91
Вариант деформации сошника (n=107)	С-образный	15	14
	угловой	35	32,7
	равномерный	40	37,4
	гипертрофия	8	7,5
	расщепление	9	8,4
протяженность		118	100
Средняя протяженность в мм (M±m)		4,87±0,25	
Средняя протяженность протяженной формы в мм (n=28) (M±m)		8,86±0,47	

4. Компьютерная томография с малым шагом позволила оценить протяженность атрезии (рис. 67,74). При эндоскопическом исследовании примерная оценка протяженности была возможна только у пациентов неполной атрезией хоан в 7 (4.9%) случаев. Из таблицы 17 видно, что средняя протяженность атрезии в нашем исследовании составила 4,87±0,25 мм. Максимальная протяженность костной атрезии хоаны и задних отделов полости носа в наших наблюдениях составила 18 мм – у ребенка 3 месяцев: фактически атрезия хоаны и всей полости носа. Всего же с костными атрезиями протяженностью более 5 мм под нашим наблюдением было 28 детей. Средняя протяженность атрезии среди них составила 8,86±0,47 мм.

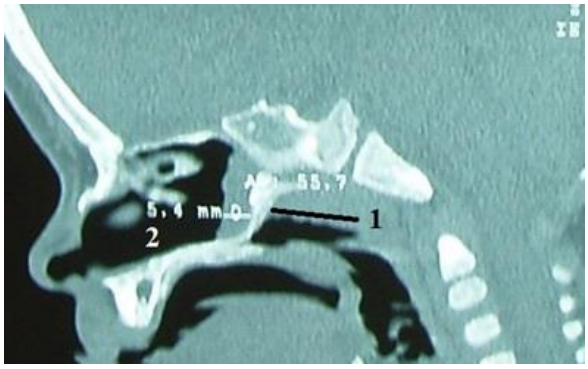


Рисунок 67. Фрагмент КТ в сагиттальной проекции ребенка с односторонней смешанной атрезией хоаны: 1-атрезия, 2-полость носа.

При оценке особенностей анатомии порока у 27 детей с CHARGE синдромом в сравнении с 49 пациентами с другими сочетанными аномалиями выявлено, что у пациентов с CHARGE синдромом достоверно чаще, чем у второй группы пациентов, встречалась протяжённая костная (более 5 мм) атрезия (51,9 и 4% соответственно, $p<0,01$)

5. КТ позволила оценить топографические соотношение хоанальной зоны (рис. 67-70).

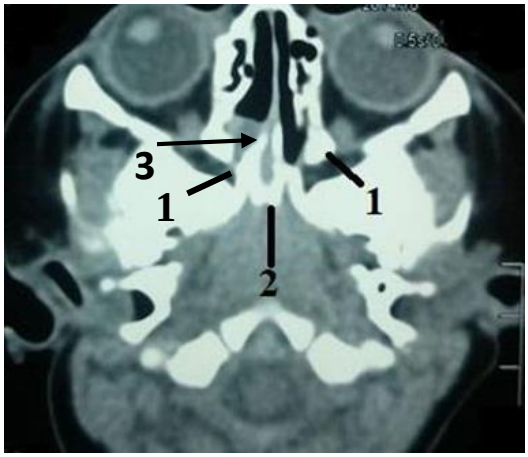


Рисунок 68. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция, смешанная атрезия хоан с частичной проекцией на канал зрительного нерва (1) с гиперплазией сошника (2), 3 - уровень жидкости над зоной атрезии.

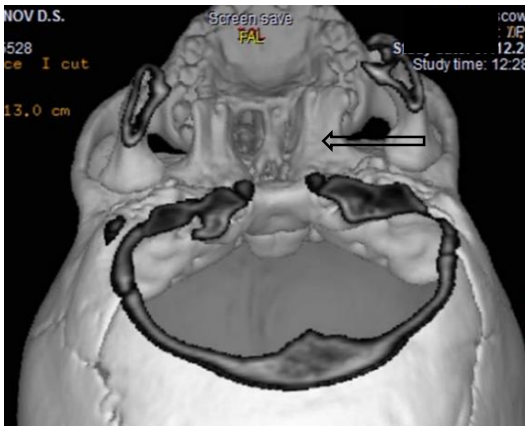


Рисунок 69. Фрагмент КТ ОНП с 3D реконструкцией: левосторонняя костная атрезия хоаны, медиализация медиальной пластинки крыловидного отростка клиновидной кости (указано стрелкой).

При анализе КТ детей с ВАХ нами выявлены следующие варианты особенностей анатомии этой зоны, каждый из которых связан с определенными рисками при оперативном вмешательстве и травматизацией важных анатомических структур:

- хоана полностью или частично проецируется на внутричерепные структуры (например, канал зрительного нерва) (рис. 68) – 5 (4,2%) случаев,
- верхняя часть костной пластинки в хоанальной зоне расположена выше свода носоглотки (рис. 67) – 11 (9,3%),

- расщепление сошника (рис.70) – 9 (7,6%) наблюдений
- медиализация медиальной пластинки крыловидного отростка клиновидной кости (рис.69) – 23 (19,5%).



Рисунок 70. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция: двусторонняя смешанная ВАХ: 1- расщепление сошника, 2- общий носовой ход.

6. По данным компьютерной томографии, в том числе в аксиальной проекции, которая, на наш взгляд, наиболее информативна при оценке особенностей анатомии хоанальной области, нами выявлены следующие варианты деформации сошника при ВАХ:

- С - образное смещение сошника в сторону атрезии при односторонней или в одну из сторон (рис.71) - 15 (14%) случаев,
- угловое смещение сошника по типу гребня (рис.72) – 35 (32,7%) наблюдений,
- равномерное смещение сошника в сторону атрезии (рис.65) – 40 (37,4%) случаев,
- гиперплазия сошника – утолщение заднего края сошника с перекрытием просвета хоанальной зоны (рис. 64,73) – 8 (7,5%) наблюдений,
- расщепление сошника (рис. 70) – 9 (8,4%) случаев.

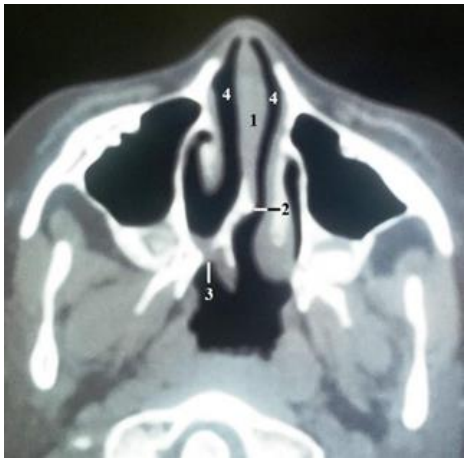


Рисунок 71. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция: 1- перегородка носа; 2 - С-образное смещение сошника; 3 - атрезия хоаны; 4 - общий носовой ход.

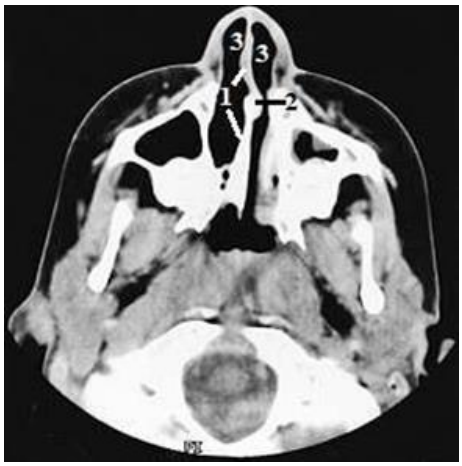


Рисунок 72. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция. Односторонняя костная атрезия хоаны с угловым смещением сошника: 1 - перегородка носа; 2 - угловая деформации; 3 - общий носовой ход.



Рисунок 73. Фрагмент КТ ОНП, аксиальной проекции: гиперплазия сошника у ребенка с двусторонней полной костной ВАХ.

При этом С – образное, угловое и равномерное смещение сошника, как правило, выявлялось при односторонней атрезии в сторону поражения, а гиперплазия сошника и его расщепление всегда наблюдались при двусторонней атрезии хоан.

По данным наших исследований костные и костно-мембранозные обструкции в 91% (у 107 пациентов) сопровождались деформацией сошника, что явилось анатомическим обоснованием для его коррекции или частичной резекции для формирования стойкого просвета при проведении хоанотомии. Кроме того, у большого числа пациентов в силу вышеуказанных анатомических особенностей, были технически ограничены возможности для формирования хоаны возрастного размера, поэтому для создания стойкого просвета резецирование сошника являлось необходимым этапом.

7. По КТ выявили сопутствующие изменения полости носа, носоглотки и близлежащих структур, что позволило спланировать и успешно провести формирование хоаны с учетом всех анатомических особенностей и оценить результат проведенного хирургического вмешательства (рис.74). Наиболее часто среди сочетанных аномалий развития и вариантов строения внутриносовых структур у пациентов с ВАХ определяли укороченные и гипопластичные нижние носовые раковины (рис.71) - в 83 (70,3%) случаев.

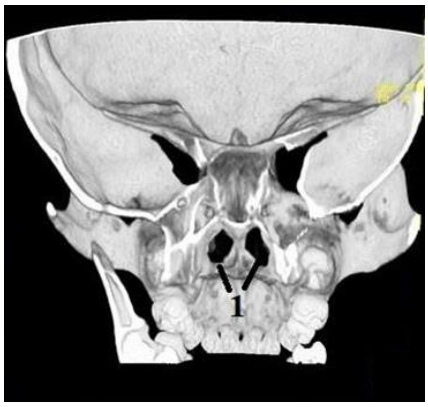


Рисунок 74. Фрагмент КТ ОНП с 3D реконструкцией ребенка после двусторонней хоанотомии: 1.сформированные хоаны.

Компьютерная томография была полезна в дифференциальной диагностике ВАХ и других причин синдрома назальной обструкции у детей. К анатомическим врождённым причинам затруднения или отсутствия носового дыхания у детей можно отнести врождённое сужение полости носа (рис.27), в ряде случаев (3(2%) сочетается ВАХ и стеноз полости носа (рис.75).

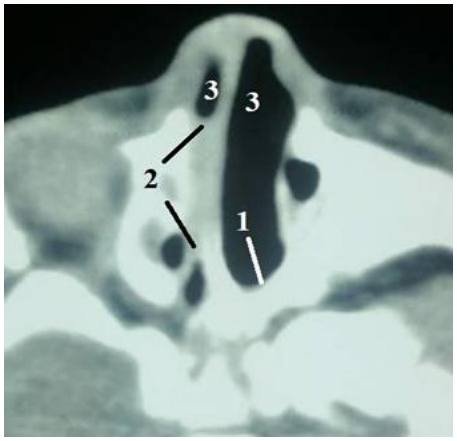


Рисунок 75. Фрагмент КТ ОНП, аксиальная проекция. Стеноз полости носа (2) и врождённая атрезия хоаны (1), 3- общий носовой ход.

В таблице 18 приведены данные, полученные при эндоскопии полости носа и КТ полости носа, ОНП и носоглотки в диагностике и результаты интраоперационных данными.

Из таблицы 18 видно, что оба исследования позволили выявить наличие атрезии, ее одно- или двусторонний характер, полное или частичное перекрытие в области хоаны. Однако при определении морфологической формы атрезии установлено, что частота выявления формы статистически значимо выше при проведении КТ по сравнению с эндоскопическим исследованием: при костной (χ^2=69,2; p <0,001) и смешанной (χ^2=5,6; p=0,018) формах. В ходе сравнительного анализа информативности КТ и эндоскопического исследования в выявлении как деформации сошника и ее вариантов, так и в определении протяжённости зоны атрезии выявлено, что КТ характеризовалась значимо большей диагностической эффективностью (χ^2=197,9; p<0,001; χ^2=86,7; p<0,001, соответственно).

Таблица 18

Характеристики врождённой атрезии хоан по данным эндоскопии и КТ

Признаки атрезии		Эндоскопия полости носа и носоглотки		КТ полости носа, ОНП и носоглотки		Интраоперационные данные		χ^2	Р/ уровень значимости
		абс	%	абс	%	абс	%		
Наличие атрезии (преграды) хоаны		144	100	118	100	144	100	-	1,000
односторонняя		73	50,7	68	57,6	73	100	-	1,000
двусторонняя		71	49,3	50	42,4	71	100	-	1,000
полная		112	77,8	92	78	112	100	-	1,000
частичная		11	7,6	6	5	11	100	-	1,000
полная с одной и частичная с другой		21	14,6	20	16,9	21	100	-	1,000
костная		68	68,7	99	100	99	100	69,2	*<0,001*
смешанная		41	28,5	19	16,1	41	25,5	5,6	0,018
мембранозная		4	2,8	0	0	4	2,8	3,2	0,072
скопление слизи в нижнем носовом ходе		113	78,5	0	0	-	-	-	-
уровень жидкости над зоной атрезии		-	-	48	40,7	-	-	-	-
смещение сошника		116	80,5	-	-	-	-	-	-
деформация сошника		6	4,2	107	91	131	91	*197, 9*	*<0,001*
Вариант деформации сошника n=107	С-образный	0	0	15	14	-	-	-	-
	угловой	0	0	35	32,7	-	-	-	-
	равномерный	0	0	40	37,4	-	-	-	-
	гипертрофия	0	0	8	7,5	-	-	-	-
	расщепление	0	0	9	8,4	-	-	-	-
протяженность		7	4,9	118	100	-	-	*86,7*	*0,049\<0,001*
Средняя протяженность в мм (M±m)				4,87±0,25					
Средняя протяженность протяженной формы в мм (n=28) (M±m)				8,86±0,47					

И КТ, и эндоскопическое исследование позволили поставить точный диагноз, при этом КТ является лучевым, но не инвазивным методом, позволяющим оценить протяженность и соотношение с соседними анатомическими структурами. Эндоскопическое исследование не дает лучевой нагрузки, но при этом являясь инвазивным может быть трудным в выполнении у детей раннего возраста ввиду анатомических и возрастных особенностей. Для получения наиболее полной информации о состоянии аномальной области считаем целесообразным обязательное применение при диагностике ВАХ у детей этих двух методов в совокупности.

Нами проведена оценка индивидуальных вариантов анатомии хоанальной области по данным КТ и эндоскопии в предоперационном планировании для оптимального выбора зоны первоначального устранения атрезии в месте наименьшей её протяженности, что особенно важно при костных формах; объема резекции сошника с учетом варианта его деформации; размера формируемого хоанального отверстия, с учетом возрастных величин хоан и анатомии конкретного пациента, что необходимо, например, при низком расположении свода носоглотки, проецировании зоны хоаны на канал зрительного нерва, во избежание травмы соседних анатомических структур.

Предоперационное планирование при подготовке к трансназальной эндоскопической хоанотомии у детей включало следующие этапы:

1. эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, анализ фото- и видеодокументации (рис. 9)

2. определение по данным КТ анатомических ориентиров хоанального отверстия, варианта деформации сошника, протяженности атрезии (рис. 67, 68,73)

3. определение зоны хирургического вмешательства, в том числе с применением 3D моделирования (рис. 69).

Таким образом, анатомия порока при ВАХ заключалась не только в наличии костной, смешанной или мембранозной преграды в области хоаны, но отличалась вариабельностью деформации сошника, что потребовало индивидуализированного подхода к планированию и проведению хирургического вмешательства. Эндоскопия полости носа и носоглотки и КТ ОНП, полости носа и носоглотки позволили выявить в 100% случаев локализацию и вид атрезии хоан, однако для определения морфологии порока, протяженность атрезии и топографии хоанальной зоны КТ является более информативным методом диагностики ($p<0,001$). КТ в 91% (у 107 пациентов) позволила выявить различные деформации сошника, что явилось анатомическим обоснованием для его коррекции или частичной резекции для формирования стойкого просвета при проведении хоанотомии.

4.1.3. Оценка состояния функции дыхания у детей с ВАХ.

Результаты передней активной риноманометрии.

Нами были оценены показатели носового дыхания у детей с ВАХ до хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде (7 день) и при катамнестическом наблюдении (через 1 год). 38 детям в возрасте 2,5 - 17 лет проведена риноманометрия, из них 23 ребенка из 1 (основной) группы и 15 детей из 2 (контрольной) группы пациентов. Всем была выполнена ПАРМ с определением суммарного объемного потока (СОП) в см^3/сек, которое рассчитывалось в точке фиксированного давления, равного 150 Па. Ограничениями использования метода были: возраст ребенка до 2,5 лет и полное отсутствие носового дыхания (двусторонняя полная ВАХ). У 9 детей с двусторонней полной ВАХ (3 пациента из 1 группы и 6 пациентов из 2 группы) проведение исследования перед операцией не представлялось возможным. Поэтому в предоперационном периоде ПАРМ проведена 29 детям с односторонней атрезией хоан (20 пациентов 1 группы и 9 пациентов 2 группы). Распределение пациентов, которым проводилась ПАРМ, по группам и локализации атрезии представлено в таблице 19.

Таблица 19

Распределение пациентов, которым проводилась ПАРМ, по группам и локализации атрезии.

Локализация ВАХ	Основная группа	Контрольная группа
Двусторонняя	3	6
Односторонняя	20	9
Σ, n	23	15
Σ, n	38	

В таблице 20 приведены показатели суммарного объемного потока при носовом дыхании у детей с ВАХ.

Таблица 20

Показатели СОП при носовом дыхании у детей с ВАХ.

Группа	n	Значение ПАРМ до операции	Значение ПАРМ на 7-е сутки после оперативного вмешательства	Значение ПАРМ через 1 год после операции	Динамика значений ПАРМ (%)
Основная (односторонняя атрезия)	20	455 (+/- 2,89)	908 (m = ±0,459)	921 (m = ±0,733)	1,43
Основная (двусторонняя атрезия)	3	-	802 (m = ±1.155)	875 (m = ±1.732)	9,10
Контрольная (односторонняя)	9	467	720 (m = ±0.986)	865 (m = ±1.006)	20,4
Контрольная (двусторонняя)	6	-	650 (m = ±1.528)	870 (m = ±0.931)	33,85

В основной группе показатели СОП через 1 год были выше, чем при исследовании на 7 сутки, но эта разница не так существенна, как в контрольной

группе (1,43% и 9,1% динамика показателя ПАРМ у детей с односторонней и двусторонней атрезией, соответственно). Эти данные также сопоставимы с данными эндоскопического исследования: эндоскопическая методика хоанотомии позволила сформировать отверстие большего диаметра, и разница в показателях СОП в этом интервале была обусловлена в группе односторонней атрезии только стиханием воспалительных явлений, поскольку эти дети оперировались с бесстентовой методикой, а в группе двусторонней атрезии динамика связана и со стиханием воспаления и с изменением просвета для прохождения воздушной струи после удаления стента.

При сопоставлении показателей СОП, регистрированных через год после оперативного вмешательства, между оперированной и неоперированной стороной у детей с односторонней атрезией хоан выявлены следующие особенности.

В контрольной группе из 9 детей с односторонней атрезией хоан показатели СОП были сопоставимы между оперированной и неоперированной сторонами в 7 случаях. В 2 случаях СОП на стороне операции был меньше, чем на здоровой на 13% и 11% соответственно, при этом субъективно дети и родители затруднения носового дыхания не отмечали.

В основной группе из 20 детей с односторонней атрезией хоаны у 15 детей показатели СОП были сопоставимы между оперированной и неоперированной сторонами (рис.6). В 5 случаях показатели СОП были выше в оперированной половине носа по сравнению со здоровой (на 11-18%), у этих детей по данным эндоскопии полости носа сформированные хоанальные отверстия имели несколько больший размер по сранению со здоровой стороной. Эти данные также указывают на эффективность трансназальной эндоскопической хоанотомии.

Кроме того, у 3 пациентов контрольной группы при повторном исследовании через год выявлено снижение показателя СОП: эти дети отмечали выраженное ухудшение носового дыхания и при проведении эндоскопии полости носа выявлено рестенозирование.

Таким образом, метод ПАРМ позволил объективно оценить дыхательную функции пациентов с ВАХ в динамике в период пред- и послеоперационного наблюдения, за исключением детей раннего возраста. По данным ПАРМ показатели СОП достоверно выше в основной группе ($p<0,01$), что соотносится с диаметром сформированных хоанальных отверстий при эндоскопической трансназальной хоанотомии, сопоставимым по размеру с возрастными. Полученные данные позволили использовать данный метод в качестве контроля дыхательной функции и состоятельности хоан в динамике в послеоперационном периоде.

Результаты пульсоксиметрии.

У 113 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет в качестве метода диагностики нарушения дыхания мы использовали кардиореспираторный мониторинг с пульсоксиметрией, поскольку у детей ясельного возраста использование риноманометрии ограничено или в ряде случаев технически невозможно.

По данным пульсоксиметрии СОАС верифицирован у 95 (83,9 ± 8,1%) детей обеих групп до оперативного вмешательства, из них:

легкая степени тяжести — у 68 (60,0 ± 8,9%) детей,

средней степени — у 15 (13,3 ± 6,2%),

тяжелой степени — 12 (10,6 ±6,3%).

У 8 (26,7 ± 8,7%) детей не было зарегистрировано синдрома гиповентиляции во время сна, 6 пациентов из которых являлись к тому моменту носителями трахеостомы.

В таблице 21 представлено распределение пациентов с ВАХ в зависимости от тяжести СОАС в до- и послеоперационном периоде.

Таблица 21

Распределение пациентов в зависимости от тяжести СОАС у детей с врождённой атрезией хоан в до и послеоперационном периоде.

Группа	До операции			Через 1 год после операции		
	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
Основная (односторонняя ВАХ)	3 (3,2±3,7 %)	2 (1,76 ± 5,2%)	0	0	0	0
Основная (двусторонняя ВАХ)	32 (33,7±4,3%)	6 (6,3±5,1 %)	7 (7,4±4,1 %)	0	1 (0,88 ± 4,2%)	0
Контрольная (односторонняя ВАХ)	4 (4,2±3,2 %)	2 (1,76 ± 5,2%)	0	0	0	0
Контрольная (двусторонняя ВАХ)	29 (30,5±4,3%)	5 (4,4 ± 5,7%)	5 (4,4 ± 5,7%)	5 (4,4 ± 5,7%)	0	0
	68 (60,0 ± 8,9%)	15 (13,3 ± 6,2%)	12 (10,6 ±6,3%)	5 (4,4 ± 5,7%)	1 (0,88 ± 4,2%)	0
Всего:	95 (83,9 ± 8,1%)			6 (5,28±4,5%)		

Уровни значений сатурации (SpO2) — напряжение кислорода в крови, варьировали от 92% до 99%. Средний показатель составил 96% (96,0 ± 98,0%). Максимальное значение SpO2 у детей с односторонней атрезией хоан - от 96% до 99%, среднее значение составило 99% (98,0 ± 99,0%). Минимальное значение SpO2 варьировало от 74% до 95% у детей с двусторонним поражением, средний показатель — 91% (88,0 ± 93,0%).

У 43 (38 %) детей с двусторонней ВАХ значения SpO2 были менее 85%, что свидетельствовало о тяжелой степени транзиторной ночной гипоксемии.

Через 1 год после хоанотомии всем детям повторно проведено исследование дыхательной функции во сне. СОАС тяжелой степени тяжести не был зарегистрирован ни у одного пациента. Средняя степень СОАС зарегистрирована у 1 (0,88 ± 4,2%), легкая – у 5 (4,4 ± 57%).

Показатели ИД через 1 год после оперативного вмешательства у всех 113 пациентов не регистрировались в клинических значимых уровнях. Показатели средних уровней SpO2 у пациентов после хоанотомии составляли от 95 до 99% (в среднем 97%) у всех прооперированных пациентов, статистически значимых отличий по группам не выявлено.

Таким образом, пульсоксиметрия явилась не только диагностически значимым методом скринингового исследования обструктивных нарушений дыхания у детей с ВАХ, но и позволила оценить тяжесть нарушения дыхательной функции у детей с ВАХ.

4.2. Результаты медико – генетическго исследования

4.2.1. Анализ анамнестических данных

Этиология врождённых пороков развития, в том числе и ВАХ, гетерогенна. При анализе анамнестического раздела тематических карт выявлены потенциально тератогенные факторы, которые влияли на процесс формирования плода и возможность возникновения ВАХ на ранних этапах эмбриогенеза.

Среди социально-демографических факторов риска формирования пороков развития при оценке возраста родителей и типа брака выявлено следующее. Средний возраст матери на момент беременности в наших наблюдениях составил 30,07 лет. Первородящих в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) – 9 женщин. Не первородящих матерей в ПРВ - 20 женщин. Таким образом, число матерей в ПРВ у детей с ВАХ составило 29 (20,1%), самый поздний возраст в наших

наблюдениях – 49 лет. Средний возраст отцов составил 32,7 лет, самый поздний возраст отца в наших наблюдениях – 52 года. Под нашим наблюдением находилось 5 (3,5%) детей, рожденных в инбредном (кровнородственном) браке.

В группе экологических факторов обратили на себя внимание следующие: 44 семьи (30,5%) проживали в крупных промышленных центрах; у 12 матерей и у 3 отцов имелась профессиональная вредность – контакт с токсическими веществами и радиацией (10,4%).

Из медико-биологических факторов особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу. Выявленные факторы представлены в таблице 13.

Таблица 13

Факторы риска формирования пороков развития у детей с ВАХ

Медико-биологические факторы		Число пациентов (n\%)	
медицинские аборты, предшествующие рождению ребенка		19 (13,2%)	
инфекционные заболевания	ОРВИ, пневмония в 1 половине беременности	7 (4,9%)	18 (12,5%)
	инфекции, передаваемые половым путем	11 (7,6%)	
наличие у матери хронических заболеваний мультифакториального генеза		8 (5,6%)	
отягощенная наследственность семьи ВПР		2 (1,4%)	
осложненное течение беременности с угрозой прерывания в I триместре		19 (13,2%)	
беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий		2 (1,4%)	
курение и употребление алкоголя во время беременности		9 (6,3%)	
Травма (падение с высоты в I триместре)		1 (0,7%)	
Всего		78 (54,1%)	

Из таблицы 13 видно, что среди медико-биологических факторов риска формирования пороков развития у пациентов чаще выявлены медицинские аборты, предшествующие рождению ребенка (у 19 (13,2%)) и осложненное течение беременности с угрозой прерывания в I триместре (у 19 (13,2%)). Также обращает на себя внимание указание в анамнезе на инфекционное заболевание, перенесенное матерью во время беременности у 18 (12,5%) детей с ВАХ, в том числе у 11 (7,6%) матерей выявлены инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, токсоплазмоз, ЦМВ-инфекция, ВИЧ-инфекция, носительство HCV).

Таким образом, по нашим данным, как внешние, так и внутренние тератогенные факторы безусловно оказывали влияние на развитие плода и развитие эмбриопатий, в частности, ВАХ. В наших наблюдениях чаще выявлены медико-биологические (в 54,1% случаев) и экологические факторы риска (в 40,9% случаев).

4.2.2. Сопутствующая врождённая патология у детей с ВАХ

На первом этапе медико-генетического обследования назначали общеклинические исследования и консультации специалистов при обнаружении патологии со стороны других органов и систем. ВАХ как порок развития может быть проявлением генетического синдрома, поэтому установление синдромологической формы наследственной патологии имело значение для выявления скрытых дефектов развития и функциональных отклонений в рамках установленного синдрома, при подготовке больного к операции для предупреждения возможных осложнений во время операции и в послеоперационном периоде, при выборе тактики лечения.

Из 144 детей, находившихся под нашим наблюдением, у 68 (47,2%) детей ВАХ была изолированным пороком развития (при обследовании других аномалий развития и выраженных признаков дисэмбриогенеза не выявлено).

Структура сочетанной врождённой патологии представлена на рисунке 28.



Рисунок 28. Структура сочетанной врождённой патологии у детей с ВАХ.

Из диаграммы видно, что более чем у половины детей – в 76 (52,8%) случаях ВАХ сочеталась с другими пороками развития: из них у 59 (77,6%) детей была двусторонняя атрезия, а у 17 (22,4%) - односторонняя (таблица 14). Таким образом, при сочетании ВАХ с другими аномалиями развития преобладает двусторонняя форма поражения ($p<0,05$).

Таблица 14

Частота встречаемости сочетанных аномалий развития у детей с ВАХ.

Вид ВАХ	Общее количество обследуемых детей	Количество детей с сочетанной патологией
Двусторонняя	71 (49,3%)	59 (41%)
Односторонняя	73 (50,7%)	17 (11,8%)
Всего	144 (100%)	76 (52,8%)

При этом у 46 детей (60,5%) выявлены несиндромальные сочетания аномалий развития, а у 30 детей (39,5%) – генетические синдромы: из них 27 детей (35,5%) с CHARGE синдромом и 3 детей (3,9%) с другими синдромами (синдром Корнелии де Ланге, синдром Маршалла-Смита, синдром эктодермальной дисплазии).

Ниже рассмотрена структура сочетанной врождённой патологии у детей с несиндромальной патологией (n=46).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у 21 ребенка (45,7%): из них врождённые пороки сердца у 10 (47,6%) детей: у 5 (23,8%) – открытое овальное окно, у 5 (23,8%) – грубые пороки (тетрада Фалло, коарктация аорты, врождённый порок развития митрального клапана; аневризма межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый аортальный проток); у 11 (52,4%) – малые аномалии - хордальная дисфункция.

При офтальмологическом обследовании врождённая патология со стороны органа зрения выявлена у 14 детей (30,4%): у 3 (21,4%) – колобома радужки, у 1 (7,1%) – анофтальмия, у 2 (14,3%) – микрофтальмия (опередялась на стороне поражения), у 2 (14,3%) – экзофтальм за счет малого размера орбит, у 3 – частичная или полная атрофия сетчатки, у 1 (7,1%) – мегалокорнеа, у 1 (7,1%) ребенка с двусторонней ВАХ определялся врождённый стеноз носослезных каналов.

Со стороны уха и органа слуха у 1 (2,1%) ребенка выявлена врождённая глухота, у 2 (4,3%) – врождённая сенсоневральная тугоухость, у 1 ребенка (2,1%) – привески ушной раковины, у 1 ребенка (2,1%)– недоразвитие ушной раковины.

Пороки челюстно-лицевой области были представлены: у 1 (2,1%) – краниосиностозом, у 2 (4,3%) – расщелиной губы и твердого неба (у 1-го ребенка с односторонней и у 1-го ребенка с двусторонней атрезией хоан); у 1-го ребенка (2,1%) - врождённой косой расщелиной лица, губы и неба; 1 ребенок (2,1%) - врождённой аплазией ситовидной пластинки и внутриносовой мозговой грыжей.

Со стороны центральной нервной системы: у 1 ребенка (2,1%) - микроцефалия, у 2 (4,3%) – агенезия мозолистого тела.

Также под нашим наблюдением был 1 ребенок (2,1%) с агенезией левой почки и 1 пациент (2,1%) - с врождённой сенсоневральной тугоухостью, с отсутствием промежуточного бронха, трахеального верхнего долевого бронха,

сужения нижнедолевого бронха. Сторона ВАХ сочеталась со стороной поражения и почки и лёгких.

Кроме аномалий развития у 45 детей (59,2%) в возрасте до 1 года отмечалось отставание в росте и гипотрофия различной степени.

ВАХ как синдромальная патология была представлена в 30 (39,5%) случаях. При этом 27 детей (35,5%) были с CHARGE синдромом: всем пациентам с CHARGE синдромом клинический диагноз установлен согласно новым диагностическим критериям (глава 1). На основании изучения литературных данных мы составили диагностический алгоритм для данного синдрома (рис. 29).

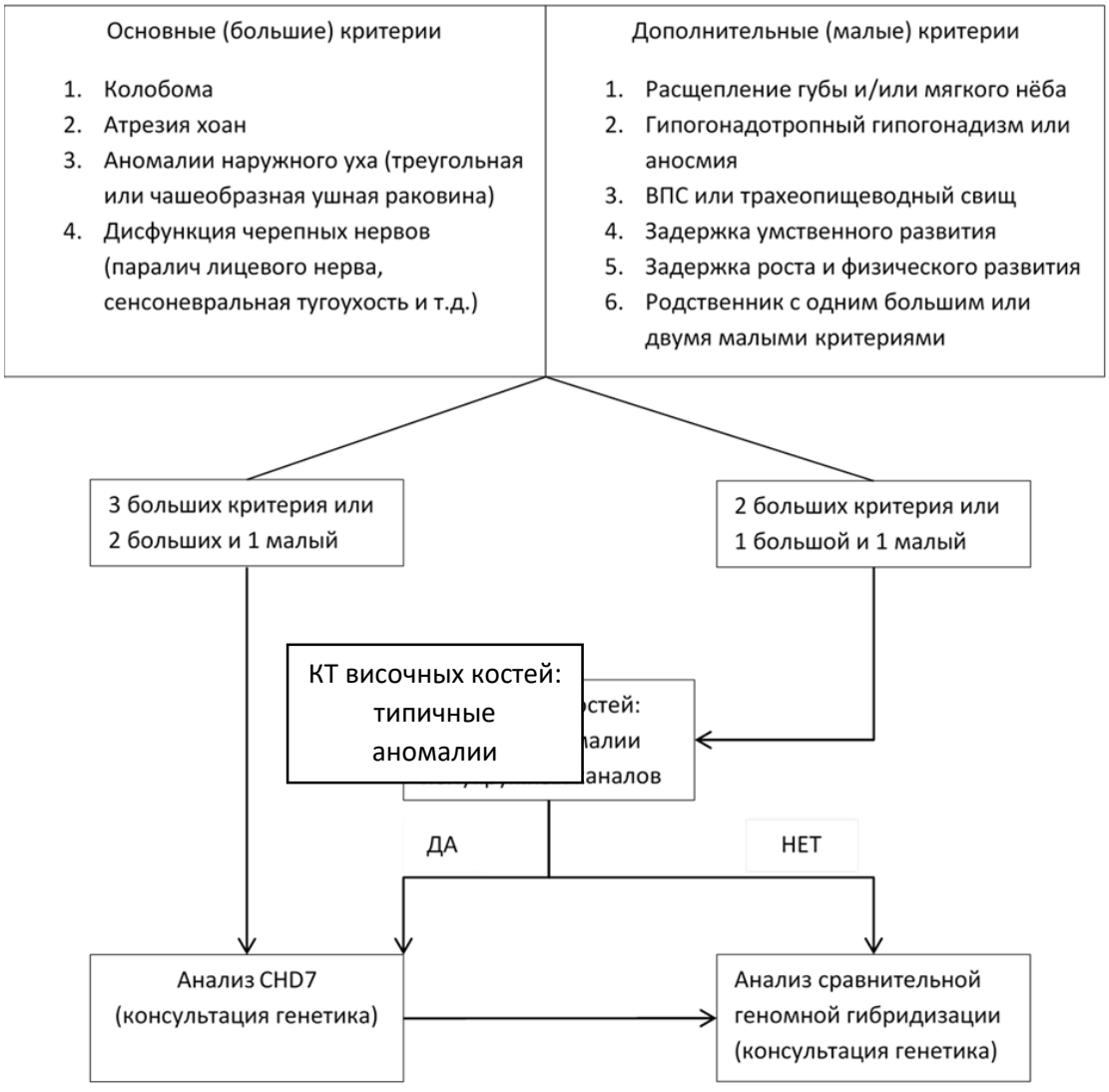


Рисунок 29. Диагностический алгоритм CHARGE синдрома.

По результатам анализа сопутствующей врожденной патологии у детей с ВАХ согласно критериям A. Verloes и K.D. Blake все пациенты с сочетанными аномалиями развития (76 (100%) детей) разделены на 2 группы: I группа — 27 (35,5%) детей с клиническим диагнозом синдром CHARGE и II группа — 49 (64,5%) детей с другими сочетанными аномалиями развития, в том числе 3 (3,9%) ребенка с синдромальной патологией. В обеих группах преобладали девочки: в I группе — 63%, а во II группе — 71,4% (p>0,1), такое распределение по полу в целом характерно для ВАХ.

У пациентов с синдромом CHARGE патология глаз была представлена: колобома сетчатки — у 4 (14,8%) пациентов, радужки — у 3 (11,1%) (рис.30); анофтальм — у 2 (7,4%) пациентов (рис.31), микрофтальм — у 2 (7,4%) (рис.32), колобома нижнего века — у 1 (3,7%), колобома радужки в сочетании с микрофтальмом — у 1 (3,7%), частичный птоз, короткий разрез глаз с частичным отсутствием края ресниц, микрофтальм, сходящееся косоглазие, альбинотический тип строения глазного дна — у 1 (3,7%) (рис.33).

Таким образом, у 14 (51,8%) детей отмечены пороки развития глаз.



Рисунок 30. Колобома радужки у ребенка с CHARGE синдромом.



Рисунок 31. Двусторонний анофтальм у ребенка с CHARGE синдромом.



Рисунок 32. Двусторонний микрофтальм у ребенка с CHARGE синдромом.



Рисунок 33. Частичный птоз, короткий разрез глаз с частичным отсутствием края ресниц, микрофтальм, сходящееся косоглазие, стеноз носослезного канала у ребенка с CHARGE синдромом.

К аномалиям наружного уха при исследуемом синдроме относят специфическую деформацию ушных раковин: треугольная или чашеобразная ушная раковина выявлена у 23 (85,2%) наших пациентов (рис. 31,34).

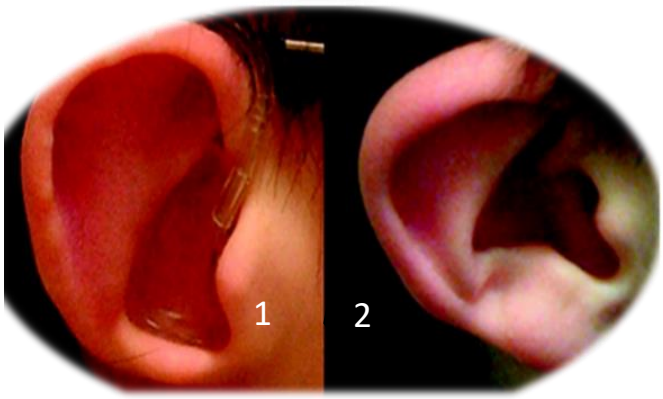


Рисунок 34. Чашеобразная (1) и треугольная (2) ушные раковины у детей с CHARGE синдромом.

Дисфункция черепных нервов в виде паралича лицевого нерва (у 1 (3,7%) ребенка) (рис.35) и сенсоневральной тугоухости или глухоты (у 13 (48,1%) детей)

наблюдались у 14 (51,8%) пациентов. Все дети с выявленной сенсоневральной тугоухостью или глухотой находятся под наблюдением сурдолога, по показаниям слухопротезированы.

Из дополнительных (малых) критериев у наших пациентов выявлены: расщепление губы и мягкого неба — у 1 (3,7%) ребенка, гипогонадотропный гипогонадизм — у 1 (3,7%) ребенка, врожденный порок развития сердца — у 9 (33,3%) детей и малые аномалии развития сердца в виде хордальной дисфункции — у 10 (37%) детей, атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищом — у 1 (3,7%) ребенка. Задержку умственного развития наблюдали у 25 (92,6%) детей; задержка роста и физического развития - в 100% случаев. Родственник с одним большим или двумя малыми критериями у наших пациентов не выявлен.



Рисунок 35. Паралич лицевого нерва у ребенка с CHARGE синдромом.

Компьютерная томография височных костей проведена 8 детям, гипоплазия лабиринта (аномалия Мондини), которая описана в литературе как одно из возможных проявлений синдрома CHARGE, выявлена у 3 (11,1%) детей. У одного ребенка (3,7%) с синдромом CHARGE, одним из проявлений которого являлась сенсоневральная тугоухость по данным компьютерной томографии височных

костей, выявлены гипоплазия барабанных полостей и антрума, стеноз окон лабиринта.

Из 27 детей в 24 (88,9%) случаях с данным синдромом ВАХ была двусторонней. При сравнении с пациентами II группы (с другими сочетанными аномалиями развития) отмечена следующая клинико-анатомическая характеристика ВАХ как проявления синдрома CHARGE. У пациентов II группы двусторонний характер поражения диагностирован в 17 (34,7%) случаях. Следовательно, при ВАХ, сочетанной с синдромом CHARGE, статистически значимо чаще наблюдается двусторонний вариант атрезии хоан (p<0,01).

Таким образом, 27 детей, удовлетворяли клиническим критериям синдрома CHARGE. Нами проведён молекулярно-генетический тест на определение мутаций в гене CHD 7. Результаты данного исследования приведены в разделе медико-генетического обследования.

Клинический пример.

Ребенок Г., 3 г. находился в ЛОР-отделении РДКБ 15.08.2012 года по 2.09.2012 с диагнозом: врождённая двусторонняя полная костная атрезия хоан, носитель трахеостомы.

Поступил с жалобами на отсутствие носового дыхания с рождения, с конца первого месяца жизни из полости носа – постоянные слизисто-гнойное отделяемое.

Из анамнеза известно: ребенок от 5 беременности, 1 родов на 34 неделе. Родился в асфиксии, с дыхательной и сердечной недостаточностью, в течение 8 суток находился на ИВЛ. При обследовании выявлены множественные пороки развития: коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, двусторонняя врождённая атрезия хоан, двусторонняя пиелоэктазия, колобома радужки, пупочная грыжа; органическое поражение ЦНС. В периоде новорожденности в связи с тяжестью состояния трахеотомирован, находился на зондовом кормлении. В последующем в связи врождённым пороком

развития сердца перенесла этапные оперативные вмешательства на сердце. Также оперирована в отделении урологии в связи с пузырно-мочеточниково-лоханочным рефлюксом.

При внешнем осмотре: гидроцефальная форма черепа, гипертелоризм (рис.36).

Учитывая наличие множественных пороков развития и задержку речевого развития ребенка впервые проведено аудиологическое обследование – выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2 степени, ребенку рекомендовано слухопротезирование. Заключение окулиста: микрофтальм, нистагм, колобомы дисков зрительных нервов. Рекомендованы курсы нейротрофической терапии и плановая госпитализация в отделение офтальмологического профиля.



Рисунок 36. Девочка 3 лет с двусторонней полной костной атрезией хоан (CHARGE синдром).

При эндоскопии полости носа – слизистая бледно-цианотичная, в общих носовых ходах вязкое слизистое отделяемое, после аспирации отделяемого осмотрены задние отделы полости носа, выявлены слепо заканчивающиеся носовые ходы с двух сторон. Проведена компьютерная томография полости носа, околоносовых пазух и носоглотки, выявлена двусторонняя полная костная ВАХ.

Ребенку проведена двусторонняя эндоскопическая трансназальная хоанотомия с введением протекторов с расширенной дистальной зоной (рис. 36).

Согласно алгоритму, приведенному на рисунке 29, у ребенка всесторонне оценены большие и малые критерии для диагностики CHARGE синдрома. Среди больших критериев выявлены 3: двусторонняя полная костная ВАХ; микрофтальм, колобомы дисков зрительных нервов; сенсоневральная тугоухость. Среди малых критериев выявлены 3: врождённый порок сердца: резкая коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно; задержка умственного развития; задержка физического развития.

Для постановки клинического диагноза CHARGE синдрома достаточно наличие 3 больших или 2 больших и 1 малого критерия. Таким образом, в данном случае этот диагноз не вызывает сомнения. Проведение молекулярно-генетического анализа на мутацию гена CHD7 по усмотрению родителей проведено не было.

ВАХ как синдромальную патологию наблюдали еще у 3 детей: с синдромом Корнелии де Ланге, синдромом Маршалла-Смита, синдромом эктодермальной дисплазии (рис.24). У 2 детей - двусторонняя полная костная атрезия хоан, у одного - односторонняя.

Таким образом, у детей синдромальной патологией в большинстве случаев выявлена двусторонняя костная ВАХ, что соотносится с литературными данными. Обследование и реабилитация таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода.

На основании полученных данных нами составлен алгоритм обследования детей с ВАХ, ассоциированной с другими аномалиями развития (таблица 15).

Таблица 15

Ведение детей с ВАХ с CHARGE синдромом (сопутствующими ВПР)

Проблема\ аномалия развития	Диагностика	Лечение\наблюдение\ реабилитация
Врожденная атрезия хоан	Клиника: отсутствие\ затруднение носового дыхания, рецидивирующие воспаления ЛОР-органов, отрицательные результаты при катетеризации полости носа и контрастировании слизи, эндоскопия и КТ носа и околоносовых пазух, головного мозга, височных костей.	Поддержание ротового дыхания до операции, трахеотомия по показаням, хирур-гическое лечение – эндоскопическая транс-назальная хоанотомия с\без стента, наблюдение ЛОР
Колобома	Офтальмологическое обследование	Наблюдение офтальмолога
Врожденные аномалии сердца	ЭхоКГ: выявление интракардиальных дефектов, аномалий аорты и крупных сосудов	Кардиохирургия, наблюдение у кардиолога
Нарушение слуха	Аудиологическое обследование, КТ височных костей	Слухопротезирование, реабилитация
Аномалии наружного уха	Сложности с креплением слуховых аппаратов\эстетический дефект	Пластическая хирургия
Аномалии ЦНС	КТ и\или МРТ головного мозга, по показаниям ЭЭГ	Наблюдение и лечение у невролога, реабилитация
Проблемы кормления, гипотрофия	По показаниям: эзофагогастроскопия, рентгенография пищевода с барием	Коррекция питания: диетолог, гастроэнтеролог, зондовое кормление, по показаниям хирургическое лечение
Аспирационный синдром	См. предыдущий пункт, ларинготрахеобронхоскопия	Антирефлюксная терапия, торакальный хирург (операция по показаниям)
Синдром сухого глаза -парез лицевого нерва	Консультация офтальмолога	Наблюдение офтальмолога (консервативная терапия\тарзорафия)
Аномалии почек	УЗИ почек	Наблюдение\хирургическое лечение у уролога\ нефролога
Гипогонадизм, крипторхизм	Консультация эндокринолога	Гормональная терапия, по показаниям хирургия при крипторхизме
Задержка психо-моторного развития	Оценка слуховой и вестибулярной функции, обследование у невролога	Нейроторопная терапия, реабилитация, нейропсихологическая и педагогическая коррекция

4.2.3. Клинико-генеалогическое обследование пациентов с ВАХ

Всем 144 детям проведено клинико-генеалогическое обследование, позволившее при подробном составлении родословной выявить наличие или отсутствие подобных заболеваний в семье.

У всех детей с сочетанными аномалиями развития выявлены различные признаки дисэмбриогенеза. Из 68 (42,7%) детей с изолированной формой ВАХ (без сопутствующих пороков развития) стигмы дизэмбриогенеза\микроаномалии выявлены в 49 (72%) случаев, такие как: экзофтальм, косоглазие, седловидная переносица, аномалии прикуса, «готическое» небо, короткая уздечка языка, фимоз, пупочная грыжа, воронкообразная грудная клетка, сандалевидная щель на стопе.

При составлении подробного клинико-генеалогического анализа у обследуемых нами больных в их семьях выявлены подобные морфофункциональные изменения. В 1 случае ВАХ имела место у родителя: у девочки с односторонней ВАХ без сопутствующих пороков развития односторонней ВАХ также страдала и мать, которая в детском возрасте также находилась на хирургическом лечении в ЛОР - отделении РДКБ. В другом случае односторонняя ВАХ была выявлена у дедушки ребенка по материнской линии.

4.2.4. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование

Цитогенетическое обследование детей с множественными пороками развития и их родителей включало анализ кариотипа и выявление хромосомных аберраций и было проведено 63 (43,8%) пациентам (рис. 42). Однако, хромосомных болезней не было выявлено.

25 (17%) детям с целью дальнейшего уточнения характера заболевания и постановки окончательного диагноза использованы биохимические методы диагностики при подозрении на болезни обмена веществ, рентгенологическое исследование для изучения костного возраста больного, компьютерные

дифференциально-диагностические программы по генетике и молекулярно-цитогенетические исследования - для выявлений конкретных мутаций.

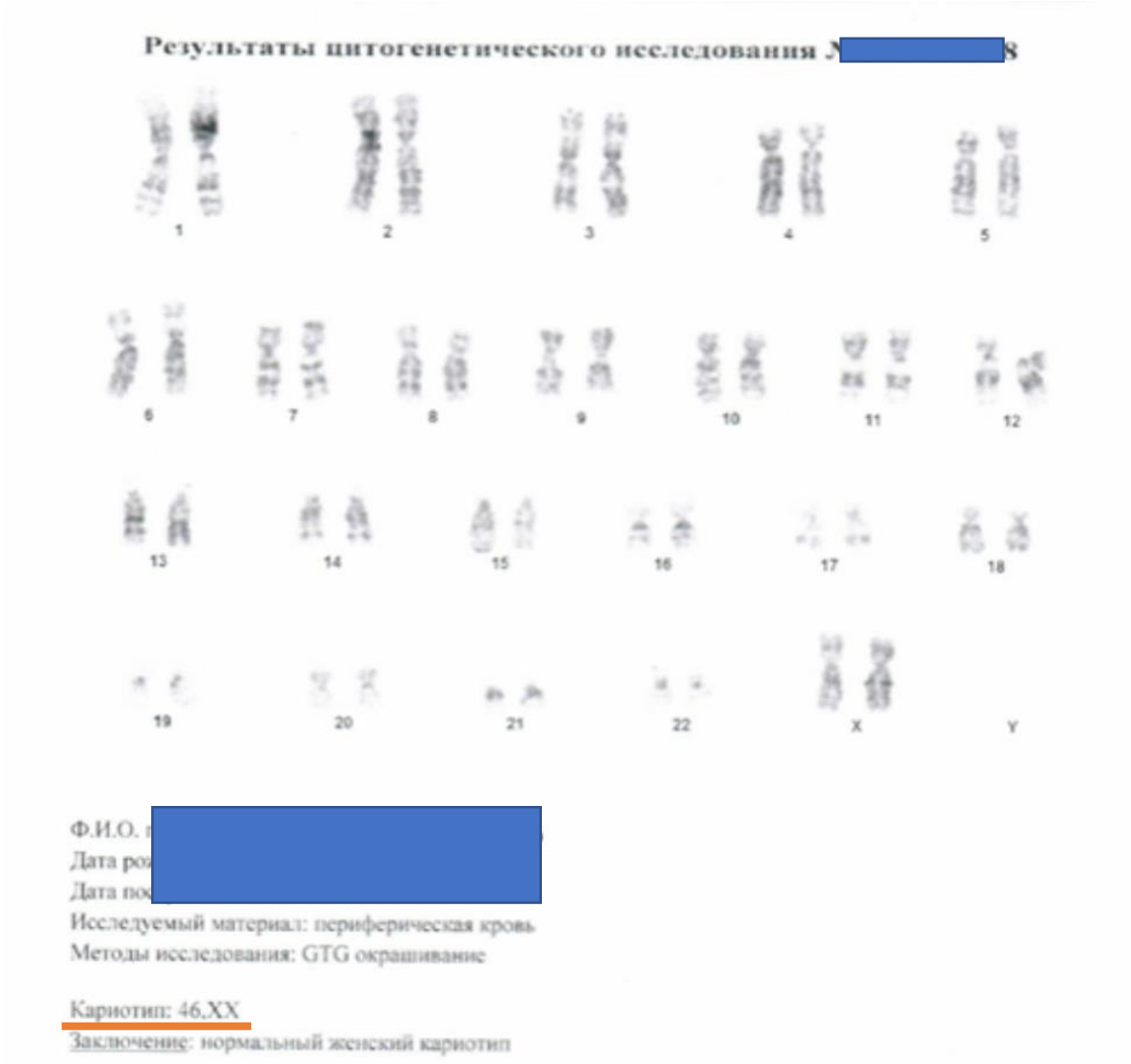
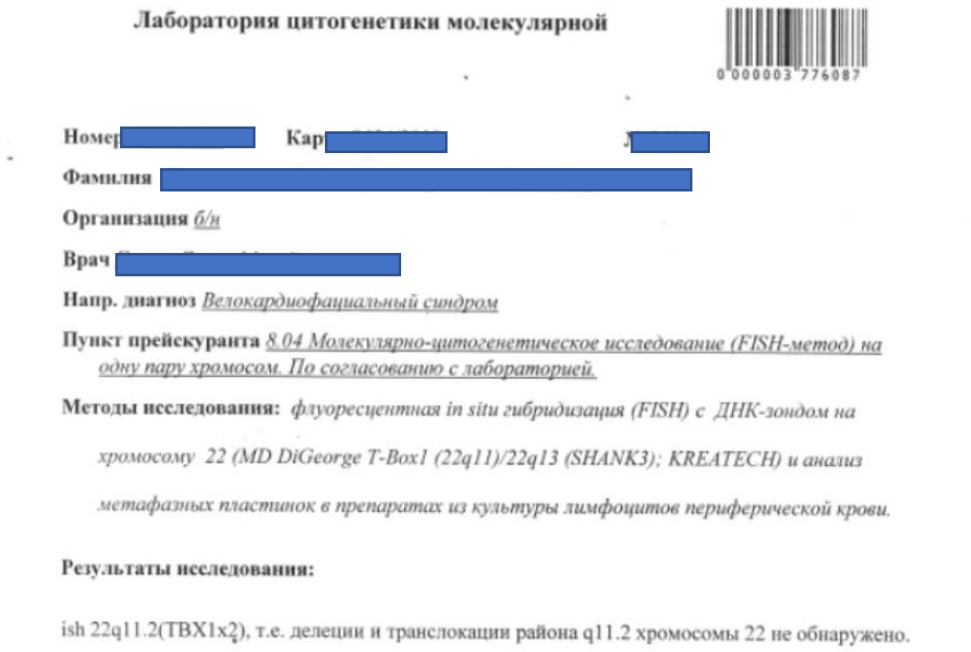


Рисунок 42. Заключение по исследованию кариотипа.

Проведение молекулярно-цитогенетичского исследования в одном случае позволило не только исключить велокардиоцефальный синдром FISH-методом (флуоресцентная in situ гибридизация с ДНК-зондом на хромосому 22 и анализ метафазных пластинок в препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови) (рис.43), но и по результатам секвенирования ДНК с целью поиска мутаций в гене CHD7 впервые выявить ранее не описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 31 гена CHD7, приводящий к замене

аминокислоты в 2079 позиции белка (p. Lys2079Trh, NM_017780.3) в гетерозиготном состоянии (рис.44). Обследование родителей методом прямого секвенирования по Сенгеру аномалий гена CHD 7 не выявило, что позволяет расценить данный результат как мутацию de novo.



Лаборатория цитогенетики молекулярной

Номер [redacted] **Кар** [redacted] **Ф** [redacted]

Фамилия [redacted]

Организация *б/н*

Врач [redacted]

Напр. диагноз *Велокардиофациальный синдром*

Пункт прейскуранта *8.04 Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом. По согласованию с лабораторией.*

Методы исследования: *флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) с ДНК-зондом на хромосому 22 (MD DiGeorge T-Box1 (22q11)/22q13 (SHANK3); KREATECH) и анализ метафазных пластинок в препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови.*

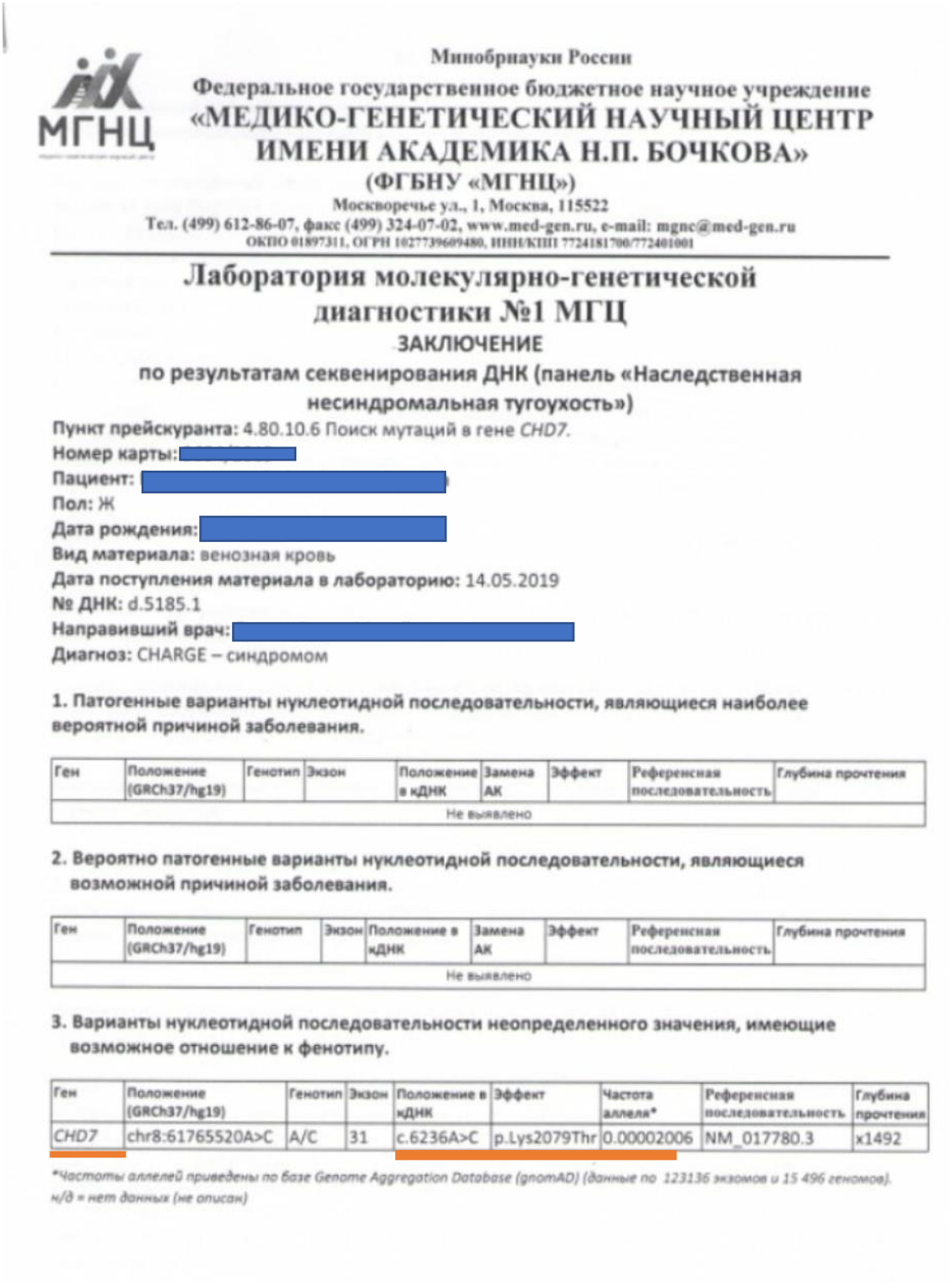
Результаты исследования:

ish 22q11.2(TBX1x2), т.е. делеции и транслокации района q11.2 хромосомы 22 не обнаружено.

Рисунок 43. Заключение молекулярно-цитогенетического исследования на велокардиоцефальный синдром FISH-методом.

Из 27 пациентов с CHARGE синдромом анализ на мутацию *CHD7* методом секвенирования нового поколения выполнен у 20 (74%) детей. Мутации *CHD7* выявлены у 18 (90%) пациентов. Поиск мутаций в гене *CHD7* показал у наших пациентов наличие в 3, 4, 8, 10, 12, 13, 20, 22, 26, 35 экзонах (рис.45), и впервые в 31 экзоне, мутации, приводящей к замене аминокислоты в 2079 позиции белка (p. Lys2079Trh, NM_017780.3) в гетерозиготном состоянии. Мутации у родителей не были найдены, т.е. мутация у этих детей произошла *de novo.* Семьи проинформированы о низком риске повторения CHARGE синдрома при будущих беременностях. Считаем, что отсутствие мутаций у оставшихся 2 пациентов свидетельствует о генетической гетерогенности данного синдрома. Фенокопии CHARGE или CHARGE-подобного синдрома могли быть вызваны хромосомными аберрациями или воздействием факторов внешней среды (тератогенами), а не

генетическими причинами. К тератогенным факторам можно отнести гипотиреоз у матери 1 пациента и внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию у второго больного, что, согласуется с литературным данными [80].



Минобрнауки России
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА»
(ФГБНУ «МГНЦ»)
Москворечье ул., 1, Москва, 115522
Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480, ИНН/КПП 7724181700/772401001

Лаборатория молекулярно-генетической диагностики №1 МГЦ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам секвенирования ДНК (панель «Наследственная несиндромальная тугоухость»)

Пункт прейскуранта: 4.80.10.6 Поиск мутаций в гене *CHD7*.
Номер карты: [redacted]
Пациент: [redacted]
Пол: Ж
Дата рождения: [redacted]
Вид материала: венозная кровь
Дата поступления материала в лабораторию: 14.05.2019
№ ДНК: d.5185.1
Направивший врач: [redacted]
Диагноз: CHARGE – синдромом

1. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Замена АК	Эффект	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

2. Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания.

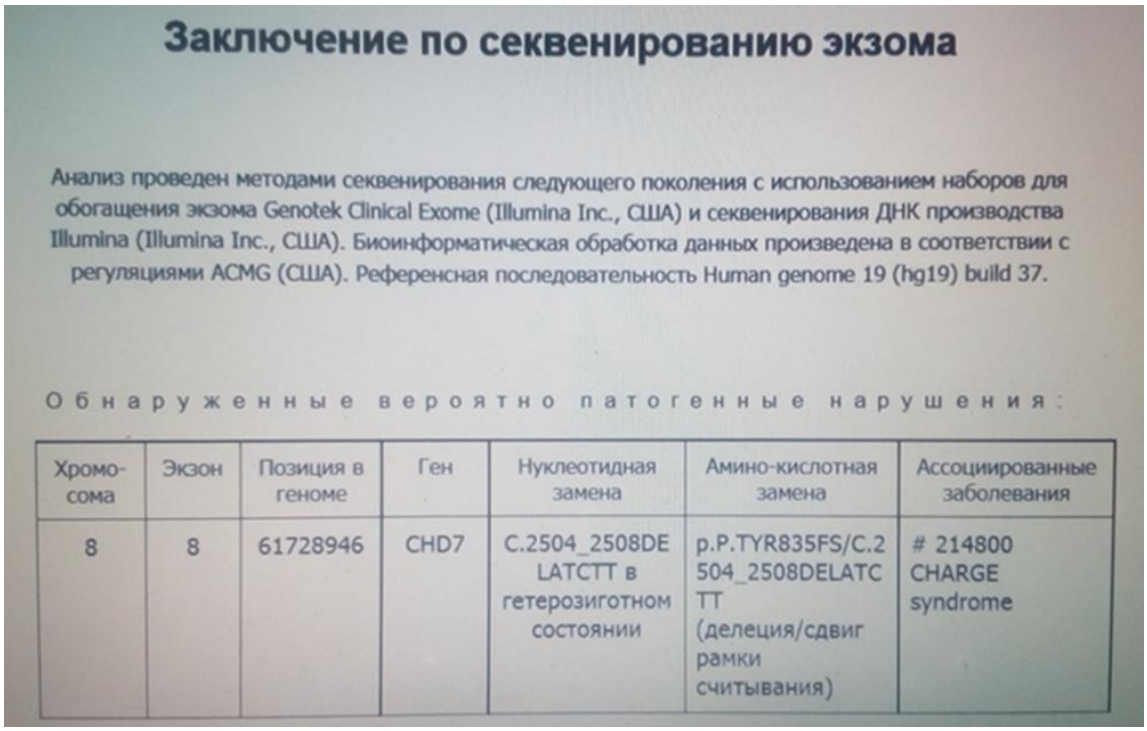
Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Замена АК	Эффект	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

3. Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
CHD7	chr8:61765520A>C	A/C	31	c.6236A>C	p.Lys2079Thr	0.00002006	NM_017780.3	x1492

*Частоты аллелей приведены по базе Genome Aggregation Database (gnomAD) (данные по 123136 экзомов и 15 496 геномов).
н/д = нет данных (не описан)

Рисунок 44. Заключение по результатам секвенирования ДНК: поиск мутации гена CHD7.



Заключение по секвенированию экзома

Анализ проведен методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзома Genotek Clinical Exome (Illumina Inc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (Illumina Inc., США). Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с регуляциями ACMG (США). Референсная последовательность Human genome 19 (hg19) build 37.

Обнаруженные вероятно патогенные нарушения:

Хромо-сома	Экзон	Позиция в геноме	Ген	Нуклеотидная замена	Амино-кислотная замена	Ассоциированные заболевания
8	8	61728946	CHD7	C.2504_2508DELATCTT в гетерозиготном состоянии	p.P.TYR835FS/C.2504_2508DELATCTT (делеция/сдвиг рамки считывания)	# 214800 CHARGE syndrome

Рисунок 45. Заключение по секвенированию экзома у пациента с CHARGE синдромом с мутацией в 8 экзоне гена CHD7.

Под нашим наблюдением находился ребенок с двусторонней ВАХ с клиническими проявлениями, удовлетворяющими диагнозу CHARGE синдром, у которого данная ассоциация пороков развития сочеталась с фиброзной дисплазией верхней челюсти – такое нарушение со стороны органогенеза в данный синдром не входит. В доступной нам литературе описания подобного сочетания врождённой патологии поражения ЛОР-органов двумя аномалиями развития костной ткани мы не обнаружили, поэтому приведем клиническое наблюдение.

Клинический пример.

Девочка П., 6 лет поступила 09.09.2010 г. с жалобами на отсутствие носового дыхания справа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5 беременности 4 родов на 36 неделе на фоне инфекционной эмбриофетопатии с поражением мозга, находился на ИВЛ в течение 15 первых суток жизни, после чего был трахеотомирован. На 23 сутки

была проведена левосторонняя хоанотомия, стентирование в течение 1 месяца. С восстановлением носового дыхания через протектор и началом самостоятельного кормления ребенок был деканулирован. Поступила планово.

При поступлении состояние ребенка по заболеванию средней тяжести. По внутренним органам без особенностей. При осмотре – форма наружного носа изменена за счет деформации крыла и ската носа справа, широкая плоская переносица, гипертелоризм, сглаженность носогубных складок. Носовое дыхание справа отсутствует, слева - незначительно затруднено. Слизистая оболочка полости носа бледно-синюшная, отечная, в правом общем носовом ходе - слизисто-гнойное отделяемое.

В отделении ребенку были проведены общеклинические исследования для проведения наркоза, а также консультации кардиолога, окулиста и невролога, сурдолога. По данным обследования выявлены следующие аномалии развития: хордальная дисфункция, непостоянное расходящееся косоглазия справа, дистопия зрачка книзу с переходом в колобому радужки на оба глаза (рис.30), задержка нервно-психического развития, сенсоневральная тугоухость.

При эндоскопии полости носа выявлено: справа – полная костная атрезия хоаны, аномалии развития средней и верхней носовых раковин, слева - хоанальное отверстие около 5-6 мм, спайка по верхнему краю (рис. 46). Заключение по КТ полости носа, ОНП и носоглотки: полная костная атрезия справа, спайки в задних отделах носовых ходов слева, гипертрофия аденоидов, гипоплазия средней и нижней носовых раковин справа, отсутствие пневматизации правой лобной пазухи, образование костной плотности (574 HU) на нижнелатеральной стенке левой верхнечелюстной пазухи (оссифицирующая фиброма или фиброзная дисплазия) (рис. 47).

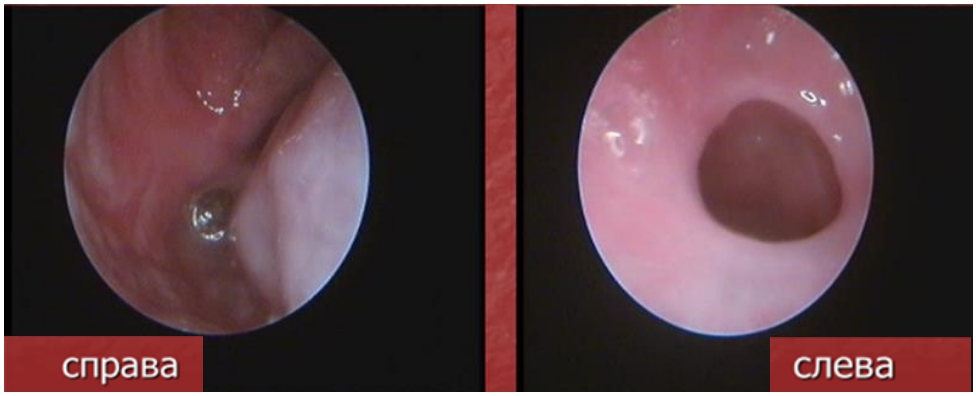


Рис. 46. Данные эндоскопии полости носа при поступлении того же ребенка.

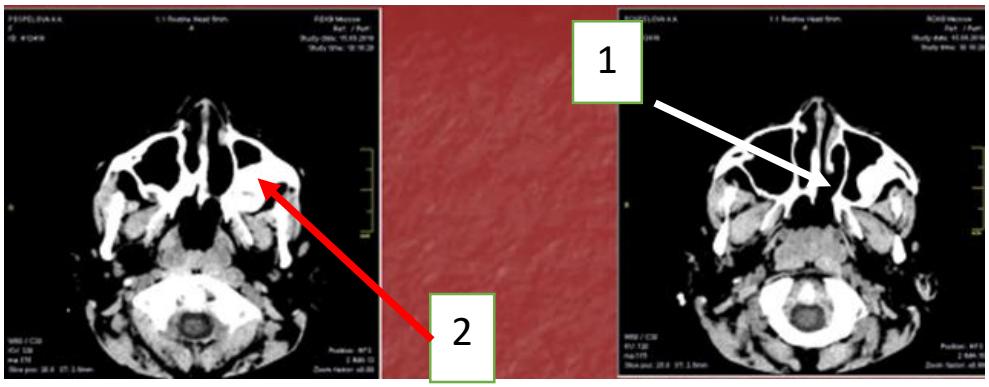


Рис. 47. КТ ОНП (аксиальная проекция): 1 – атрезия хоаны справа, 2 – образование (фиброзная дисплазия) верхней челюсти слева.

Была выполнена эндоскопическая трансназальная хоанотомия справа с эпифарингоскопическим контролем: устранена костная атрезия протяженностью около 0,6 см, восстановлен просвет полости носа и хоаны справа, установлен протектор с расширенной дистальной зоной (рис.48), произведено рассечение спаек хоанальной области слева. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки.



Рис. 48. Ребенок 6 лет, синдром CHARGE и фиброзная дисплазия левой верхней челюсти, состояние после эндоскопической хоанотомии.

Повторно поступила через 3 месяца, удален протекор, эндоскопический контроль сформированного хоанального отверстия через 2 недели – просвет около 1 см. По данным эндоскопического обследования и КТ через 2 года признаков рестенозирования не выявлено (рис.49). На повторной КТ ОНП выявлено увеличение размеров образования левой верхнечелюстной пазухи плотностью около 565 HU (рис.50).

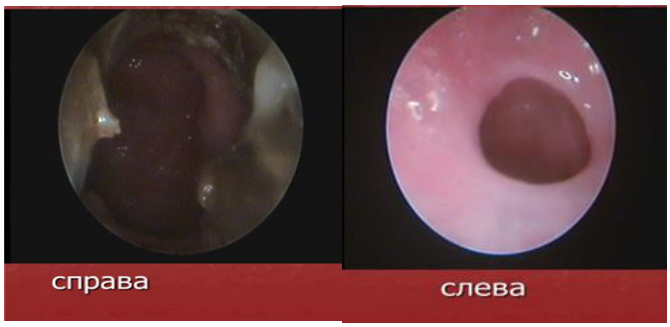


Рис. 49. Эндоскопия полости носа через 1 год после оперативного вмешательства, сформированное хоанальное отверстие состоятельно.

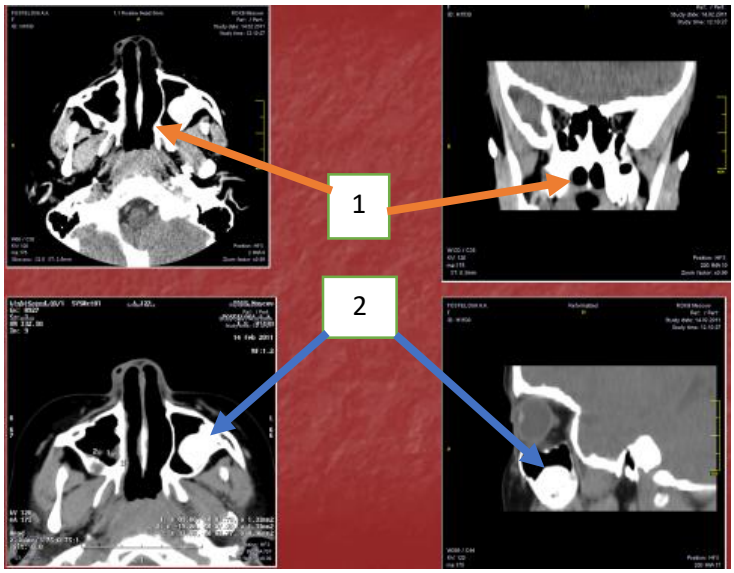


Рис. 50. Данные КТ ОНП при повторной госпитализации: хоанальные отверстия состоятельны (1), образование в левой верхнечелюстной пазухе (2).

15.02.2011 произведена левосторонняя гайморотомия, удалено новообразование верхнечелюстной пазухи костной плотности по типу сахарной косточки в пределах здоровых тканей.

Гистологическое заключение: мелкие костные балки, ориентированы хаотично, примитивного строения, между балками фиброзная ткань со скоплением фибробластов - гистологическая картина соответствует фиброзной дисплазии (рис.51).

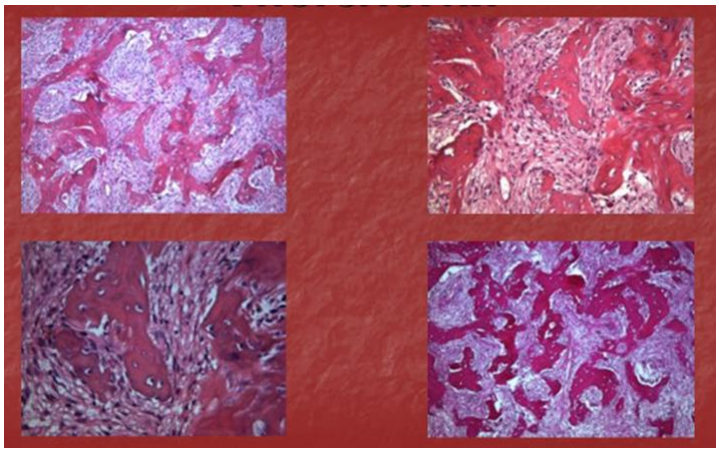


Рис. 51. Гистологическая картина фиброзной дисплазии.

Выписана на 10 сутки. Катамнестическое наблюдение - более 2 лет, признаков рецидива фиброзной дисплазии по данным КТ не выявлено.

В данном наблюдении у ребенка выявлен ряд аномалий развития, входящих в CHARGE синдром. Из основных клинических критериев определены: колобома радужки, двусторонняя атрезия хоан и сенсоневральная тугоухость, из малых критериев – малая аномалия развития сердца (хордальная дисфункция), задержка нервно-психического развития.

Таким образом, у больной с CHARGE синдромом и фиброзной дисплазии причиной формирования гетерогенных по своему происхождению врождённых пороков развития могло быть воздействие тератогенного фактора на определенном этапе эмбриогенеза. Как известно, ВАХ формируется на 5-й - 12-й неделях гестации. Фиброзная дисплазия представляет собой порок формирования

остеогенной мезенхимы, возникающий на 3 - 6 неделях развития [28,175]: у матери токсоплазмоз выявлен в эти сроки.

Таким образом, в итоге проведенного комплексного целенаправленного медико-генетического обследования с привлечением врачей-специалистов, лабораторных и инструментальных методов выявлено следующее. Из общего числа обследуемых детей (n=144) в 52,8% (76 человек) имели различные врождённые аномалии развития, из них у 59 (77,6%) детей была двусторонняя атрезия, а у 17 (22,4%) односторонняя. Соответственно, при сочетании BAX с другими аномалиями развития преобладает двусторонняя форма поражения (p<0, 01).

Из 76 человек с сопутствующими пороками развития у 46 детей (60,5%) выявлены несиндромальные сочетания аномалий развития, а у 30 детей (20,8%) – генетические синдромы: 27 (39,4%) детей с CHARGE синдромом, из них 18 (66,7%) с выявленными мутациями в гене CHD7; 1 ребенок с синдромом Карнелии де Ланге, 1 ребенок с синдромом Маршалла – Смита, 1 ребенок с синдромом эктодермальной дисплазии. Синдром CHARGE характеризуется широким спектром фенотипических проявлений, в том числе оториноларингологических. Для синдрома CHARGE достоверно характерен двусторонний вариант поражения при BAX (p<0,01). Проведение молекулярно-цитогенетического исследования в одном случае позволило не только исключить велокардиоцефальный синдром FISH-методом, но и по результатам секвенирования ДНК с целью поиска мутаций в гене CHD7 впервые выявить ранее не описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 31 гена CHD7, приводящий к замене аминокислоты в 2079 позиции белка (p. Lys2079Trh, NM_017780.3) в гетерозиготном состоянии.

Ниже, на рисунке 76, представлен алгоритм обследования детей с длительным нарушением носового дыхания с подозрением на врождённую

атрезию хоан с учетом полученных нами данных о поздней диагностике на амбулаторном этапе и частым наличием сопутствующей патологии.



Рисунок 76. Диагностический алгоритм обследования детей с длительным нарушением носового дыхания с подозрением на ВАХ.

Таким образом, эндоскопия полости носа в 100% случаев помогает определить локализацию и вид атрезии хоан, однако, не всегда позволяет определить морфологию порока, протяженность атрезии и соотношение хоанальной зоны с близлежащими анатомическими структурами, при этом эндоскопическое исследование позволяет на разных этапах катамнестического наблюдения оценить состояние сформированного хоанального отверстия и своевременно выявить рестеноз. Эндоскопия является важным методом в диагностике различных причин синдрома назальной обструкции у детей, в т.ч. врождённых. Проведение эндоскопического исследования на амбулаторном этапе подтвердило врождённый генез назальной обструкции в 67,6% случаев, определив круг пациентов, нуждающихся в проведении КТ.

По данным КТ костные и костно-мембранозные ВАХ обструкции в 91% случаев сопровождаются деформацией сошника, что является анатомическим обоснованием для его коррекции или частичной резекции при формировании стойкого просвета хоаны. Компьютерная томография позволила оценить протяженность атрезии и соотношение с соседними анатомическими структурами. Эндоскопическое исследование не дает лучевой нагрузки, но при этом являясь инвазивным может быть трудно выполненяемым у детей раннего возраста ввиду анатомических и возрастных особенностей. Учитывая необходимость получения хирургом наиболее полной информации о состоянии аномальной области, считаем целесообразным обязательное применение в диагностике ВАХ у детей обоих методов. Совместное использование КТ и эндоскопии позволяет оценить индивидуальные варианты анатомии хоанальной области с целью оптимального выбора зоны и объема оперативного вмешательства, поскольку анатомия порока заключается не только в наличии костной, смешанной или мембранозной преграды в области хоаны, но отличается вариабельностью, что требует индивидуализированного подхода в планировании и проведении хирургического вмешательства при врождённой атрезии хоан у детей.

Компьютерная пульсоксиметрия и ПАРМ позволяют объективно оценить изменение дыхательной функции пациентов с ВАХ в динамике в период пред- и послеоперационного наблюдения. По данным ПАРМ показатели СОП достоверно выше в основной группе, что соотносится с данными эндоскопии полости носа: применение эндоскопической трансназальной методики позволяет сформировать хоаны, сопоставимые по размерам с возрастной.

По итогам проведенного комплексного целенаправленного медико-генетического обследования с привлечением врачей-специалистов, лабораторных и инструментальных методов в 52,8% выявлены различные сочетанные врождённые аномалии развития и отставание в физическом развитии, из них у 59 (77,6%) детей была двусторонняя атрезия, а у 17 (18,4%) односторонняя. При

сочетании врождённой атрезии хоан с другими аномалиями развития преобладает двусторонняя форма поражения ($p<0,01$). Из 76 человек с сопутствующими пороками развития у 46 детей (60,5%) выявлены несиндромальные сочетания аномалий развития, а у 30 детей (39,5%) – генетические синдромы: 27 детей с CHARGE синдромом, из них 18 с выявленными мутациями в гене CHD7. Для синдрома CHARGE характерны следующие клинико-анатомические характеристики атрезии хоан: достоверно чаще двусторонний протяженный костый вариант ($p<0,01$).

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПОЛОСТИ НОСА И ХОАНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ГЛАЗ.

Врождённые пороки развития носа и глаз вызываются генетическими нарушениями в период эмбрионального развития плода. В наших наблюдениях более чем у половины детей – в 76 (52,8%) случаях ВАХ сочеталась с другими пороками развития. У 30 (20,8%) детей имели врождённую патологию со стороны органа зрения: из них в несиндромальных случаях сочетанного поражения - у 14 детей (9,7%) и у 16 (11,1%) детей с синдромальной патологией. Чаще всего врождённая атрезия хоан ассоциировалась с колобомой радужки или сетчатки – у 11(7,6%) пациентов.

Нередкое сочетание ВАХ и аномалий развития глаз по всей видимости связано с тем фактом, что формирование структур полости носа, носоглотки у эмбриона идет параллельно с закладкой структур органа зрения, как во временных рамках, так и топографически.

Учитывая вышесказанное, с целью оценки состояния полости носа и хоанальной области при врождённой патологии глаз были обследованы пациенты в глазной консультативной поликлинике при Морозовской детской клинической больнице. Обследование проведено амбулаторно в Российской детской клинической больнице.

Всего осмотрено 43 ребенка с врождёнными аномалиями развития глаз от 2 до 14 лет, средний возраст обследуемых детей 6 лет. Структура патологии представлена в таблице № 22.

Таблица 22

Распределение детей по типу выявленной врождённой офтальмологической патологии.

Дети / Патология	Врождённая глаукома	Колобома радужки	Колобома радужки и сосудистой оболочки	Колобома зрительного нерва	Микрофтальм	Мегалокорнеа	Двусторонний стеноз носослезных каналов	Итого
Мальчики	3	10	4	1	1	1	1	21
Девочки	2	11	3	2	1	3	0	22
Всего	5	21	7	3	2	4	1	43

Из таблицы видно, что наибольшее количество детей (21 (48,8%) ребенок) имели колобому радужки, которая имела форму перевернутой капли, связанной со зрачковой областью, и возникала вследствие незаращения щели глазного бокала (рис.79). Мышца, суживающая зрачок, охватывает не только круглую часть зрачка, но и колобому; поэтому реакция на свет сохранена. При колоботе радужки дефект локализовался у 16 детей на 6 часах, у 1 ребенка - на 7 часах, у 4 детей - в зоне 5-7 часов (рис. 80).



Рис 79. Колобома радужной оболочки глаза слева.



Рис. 80. Колобома радужной оболочки глаза справа.

Колобома диска зрительного нерва сочеталась с колобомой сосудистой оболочки у 2 (4,6%) детей. Зрительные функции при этом были резко снижены, в поле зрения определялись дефекты по локализации, соответствующие колобоме. У 1 ребенка (2,3%) выявлена ямка диска зрительного нерва, что считается лёгкой степенью колобомы. Микрофтальм наблюдали у 2 (4,6%) детей. У одного ребенка колобома радужной оболочки правого глаза сочеталась с левосторонним микрофтальмом и косоглазием (рис.81).

Пороки развития роговицы включали ее уменьшение (микрокорнеа) и увеличение (мегалокорнеа) – выявлены у 4 (9,3%) детей (рис. 82).

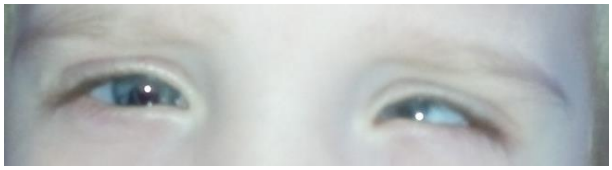


Рис. 81. Ребенок с колобомой радужной оболочки справа и левосторонним микрофтальмом и косоглазием.



Рис. 82. Двусторонняя мегалокорнеа.

При недоразвитии радужно-роговичного угла и шлеммова канала и нарушении оттока внутриглазной жидкости с повышением внутриглазного давления развивается врождённая глаукома – наблюдали у 5 (11,6%) больных.

Клиническое обследование больных включало: сбор жалоб и анамнеза, проведение стандартного оториноларингологического осмотра, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки. У детей дошкольного возраста слух оценили методом регистрации отоакустическая эмиссия на аппарате OtoRead. У детей школьного возраста проведена тональная пороговая аудиометрия. У всех

детей изменений со стороны слуха не выявлено. Жалобы на частые риниты, затруднение носового дыхания отмечали у 10 (23,3%) пациентов, у одного ребенка (2,3%) - нарушение оттока слезы.

Из анамнеза выявлено, что 3 детей родились от первой нормально протекавшей беременности. Один ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне хронического нефрита матери, которая на сроке 6-8 недель перенесла операцию по установке мочеточникового стента. 6 детей - от 2 беременности, первый ребенок в семье здоров. Остальные дети рождены от 3-9 беременностей, после неоднократных медицинских абортов. В 12 случаях беременность протекала с угрозой выкидыша, у 2 – было многоводие. 5 матерей на ранних сроках перенесли ОРВИ.

Кроме выявленной врождённой патологии со стороны глаз у 19 (44,2%) детей выявлены следующие врождённые аномалии: у 2 (4,7%) детей – незавершенный поворот кишечника, у 1 (2,3%) – дивертикул Меккеля, задержка физического развития – у 3 (6,9%) детей, задержка психо-моторного и речевого развития – у 4 (9,3%) детей, пиэлоэктазия – у 2 (4,7%) детей, пупочная грыжа – у 4 (9,3%) детей, дополнительная и ложная хорда в желудочках сердца – у 3 (6,9%) детей. Из 43 детей 8 (18,6%) ранее консультировались генетиком, у 7 из них синдромальной патологии не выявлено.

У 1 (2,3%) ребенка с врождённой глаукомой выявлен энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера-Краббе (энцефалотригеминальный ангиоматоз) – спорадически возникающее врождённое заболевание, с возникновением ангиом мягкой мозговой оболочки и кожи лица, как правило в области глазной и верхнечелюстной ветвей тройничного нерва, частота синдрома 1:50000 новорождённых. Женщины и мужчины болеют одинаково часто. Заболевание обусловлено нарушением нормального эмбрионального развития на 6–9 неделе. Ангиомы формируются из остатков сосудистого сплетения, которое остается в области головной части нервной трубки. Причиной является

соматическая мутация (изменение ДНК, возникающее в областях-предшественниках пораженных участков после зачатия) гена *GNAQ* на хромосоме 9q21[148].

У нашего больного выявлены следующие клинические признаки:

- врождённая односторонняя ангиома кожи лица (рис.83);
- ипсилатеральная глаукома и извитые конъюнктивальные и эписклеральные сосудистые сплетения;
- локальные неврологические нарушения (гемипарез, гемианопсия).



Рис. 83. Ангиоматоз у ребенка с синдромом Штурге-Вебера-Краббе.

У 32 (74,4%) детей по данным эндоскопического обследования выявлены изменения анатомии хоанальной области (таблица 17).

При оценке состояния и размеров хоан мы пользовались данными T.L. Slovis (1985) [293] и нашими данными, которые приведены выше в разделе 4.1.2. Кроме того, оценивалось соотношение просвета хоаны с размерами и расположением близлежащих анатомических образований (носовые раковины, сошник, свод носоглотки).

Из таблицы 23 видно, что у 24 (55,8%) детей отмечено уменьшение вертикального размера хоанального отверстия по сравнению с возрастной нормой

Таблица № 23. Изменения хоан у детей с врождённой патологией глаз

Изменения хоан / Аномалии глаз	Уменьшение вертикального размера				Уменьшение диаметра по периметру				Смещение задних отделов сошника				Без измене-ний		Всего
	О		П		О		П		О		П				
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Колобома радужки	15	34,9	2	4,7	1	2,3	0	0	0	0	0	0	3	7	21(48,8 %)
Колобома радужки и сосудистой оболочки	2	4,7	1	2,3	0	0	2	4,7	2	4,7	0	0	0	0	7(16,3%)
Врождённая глаукома	1	2,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	9,3	5(11,6%)
Колобома диска зрительного нерва	2	4,7	1	2,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (7%)
Микрофтальм	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,3	1	2,3	0	0	2(4,7%)
Мегалокорнеа	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	9,3	4 (9,3%)
Двусторонний стеноз носослезных каналов	0	0	0	0	1	2,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,3%)
	20	46,5	4	9,3	2	4,7	2	4,7	3	7	1	2,3			
	24 (55,8%)				4 (9,3%)				4 (9,3%)						
С одноимен-ной стороны (О)	25 (58,1%)														
С противопо-ложной стороны (П)	7 (16,3%)														
Итого	32 (74,4%)												11	25,6	43 (100%)

и противоположным хоанальным отверстием (рис. 84). Уменьшение просвета по сравнению с просветом другой хоаны на 1\6-1\4 было обусловлено наличием мембраны у верхнего края хоанального отверстия, при этом костный край хоаны определялся у этих детей выше на 2-4 мм.

В 4 (9,3%) случаях изменение просвета хоаны определили за счет равномерного уменьшения её диаметра по периметру (рис. 85). Сужение просвета хоаны за счет смещения задних отделов сошника выявлено у 4 (9,3%) детей (рис.86). Чаще данные изменения определялись с той же стороны, что и патология глаза (в 25 (58,1%) случаях). В тоже время достоверной разницы в сочетании стороны патологии и локализации колобомы не выявлено (p=0,28).

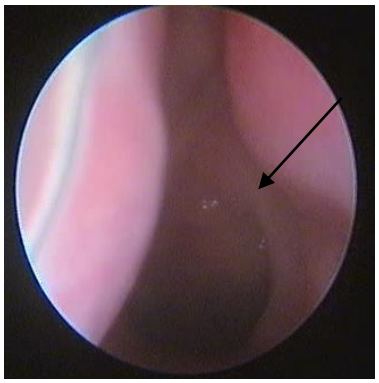


Рис. 84. Ребёнок с колобомой радужной оболочки, 4 года, мембрана у верхнего края хоаны (стрелка).

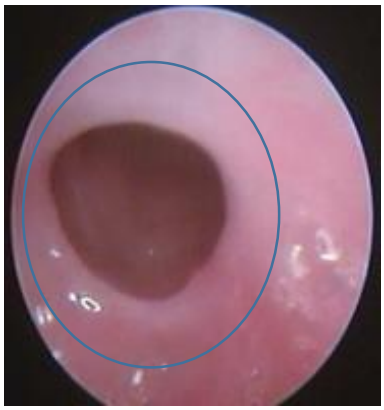


Рис. 85. Ребёнок с колобомой радужной и сосудистой оболочек, 4 года, уменьшение диаметра хоаны по всему периметру (линия – ориентиры хоаны).

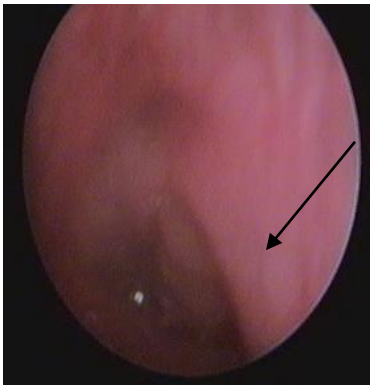


Рис.86. Ребёнок с колобомой радужной оболочки, 3 года, смещение задних отделов сошника (стрелка).

Корреляция между локализацией колобомы и локализацией носо-нёбной мембраны не выявлена (p>0,05).

Все вышеперечисленные изменения не вызывали выраженного нарушения носового дыхания.

У 12 (27,9%) детей выявлена гипертрофия носоглоточной миндалины, 10 (23,2%) из которых предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания. Им проведено консервативное (у 10 пациентов) и хирургическое (у 2 пациентов) лечение по поводу гипертрофии аденоидов. В связи с адекватным носовым дыханием после проведенной терапии при наличии невыраженной односторонней неполной атрезии хоан детям рекомендовано наблюдение у оториноларинголога.

Также нами проведено эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки у 40 детей в возрасте 2-14 лет после осмотра офтальмолога и исключения врождённых аномалий развития глаз (поло-возрастной состав был аналогичен 43 пациентам с пороками развитя глаз (p>0,1)). Изменений хоанальной области нами не было выявлено. У детей с офтальмологическими аномалиями достоверно чаще выявлены изменения анатомии хоанальной области в виде её неполной атрезии (p<0,05).

Таким образом, в 74,4% случаев у детей с врождёнными аномалиями глаз выявлены особенности строения хоанальной зоны с изменением ее размеров в виде неполной атрезии. Сочетанная врождённая патология глаз и носа определяется, по всей видимости, особенностями течения эмбриогенеза и воздействием тератогенных факторов в соседних анатомических зонах. Учитывая полученные данные, целесообразно рекомендовать всем детям с врождёнными офтальмологическими пороками развития осмотр и наблюдение у врача-отоларинголога с проведением эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, в том числе для оценки состояния хоан.

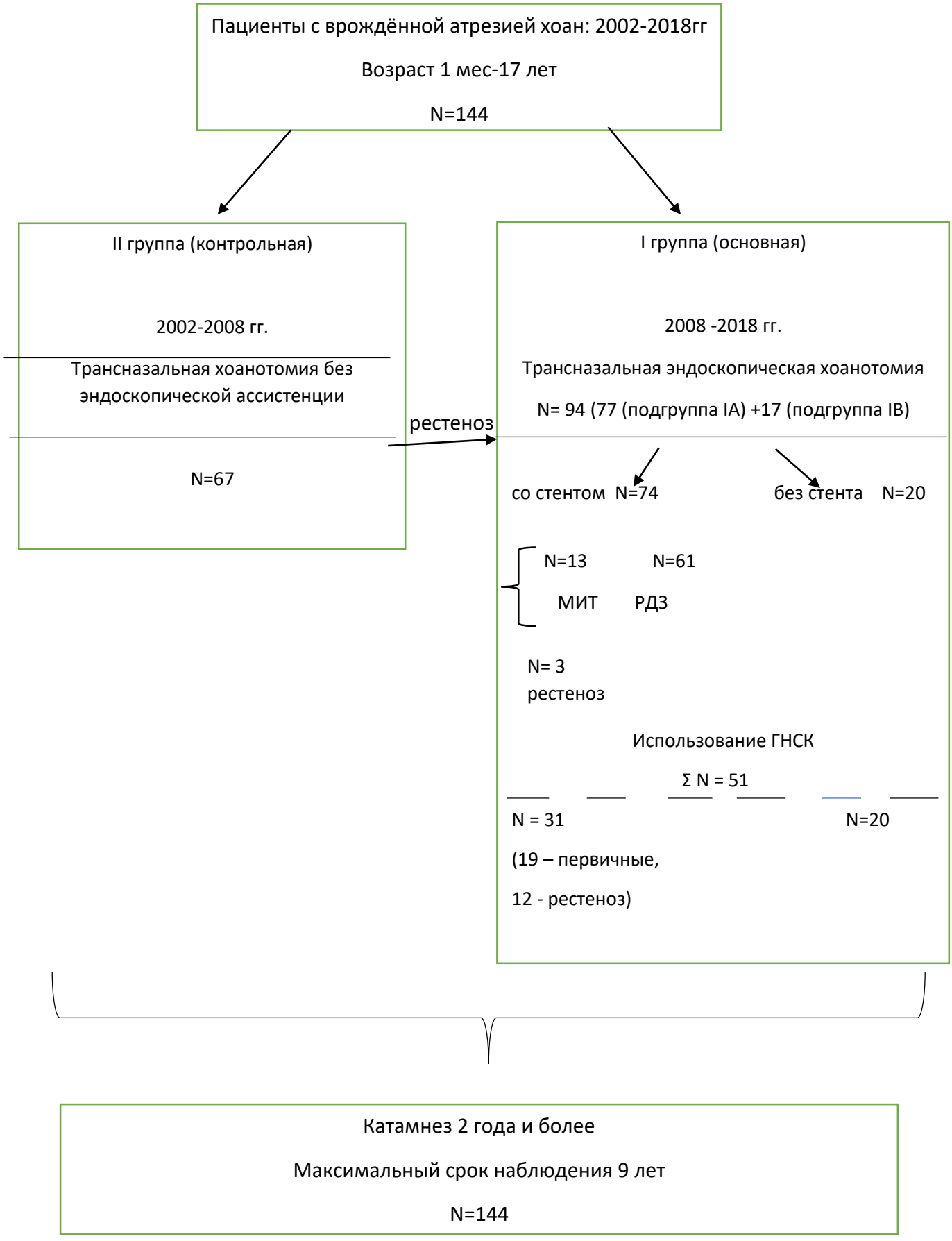
ГЛАВА 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЁННОЙ АТРЕЗИИ ХОАН У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.

Усовершенствование методики хирургического лечения ВАХ у детей происходило параллельно с техническими инновациями, в том числе с внедрением диагностической и хирургической эндоскопии. Данное исследование основано на длительном периоде наблюдений и ретроспективном анализе результатов хирургического лечения детей 144 детей с ВАХ за 17-летний период в ЛОР-отделении Российской детской клинической больницы.

На рисунке 87 представлена схема с распределением пациентов по группам и последующим их наблюдением. Из схемы видно, что 17 пациентов из II группы в связи с рестенозом были затем оперированы с использованием трансназальной эндоскопической методики, т.е. перешли в I (IB) группу. В схеме указано количество пациентов с использованием стентовой методики и оперированных без применения стента, а также число детей, у которых применялся гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

6.1.1. Хирургическое лечение контрольной группы (n=67) и анализ его результатов.

Всем детям контрольной группы проведена традиционная трансназальная хоанотомия без эндоскопической ассистенции с последующим стентированием модифицированными интубационными трубками (МИТ). Методика оперативного вмешательства и конструкция протектора описана в разделе 2.3.2. Фиксация протектора вокруг головы ребенка осуществлена при помощи шелковой нити, проведенной по бокам от протектора через тонкий мягкий термопластичный катетер для зондового кормления (рис.8).


Пациенты с врождённой атрезией хоан: 2002-2018гг
Возраст 1 мес-17 лет
N=144
II группа (контрольная)
2002-2008 гг.
Трансназальная хоанотомия без эндоскопической ассистенции
N=67
рестеноз
I группа (основная)
2008 -2018 гг.
Трансназальная эндоскопическая хоанотомия
N= 94 (77 (подгруппа IA) +17 (подгруппа IB)
со стентом N=74
без стента N=20
N=13
МИТ
N=61
РДЗ
N= 3
рестеноз
Использование ГНСК
Σ N = 51
N = 31
(19 – первичные,
12 - рестеноз)
N=20
Катамнез 2 года и более
Максимальный срок наблюдения 9 лет
N=144

Такая методика фиксации, в отличии от крепления швом к крылу носа или нитью без катетера позволила в большинстве случаев избежать осложнений в послеоперационном периоде в виде пролежней и разрыва тканей от давления тонкой нити на кожу щек, околоушной области, затылка и крыльев носа. Учитывая смещаемость катетера относительно нити, проведена его пластырная фиксация к коже ребенка, что у 32 (47,7%) детей вызвало раздражение и аллергическую реакцию (рис. 87).



Рис.87. Ребенок с двусторонней ВАХ, в полости носа установлены протекторы МИТ с пластырной фиксацией к коже.

У 10 (14,9%) детей родители (опекуны, работники домов ребенка) при уходе за ребенком в период ношения протекторов допустили смещение катетера относительно нити (рис.88), трение которой привело к формированию пролежней и разрывов в области крыльев носа и коллумелы, а последующем- к косметическому дефекту.

Учитывая полученные данные, была поставлена задача оптимизировать крепление протекторов в полости носа, что далее было реализовано в основной группе пациентов.

Необходимость и сроки нахождения ребенка после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии зависели от общего состояния, возраста

ребенка, наличия сопутствующей патологии и степени кровопотери: от нескольких часов до нескольких суток. 5 (7,4%) детей длительно находились в отделении интенсивной терапии с учетом необходимости кардиомониторинга и парентерального питания. При отсутствии тяжелой сопутствующей патологии дети были переведены в ЛОР-отделение, поскольку нормализация носового дыхания позволила нивелировать проблемы вскармливания.



Рис. 88. Ребенок после двусторонней хоанотомии без эндоскопической ассистенции: смещение катетера относительно нити, фиксирующей протекторы МИТ.

В среднем выписка из стационара была проведена через 15-20 суток (от 6 до 38 дней) после нормализации дыхания, стихания послеоперационного воспаления, перевода детей с зондового на пероральное кормление. Однако не всегда такой срок госпитализации определялся течением послеоперационного периода, в большинстве случаев дети находились в стационаре для проведения лечения и реабилитации по сопутствующим заболеваниям. Поэтому рассматривать срок госпитализации или количество послеоперационных койко-дней как показатели эффективности проводимой терапии не представляется возможным.

Повторная госпитализация была назначена спустя 2,5-3 месяца на этап лечения для удаления протекторов. Учитывая специфику Российской детской клинической больницы, как федерального центра, не всегда эти сроки были

соблюдены, в ряде случаев пациенты поступили на повторную госпитализацию позже назначенных сроков, поэтому период ношения протекторов в этой группе составил от 2,5 до 4 месяцев.

Срок катамнестического наблюдения составил 2 года. Учитывая географическую разрозненность наших пациентов и социально-экономические аспекты через 1 год на госпитализацию или очную консультацию из 67 детей приехал 51 ребенок (76,1%). Информация о состоянии носового дыхания и признаках рестенозирования у остальных 16 детей получена при телефонном или письменном анкетировании родителей через 1-4 года после проведенного оперативного вмешательства. Все 16 детей, не имели жалоб на затруднение носового дыхания, при проведении эндоскопии полости носа по месту жительства или в областных центрах признаков рестенозирования не выявлено.

Данные о частоте рестенозирования и формирования рубцово-спаечных процессов в полости носа в контрольной группе представлены на рис.89.



Рис.89. Результаты хирургического лечения пациентов контрольной группы.

Из 51 ребенка, обратившегося к нам повторно для катамнестического обследования, у 17 детей (25,3%) в период от 6 месяцев до 3 лет после проведенного оперативного вмешательства выявлены признаки рестенозирования: у 11 детей с двусторонней ВАХ в возрасте до 3 лет и у 6 детей с односторонней атрезией (3 ребенка в возрасте до 3 лет, 3 старше 3-х лет). Таким образом, 14 (20,9%) детей, у которых возник рестеноз – это дети грудного и преддошкольного возраста. Максимальное число реопераций традиционным эндоназальным способом составило 6 – у ребенка с двусторонней полной костной протяженной ВАХ. Среднее число операций, перенесенных детьми с рестенозом, составило 2,9. Как уже упоминалось выше, под термином «рестеноз» мы понимаем сужение просвета хоаны более чем на 50%, сопровождающееся жалобами на затруднение носового дыхания. В 14 случаях (20,9%) после реопераций традиционным методом или после первичной традиционной хоанотомии рестеноза не выявлено, а причиной затруднения носового дыхания были гранулемы или синехии полости носа, которые также требовали хирургической коррекции. Таким образом, процент рестеноза в этой группе пациентов составил 25,3 %, при этом помимо рестеноза причинами повторных хирургических вмешательств были и другие послеоперационные рубцово-спаечные процессы в полости носа. В общей сложности 21 ребенку для восстановления носового дыхания были проведены 2 и более операции (31,3% случаев).

При проведении эндоскопии полости носа и области хоан и повторных оперативных вмешательствах, а также при оценке анамнестических данных, данных компьютерной томографии и сопутствующей патологии у детей с признаками рестенозирования в контрольной группе выявлены следующие особенности, представленные на рис.90, которые проанализированы как возможные **причины рестенозирования.**

Так, в литературе есть указания, что одной из причин рестенозирования является наличие *тяжёлой синдромальной патологии, например, CHARGE*

синдрома (Kwong K.M., 2015). Однако, сравнивая детей с рестенозом и без, статистически достоверные различия мы не выявили (p>0,1): в группе с рестенозом CHARGE синдром отмечался в 17,6% случаев, среди пациентов без рестеноза – в 11,8% случаев.

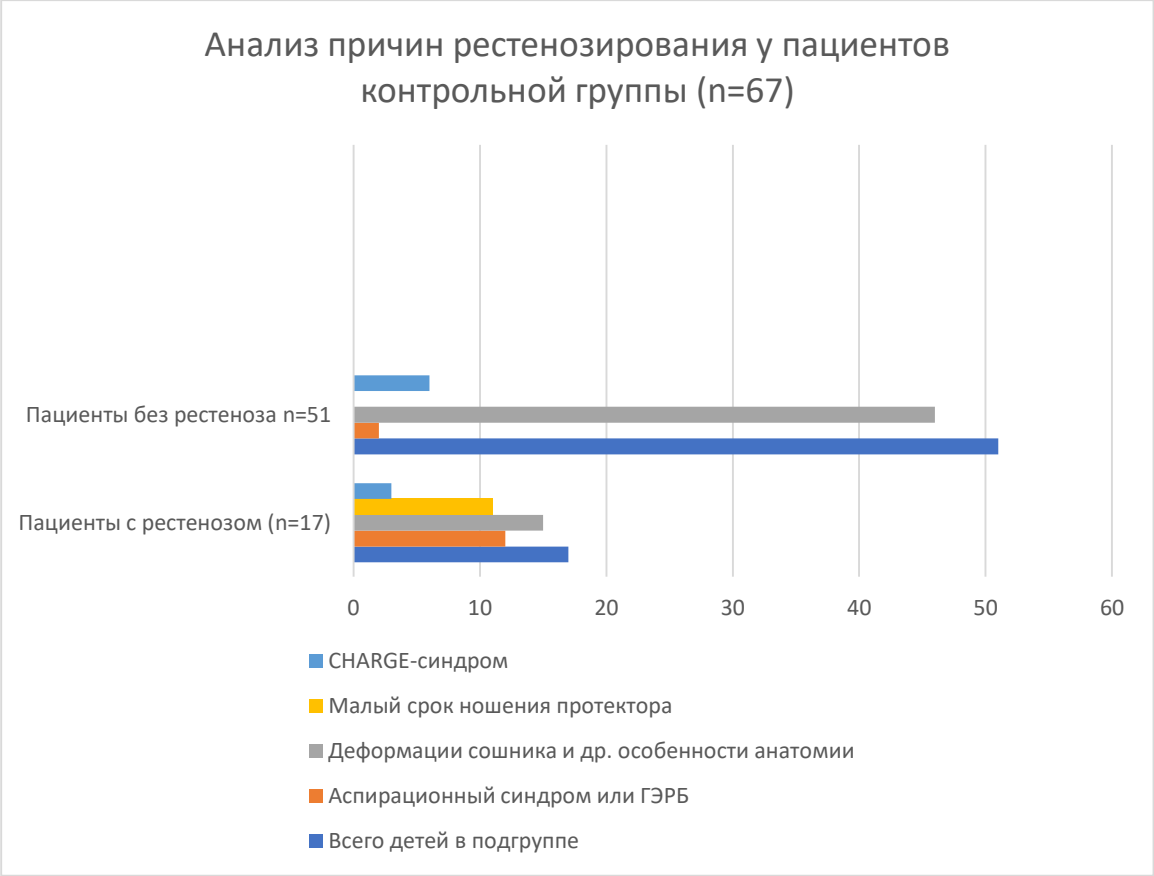


Рис. 90. Анализ причин рестенозирования у детей контрольной группы.

Среди пациентов с рестенозом *ГЭРБ или аспирационный синдром* был выявлен в 70,6% случаев, у пациентов без рестеноза в 3,9% случаев – разница установлена на высоком уровне статистической значимости (p <=0,01), следовательно, данный фактор можем рассматривать как одну из причин рестеноза.

Также мы предположили, что на развитие рестеноза могут влиять *анатомические варианты строения хоанальной области* в виде деформации сошника, низкого стояния свода носоглотки и другие, однако и у пациентов с рестенозом и без него достаточно часто выявлены данные варианты анатомии (соответственно 88,2 % и 90, 1% (p>0,05)).

На рисунке 91 представлены результаты хирургического лечения в зависимости от сроков ношения протектора МИТ. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей без признаков рестенозирования в катамнезе (0%), *период ношения протектора* в составил 2,5-4 месяца, а у 11 пациентов с рестенозом (64,7%) период нахождения протекторов был значительно короче: от 1,5 до 8 недель. Удаление стента было самопроизвольное, с неоднократными попытками его реустановки, т.е. срок ношения протектора и правильный уход за ним определили результат хирургического лечения ВАХ, что достоверно указывает на тот факт, что срок ношения протектора и правильный уход за ним также определяет результат хирургического лечения ВАХ ($p<0,01$).

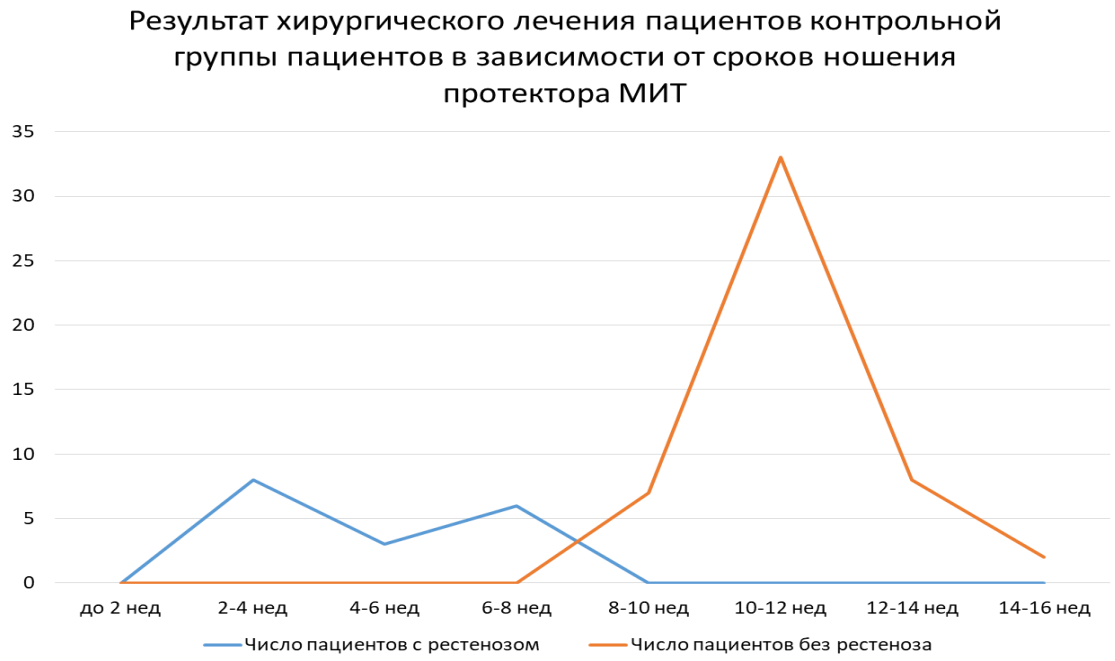


Рис. 91. Результаты хирургического лечения пациентов контрольной группы в зависимости от сроков ношения протектора МИТ.

Таким образом, при анализе причин рестенозирования в контрольной группе выявлены следующие причины: аспирационный синдром и ГЭРБ, малый срок ношения протектора менее 2 месяцев с неоднократными попытками его установки.

Можно сделать вывод, что трансназальная хоанотомия под контролем пальца, введенного в носоглотку без эндоскопической ассистенции в 25, 3% случаев вызывает рестеноз и требует проведения повторных оперативных вмешательств в 31,3% случаев как в связи с рестенозированием хоаны, так и в связи с формированием рубцово-спаечного процесса в полости носа.

6.1.2. Хирургическое лечение основной группы (n=94) и анализ его результатов.

На основании анализа результатов лечения пациентов контрольной группы, в том числе с учетом данных диагностической эндоскопии в катамнезе (формирование просвета хоан малого диаметра в проекции нижнего носового хода у всех пациентов без рестенозирования – 50 (74,6%) пациентов II группы), определение малого срока ношения протектора как предиктора рестенозирования, нами была изменена тактика ведения детей с ВАХ с внедрением эндоскопической методики хоанотомии, усовершенствованием конструкции протектора и способа его фиксации, а также использованием противоспаечной терапии. Всем 94 детям основной группы проведена трансназальная эндоскопическая хоанотомия под эндотрахеальным наркозом по вышеописанной методике (Глава 2), из них 17 детям в связи с рестенозом после хоанотомии без эндоскопической ассистенции (группа I В).

Как описано в главе 2, на втором этапе операции проводенено устранение атрезии и формирование просвета хоаны. При этом расширение просвета хоаны особенно при двустороннем процессе обязательно контролировалось путем эпифарингоскопии с использованием эндоскопов с углом обзора 30 и 70 градусов (рис.13). Применение эндоскопического контроля с использованием эндоскопа с углом обзора 70 градусов со стороны носоглотки при хирургической реконструкции хоаны для улучшения обзора операционного поля было предложено Русецким Ю.Ю., Чернышенко И.О.(2005) [41].

На основании полученных нами данных считаем этот этап операции важным и обязательным не только для визуализации операционного поля с использованием неторцевых эндоскопов, но и в силу нижеперечисленных причин. Во-первых, при эпифарингоскопическом контроле не только достигался хороший обзор операционной зоны, но и была возможность в некоторых случаях сохранить лоскут слизистой оболочки в зоне атрезии со стороны носоглотки, что важно при протяженных атрезиях для более полного покрытия раневой поверхности лоскутами на следующем этапе операции. Во-вторых, хорошо визуализировался сошник при его резекции. В-третьих, учитывая анатомические особенности хоанальной зоны у детей по данным КТ: ориентиры хоанального отверстия со стороны полости носа могли быть смещены относительно носоглотки и медиального края крыловидного отростка клиновидной кости, эпифарингоскопия позволила сформировать хоану максимально приближенную к возрастным размерам, но в пределах возможного анатомического варианта (рис.91). В-четвертых, с помощью эпифарингоскопии на завершающем этапе операции производился контроль положения протектора в сформированной хоане.

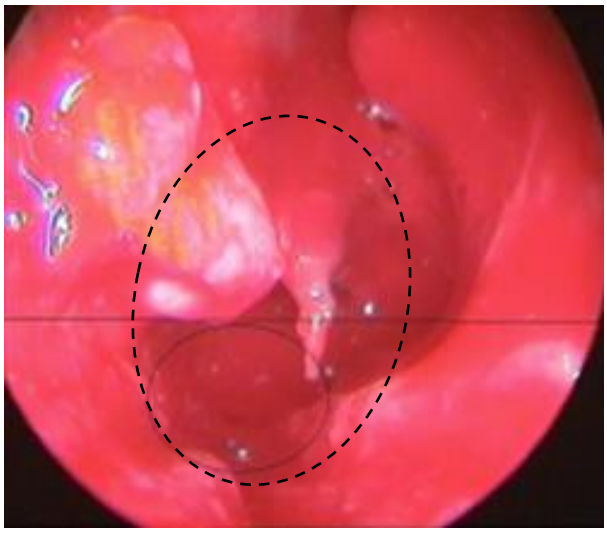


Рис.91. Риноскопическая картина: проекция хоаны на область носоглотки, сплошная горизонтальная линия - уровень свода носоглотки с учетом эпифарингоскопического контроля, пунктир – границы хоаны согласно риноскопическим ориентирам.

Завершающим этапом операции у детей грудного и преддошкольного возраста и при протяженной атрезии было введение протектора в сформированную хоану. 61 ребенок (64,9% от n = 94 (группа I)) стентирован **разработанным нами вариантом протектора** (патент № 2738169).

Проведя оценку причин рестенозирования у пациентов контрольной группы, мы пришли к выводу, что малый период ношения протектора (менее 2 мес) является одним из предикторов рестеноза. Нами проанализированы различные варианты предложенных стентов (глава 1) и ранее используемый нами стент и способы их фиксации. Большинство предложенных модификаций протекторов имели следующие недостатки: ненадежность крепления в полости носа, что не позволяло установить устройство на продолжительный срок для окончательного формирования просвета хоан в послеоперационном периоде; протекторы имели геометрически правильную форму, не обеспечивающую полный контакт по рельефу раневой поверхности; стенты представляли собой 1 или 2 соединенные трубки, проводимые через обе половины носа, что может быть использовано только при двусторонней атрезии, а при одностороннем процессе применение такого протектора нецелесообразно, поскольку часть протектора будет проходить через здоровую половину носа. Также ряд конструкций таково, что извлечение стента происходит под контролем эндоскопии в условиях общей анестезии.

Нами решена задача, направленная на создание устройства с надежной фиксацией, препятствующей самопроизвольному выпадению протектора как из полости носа наружу, так и в ротоглотку, применимое при разных формах ВАХ: и двусторонней, и односторонней у детей разного возраста: получен патент № 2738169 - протектор с расширенной дистальной зоной (РДЗ) для использования при хирургическом лечении врождённой атрезии хоан у детей и профилактики рестеноза. Суть устройства и способ его фиксации представлены в главе 2.

Преимущества конструкции оригинального протектора: надежная фиксация в сформированной хоане за счет расширенной дистальной зоны как при

односторонней, так и при двусторонней форме атрезии, способ крепления вокруг головы препятствует травматизации мягких тканей, извлечение протектора - без применения общей анестезии. С учетом результатов лечения пациентов контрольной группы сроки ношения протектора составили 2,5-3 мес. Показаниями применения протектора являлись: возраст до 2,5 лет, протяженный характер атрезии, ранее перенесенные оперативные вмешательства с формированием рубцово-грануляционных процессов в полости носа и хоанальной области.

Разработанным нами вариантом протектора стентирован 61 ребенок (64,9% от n = 94 (группа I)), у 13 (13,8%) детей был применён протектор МИТ, 20 (21,3% основной группы) пациентам была выполнена трансназальная эндоскопическая хоанотомия без применения стента. В эту подгруппу вошли пациенты старше 3х лет с односторонней атрезией хоан. При выборе стентового или безстентового варианта ведения мы руководствовались следующим. Дети раннего возраста, особенно при двустороннем процессе не могут или не имеют навыков самостоятельно опорожнять нос, что в послеоперационном периоде как в стационаре, так и после выписки пациента требует регулярной санации полости носа, среди детей с рестенозом после выпадения протектора такую санацию осуществляли родители, к сожалению, не всегда аккуратно и своевременно. Поэтому у детей раннего возраста стент выполняет не только формирующую функцию, но и защитную, препятствуя травматизации слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде.

Учитывая литературные данные о частоте рестенозов и анализ собственных наблюдений в контрольной группе, где в 31,3% случаев возникла необходимость в повторных оперативных вмешательствах как в связи с рестенозом, так и в связи с формированием рубцово-спаечного процесса в полости носа, для улучшения результатов лечения детей с врождённой атрезией хоан кроме оптимизации хирургической техники и разработки оригинального протектора мы использовали интра- и послеоперационную медикаментозную противоспаечную терапию. Нами

применён гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (ГНСК), предназначенный для применения при операциях на органах и тканях, где имеется риск возникновения послеоперационных спаечных процессов, сопровождающихся повреждением или высушиванием покровов органов и тканей. Гель создает временный искусственный «барьер» между поврежденными поверхностями, обеспечивая их эффективное разделение, после контакта с поврежденными тканями активно связывает ионы кальция, необходимые для процесса образования фибрина, который, в свою очередь, является основой для соединительно-тканных сращений.

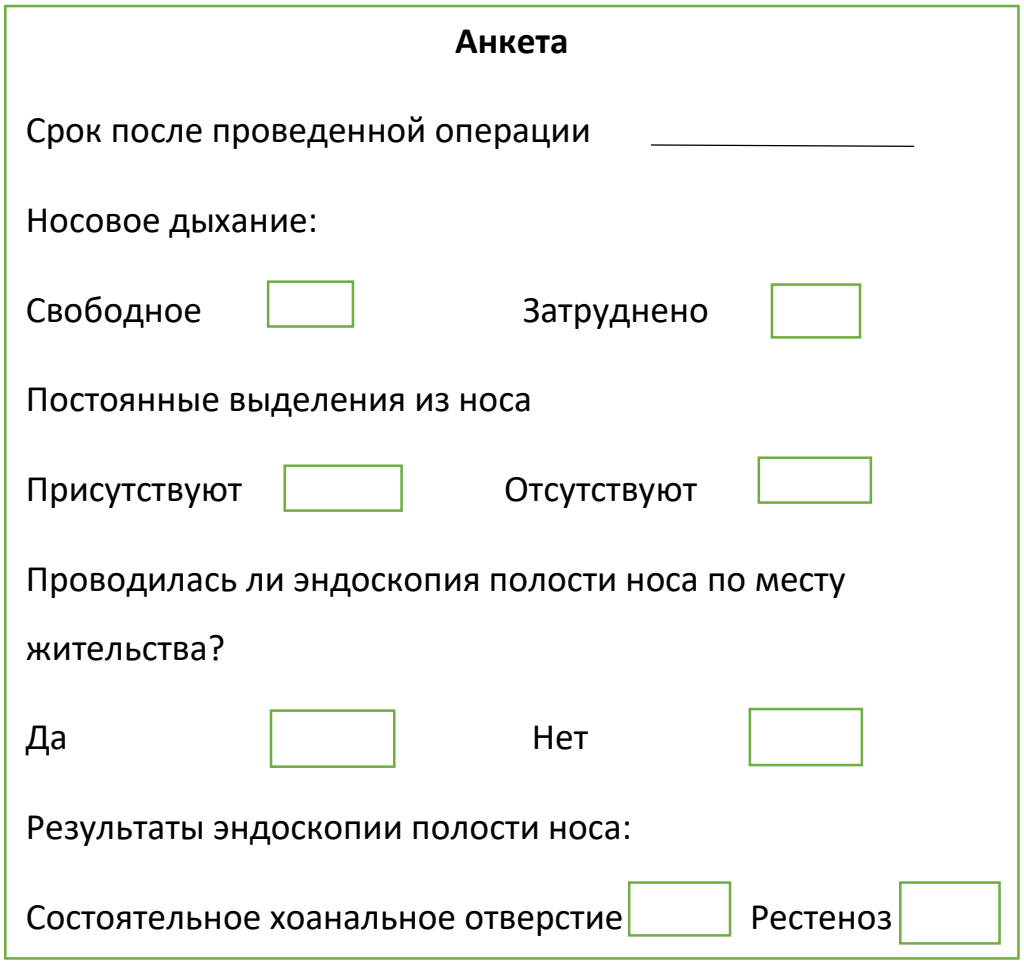
Для профилактики рубцово-спаечного процесса в послеоперационном периоде при врождённой атрезии хоан ГНСК был применен путем нанесения на слизистую оболочку у 51 (54, 3% от n=94) пациента основной группы.

Аналогично контрольной группе необходимость и сроки нахождения ребенка после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии зависели от общего состояния, возраста ребенка, наличия сопутствующей патологии и степени кровопотери: от нескольких часов до нескольких суток. 6 (6,3%) детей длительно находились в отделении интенсивной терапии с учетом необходимости кардиомониторинга и парентерального питания.

В среднем пациенты основной группы выписаны через 15-20 суток (от 6 до 35 дней) после нормализации дыхания, стихания послеоперационного воспаления, перевода детей с зондового на пероральное кормление. Срок госпитализации определялся не только течением послеоперационного периода, но и необходимостью лечения и реабилитации детей в связи с наличием сопутствующей патологии. Поэтому рассматривать срок госпитализации или количество послеоперационных койко-дней как показатели эффективности проводимой терапии не представилось возможным.

Срок катамнестического наблюдения составил 2 года (максимальный срок – 9 лет). Из 94 детей через 2 года на госпитализацию или очную консультацию

обратились 89 детей (94,7%). Информация о состоянии носового дыхания и признаках рестенозирования у остальных 5 детей через 2 года получена по анкетированию родителей (рис. 92): дети не имели жалоб на затруднение носового дыхания, при проведении эндоскопии полости носа по месту жительства или в областных центрах признаков рестенозирования не выявлено.



Анкета

Срок после проведенной операции _____

Носовое дыхание:

Свободное ☐ Затруднено ☐

Постоянные выделения из носа

Присутствуют ☐ Отсутствуют ☐

Проводилась ли эндоскопия полости носа по месту жительства?

Да ☐ Нет ☐

Результаты эндоскопии полости носа:

Состоятельное хоанальное отверстие ☐ Рестеноз ☐

Рис. 92. Анкета для письменного или телефонного анкетирования родителей в катамнезе.

Итак, у 3 детей (3,2% от n=94) в период от 6 месяцев до 3 лет после проведенного оперативного вмешательства выявлены признаки рестенозирования: у 2 - с двусторонней атрезией хоан и у 1 ребенка с односторонней атрезией. Этим пациентам проведены реоперации трансназальным эндоскопическим способом с

использованием протектора с РДЗ и ГНСК, при катамнезе в течении 2 лет признаков рестенозирования не выявлено. Однако, у 6 детей (6,3%) без признаков рестеноза (91 случай) в катамнезе выявлены синехии в полости носа. У этих пациентов ГНСК не применяли. Синехии были рассечены, слизистая оболочка носа интраоперационно была обработана ГНСК. Таким образом, повторные оперативные вмешательства для нормализации носового дыхания в основной группе были проведены у 9 пациентов случаях (9,9%). Результаты хирургического лечения основной группы представлены на рисунке 93.



Рис. 93. Результаты хирургического лечения основной группы

При анализе возможных **причин рестенозирования** обращает на себя внимание тот факт, что у всех 3 пациентов с рестенозом был использован протектор МИТ, который не обладает надежной фиксацией, и период ношения протектора у пациентов был незначительный (до 1 месяца) с неоднократными безуспешными попытками самостоятельной его установки, кроме того у этих пациентов не применялся при первичном оперативном вмешательстве ГНСК. Признаков ГЭРБ у пациентов с рестенозом в основной группе не выявлено.

В основной группе у всех пациентов с использованием оригинального протектора и применением ГНСК (81(86,2%) пациент) признаков воспаления и рестеноза не обнаружено. Использование протектора с расширенной дистальной зоной препятствовало самопроизвольному его выпадению из полости носа и способствовало оптимальному сроку его ношения. Этот факт также способствует снижению процента рестенозирования в этой группе детей, т.к. непродолжительное ношение протектора в связи с его выпадением является одной из наиболее частых причин рецидива. Применение на завершающем этапе операции и в послеоперационном периоде ГНСК также способствует формированию стойкого просвета хоанального отверстия и адекватному восстановлению носового дыхания у детей с ВАХ.

Клинический пример.

Девочка Т., 1,5 года

Диагноз: Правосторонняя врождённая полная костная атрезия хоан.

Анамнез: Ребенок от 6 беременности, 5 родов, жалобы на длительное затруднение носового дыхания, постоянные выделения из правой половины полости носа с первых месяцев жизни, неоднократно получал курсы консервативной терапии. При проведении эндоскопии полости носа и носоглотки в 1,5 года в связи с подозрением на гипертрофию аденоидов по месту жительства выявлена полная костная атрезия хоаны справа, диагноз подтвержден данными КТ полости носа и носоглотки (рис. 94), ребенок направлен для хирургического лечения.

При осмотре: форма носа не изменена, носовое дыхание отсутствует справа, слева свободное. Носовая перегородка незначительно искривлена вправо, слизистая полости носа бледно-розового цвета, в общем носовом ходе справа обильное вязкое слизисто-гнойное отделяемое. При эндоскопическом исследовании полости носа и носоглотки выявлена односторонняя полная, пальпаторно костная атрезия хоан (рис.95).



Рис. 94. Фрагмент КТ в аксиальной проекции у ребенка с правосторонней полной ВАХ.



Рис. 95. Эндоскопическая картина при полной ВАХ: слепо заканчивающаяся полость носа.

Операция: ребенку выполнена правосторонняя трансназальная эндоскопическая хоанотомия с эпифарингоскопическим контролем с частичной резекцией заднего края сошника по описанной выше методике, на последнем этапе операции во вновь сформированое хоанальное отверстие справа с помощью проведенного через просвет протектора гибкого катетера введен разработанный

нами протектор с внутренним диаметром 7,5 мм, наружным диаметром 8 мм так, чтобы конец трубки с воронкообразным расширением подрезанной частью латерально, медиальная часть расширенной зоны сохраненная неизменной устанавливалась в сторону резецированного сошника. Лишний конец трубки, выступающий из носа, были обрезан на расстоянии 2-3 мм от гибкого катетера с нитью, проведенного через трубку. Катетер с нитью фиксирован вокруг головы пациента. Устройство оставлено в просвете хоан на 2,5 месяца. Перед постановкой протектора слизистая полости носа в операционной зоне обработана гелем ГНСК.

Послеоперационный период протекал без осложнений, носовое дыхание ребенка через протектор свободное. Производилась ежедневная санация полости носа и просвета протектора, ирригационная терапия. Родители ребенка обучены уходу за стентом, ребенок выписан на 6-ые сутки в удовлетворительном состоянии. При повторном поступлении отмечено правильное положение протектора, произведено его извлечение. За период ношения травматизации структур наружного носа нет. После чего для оценки состоятельности хоанального отверстия проведено эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки: выявлены состоятельные хоанальные отверстия (рис.96), на слизистые полости носа нанесен ГНСК.

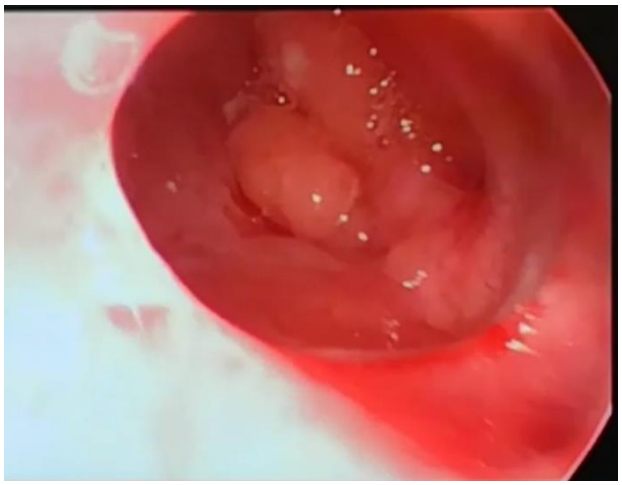


Рис. 96. Данные эндоскопиии полости носа при катамнестическом наблюдении – состоятельное хоанальное отверстие.

Период катамнестического наблюдения составил 3 года, данных за рестеноз не выявлено.

Данный клинический пример иллюстрирует эффективность эндоскопической трансназальной хоанотомии в сочетании с использованием разработанного нами протектора и применением геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при хирургическом лечении ВАХ у детей.

6.2. Сравнение результатов хирургического лечения основной и контрольной групп у детей с врождённой атрезией хоан.

Мы сравнили полученные нами результаты лечения основной и контрольной группы детей с ВАХ. Дети контрольной группы были прооперированы без эндоскопической ассистенции, пациенты основной группы прооперированы предложенным нами вариантом трансназальной эндоскопической хоанотомии с интраоперационной рино- и эпифарингоскопией по вышеописанной методике.

Данные о частоте рестенозирования в зависимости от способа хирургического вмешательства представлены на рис.97.

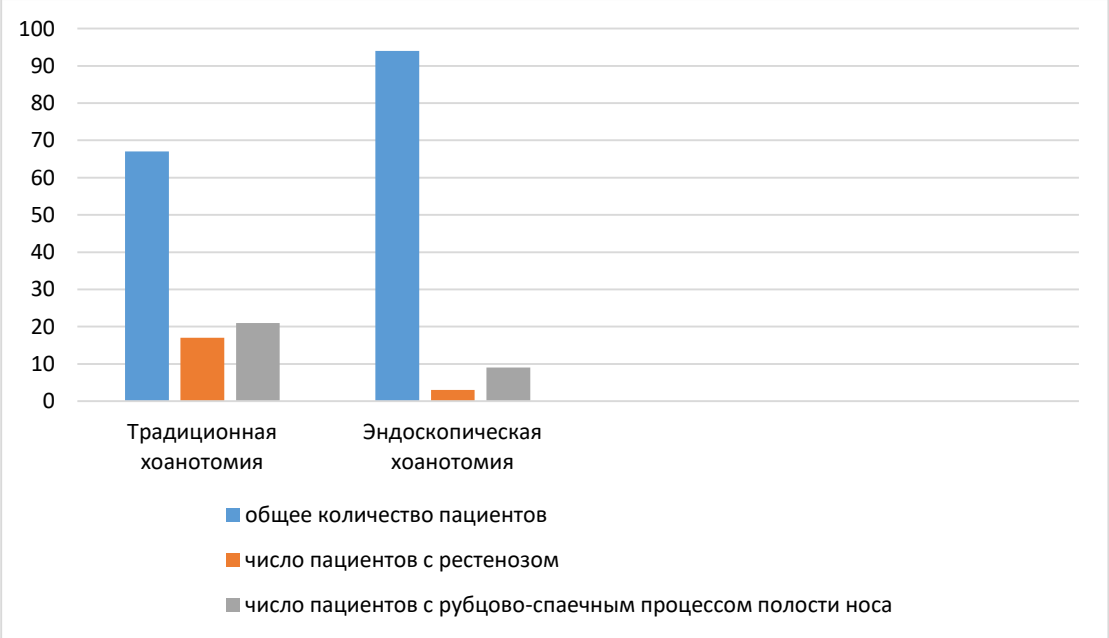


Рис.97. Частота рестенозирования в зависимости от способа хирургического вмешательства.

Таким образом частота рестеноза в контрольной группе составила 25,3%, а в основной – 3,2%, выявлена статистически достоверная разница при $p < 0,01$, что позволило нам сделать вывод о более высокой эффективности эндоскопической методики хоанотомии.

В контрольной группе выявлен 21 пациент (31,3% случаев), которому потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства как в связи с рестенозом, так и с развитием рубцово-спаечного процесса в полости носа, а в основной группе - 9 пациентов (9,9% случаев), что также значительно ниже сопоставимых данных ($p<0,05$) и подтверждает эффективность эндоскопической методики.

Нами проведена оценка влияния возможных факторов на результат хирургического лечения врождённой атрезии хоан обеих групп (таблица 24). При оценке влияния анатомического строения хоанальной зоны на вероятность рестеноза достоверной взаимосвязи не выявлено ($p>0,05$). На наш взгляд, у детей с деформацией сошника, протяженной формой атрезии при проведении оперативного вмешательства без эндоскопической визуализации возникали технические сложности в формировании хоанального отверстия соответствующей формы и размера, что в последующем привело к развитию рестеноза. Столь существенная разница в проценте рестеноза между данными методиками обусловлена, как мы считаем, формированием хоан большего диаметра и значительно меньшей травматичностью операций, выполняемых с использованием эндоскопической техники.

При сравнении результатов лечения детей с синдромальной патологией статистически достоверных различий у детей с CHARGE синдромом нами не выявилено ($p>0,1$).

Таким образом, эндоскопическая хоанотомия достоверно эффективнее традиционной хоанотомии ($p=0,00004$), а применение оригинального протектора в сравнении с протектором МИТ достоверно результативнее ($p<0,000001$).

Таблица № 24

Сравнительные характеристики групп пациентов по результату хирургического лечения (наличию рестеноза) (n=144)

Признаки	Группа пациентов без рестеноза N =124	Группа пациентов с рестенозом N=20	Значения Р (критерий Фишера)
Традиционная хирургия	50 (40,3%)	17 (85%)	0,0002
Эндоскопическая хирургия	91(73,4%)	3 (15%)	<0,000001
МИТ протектор при традиционной хирургии	50 (40,3%)	17 (85%)	0,000003
МИТ протектор при эндоскопической хоанотомии	10 (8%)	3 (15%)	0,0002
Протектор РДЗ с первичной эндоскопической хоанотомией	61(49,2%)	0 (0%)	<0,000001
Протектор МИТ суммарно	60 (48,4%)	20 (100%)	0,01053
Без стента	20 (16,1%)	0 (0%)	
Протектор РДЗ с первичной эндоскопической хоанотомией	61(49,2%)	0 (0%)	1,0000
Длительность ношения протектора менее 8 недель	6 (4,8%)	14 (70%)	<0,000001
CHARGE синдром	4 (3,2%)	3 (15%)	0,5608
Деформация сошника	111 (89,5%)	17 (85%)	0,46764
Протяженная атрезия	22 (17,7%)	6 (30%)	0,22512
ГЭРБ+ аспирационный синдром	0 (0%)	12 (60%)	0,0007

0,00004

1,0000

При оценке влияния длительности ношения протектора на формирование рестеноза выявлено, что рестенозирование возникало при ношении протектора 8 и менее недель ($p<0,000001$).

Как и у пациентов контрольной группы в целом у детей с ВАХ выявлено влияние ГЭРБ или аспирационного синдрома как одной из причин рестеноза в 60% случаев рестенозирования - разница установлена на высоком уровне статистической значимости ($p=0,0007$).

Таким образом, из 94 детей, входящих в основную группу у 61 ребенка с использованием стента с расширенной дистальной зоной и у 20 пациентов, оперированных без применения стента, при катамнестическом наблюдении рестеноза не выявлено, а из 13 детей (13,8%) при использовании протектора МИТ выявлен рестеноз у 3 (3,1%) пациентов, что говорит о том, что вариант протектора, способ его фиксации и сроки ношения несомненно определяют исход хоанотомии ($p <= 0,01$). Использование у 61 ребенка оригинального протектора препятствовало самопроизвольному его выпадению из полости носа и способствовало оптимальному сроку (не менее 2,5 месяцев) его ношения и снижению рестенозов в основной группе детей, т.к. непродолжительное ношение протектора (8 и менее недель) у пациентов контрольной группы в связи с его выпадением было одной из наиболее частых причин рецидива заболевания.

При оценке клинических проявлений и проблем диагностики ВАХ у детей в главе 3 было указано на формирование сопутствующей воспалительной патологии и особенностей анатомии лицевого скелета у детей с врождённой атрезией хоан при поздней диагностике. Нами не отмечено влияния возраста ребёнка при проведении операции на формирование рестеноза при любой методике. Основной же целью хирургического лечения врождённой атрезии хоан является максимальное обеспечение свободной проходимости дыхательных путей. Основываясь на наших результатах, считаем целесообразным при односторонней атрезии хоан проведение оперативного вмешательства отложить до 6 месяцев – 2

лет с учётом клинических проявлений. Оперативные вмешательства при двусторонних, и особенно при двусторонних полных атрезиях хоан, должны проводиться в первые дни – месяцы жизни ребенка, при этом каждый случай должен быть оценен индивидуально.

На основании проведённых нами исследований был разработан алгоритм обследования и лечения детей с ВАХ, учитывающий вид атрезии, выраженность клинических проявлений, и возраста пациента, для определения сроков проведения трансназальной эндоскопической хоанотомии и выбора варианта послеоперационного ведения с учетом возраста пациента и особенностей анатомии хоанальной области (рис.98).



Рис.98. Лечебно-диагностический алгоритм ВАХ у детей.

Заключение

По данным отечественной и зарубежной литературы частота встречаемости врождённой атрезии хоан составляет 1 на 5000-8000 новорожденных [209,211,262]. Поскольку распространенность врождённой атрезии хоан невелика, то основная часть исследований базируется на небольшом числе наблюдений [126]. При этом несмотря на редкую встречаемость врождённая атрезия хоан является наиболее частым показанием к проведению оперативного вмешательства среди пороков развития носа и околоносовых пазух у детей, поскольку основным её проявлением является нарушение носового дыхания, которое при двустороннем поражении при рождении проявляется тяжелой асфиксией. В то же время односторонняя атрезия в ряде случаев может не иметь типичных проявлений длительное время может быть не диагностирована, приводя к изменению ЛОР-органов. Своевременное проведение операции по формированию хоан в ранние сроки является одним из необходимых условий для правильного психофизического развития ребенка и профилактики сопутствующих и сочетанных заболеваний ЛОР-органов у детей [57].

Несмотря на прогресс в различных хирургических методах лечения врождённой атрезии хоан, по-прежнему высока частота развития рестенозирования после проведенного оперативного вмешательства: от 14,3 до 50% по данным разных авторов [104,153,230,243,258,302,333]. Наиболее спорными вопросами в лечении врождённой атрезии хоан являются использование хоанального стентирования, местного применения цитостатической терапии [125,210,218,255,261,267,281,298,299,310], дискутируются сроки проведения операции [36,245,279].

Недостаточно изучены и противоречивы данные о причинах, влияющих на рестенозирование, возникающее после успешно проведенного оперативного вмешательства [133,169,205,210,302,326].

Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности научного исследования по усовершенствованию хирургических способов лечения детей с врождённой атрезией хоан у детей, разработке алгоритма диагностики и прогностических критериев рестенозирования для выработки методов его профилактики.

Для решения поставленных задач нами проведено обследование и лечение 144 пациентов с врождённой атрезией хоан из разных регионов страны. Возраст обследованных детей колебался от 1 месяца до 17 лет.

Критериями включения были возраст детей до 17 лет, подтвержденный по данным эндоскопии и\или КТ полости носа и носоглотки диагноз ВАХ.

Критериями исключения были возраст больных более 17 лет, выявленные по данным эндоскопии и\или КТ полости носа и носоглотки иные причины назальной обструкции, тяжелая сопутствующая соматическая патология (множественные пороки развития), не позволяющая провести хирургическое лечение.

Все дети были разделены на 5 возрастных групп: грудной (до 1 года) – 51(35,4%) пациент; преддошкольный (от 1 до 3 лет) – 57 (39,6%) пациентов; дошкольный (от 3-х до 6 лет) – 18 (12,5%) пациентов; младший школьный (от 7-до 10лет) – 7 (4,9%) пациентов; старший школьный (пубертатный - от 11 до 18 лет) - 11(7,6%) пациентов.

Врождённая атрезия хоан в наших наблюдениях достоверно чаще встречалась у девочек, чем у мальчиков: девочек - 93 (64,6%), мальчиков - 51 (35,4%) ($P < 0,001$). Соотношение по полу в I группе составило 1,7 к 1, во II группе 2:1, среди всех наблюдаемых 1,8 к 1. Приведенные данные свидетельствуют о схожести групп по половозрастному составу, поскольку эти соотношения в основной и контрольной группах не имеют статистической достоверной разницы,

и их репрезентативности, потому что они согласуются с приводимым в литературе данными [74,89,183,281,295].

Вид атрезии хоан определяли согласно классификации И.И. Щербатова (1966). Среди наших больных преобладающей формой врождённой атрезии хоан являлась односторонняя - в 73 (50,7%) случаях, несколько реже наблюдалась двусторонняя форма - 71 (49,3%), однако эта разница статистически не существенна, соотношение составляет примерно 1:1. Эти данные не совпадают с литературными, в которых сообщается, что односторонняя атрезия хоан обычно преобладает над двусторонней (в соотношении 2:1) [209,302]. Вероятнее всего, в нашей серии наблюдений мы имели большее число пациентов с двусторонней врождённой атрезией хоан, чем в популяции в целом, в связи со спецификой клинической базы Российской детской клинической больницей, являющейся федеральным специализированным центром.

По степени атрезии как среди односторонних, так и среди двусторонних форм преобладали полные атрезии, среди всех пациентов (n=144, 100%) детей с полной атрезией было 112 (77,8%), с полной с одной и неполной с другой стороны при двустороннем поражении – 21(14,6%) ребенок, с неполной атрезией -11 (7,6%).

Среди односторонних атрезий преобладала правосторонняя над левосторонней в соотношении 1,4 к 1, на преобладание правосторонней локализации над левосторонней есть указание и в литературе [74]. По морфологии порока преобладала группа детей с костной атрезией хоан - 99 (68,7%) пациентов.

Для решения поставленных задач были использованы клинические, медико-генетические, инструментальные, рентгенологические, лабораторные и статистические методы исследования.

Сбор анамнеза проводили с помощью анкетирования с заполнением тематической карты, при этом подробно выясняли жалобы ребенка и родителей.

Оториноларингологический осмотр детям проводили по стандартным методикам, зондирование и катетеризацию носовых ходов проводили с использованием пуговчатого зонда и термопластических катетеров по общепринятой методике, у детей старшего возраста выполняли оценку обоняния тестовым набором пахучих веществ.

Катамнестическое наблюдение: после удаления протекторов с учетом склонности ВАХ к рестенозированию после оперативного вмешательства пациентам назначали плановые госпитализации через 6 месяцев, 1 и 2 года, далее по показаниям для проведения эндоскопического исследования полости носа и носоглотки. При нормализации носового дыхания в дальнейшем рекомендовали амбулаторное наблюдение у врача-оториноларинголога по месту жительства.

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки в пред- и послеоперационном периодах (24 часа и 7 дней), и на всех этапах катамнестического наблюдения проводили с помощью ригидного эндоскопа «KARL STORZ» диаметром 2,7 мм, углом осмотра 0° и 30°. Видеофиксацию осуществляли камерой «KARL STORZ» с созданием базы данных эндоскопических фотографий и возможности их сравнения в динамике при катамнестическом наблюдении. При проведении исследования оценивали состояние носовой перегородки, особенно в области сошника, носовых раковин, а при неполных и односторонних процессах состояние носоглотки, наличие гипертрофии носоглоточной миндалины. Особое внимание обращали на состояние хоанальной зоны.

Переднюю активную риноманометрию (ПАРМ) выполняли с целью сравнительного анализа показателей носового дыхания у детей старше 2,5 лет (n=38) до хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде и при катамнестическом наблюдении для объективизации результатов исследования носового дыхания с определением суммарного объемного потока (СОП) в см^3/с, которое рассчитывали в точке фиксированного давления, равного 150 Па.

Ограничениями использования метода являлись: возраст ребенка и двусторонний полный характер поражения. Исследование выполняли на ЛОР установке Modula Europe Duo Heinemann, модуле риноманометрии «Rhino 4000M» с использованием возрастных олив или специальной дыхательной маски.

Пульсоксиметрию проводили в качестве метода диагностики нарушения дыхания у детей младшей возрастной группы. Нами использовался компьютерный пульсоксиметр PulseOX 7500 (SPOMedical, Израиль). Кардиореспираторный мониторинг с пульсоксиметрией выполнялся перед оперативным вмешательством и через 1 год после оперативного вмешательства. Степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ).

Компьютерную томографию (КТ) полости носа и ОНП проводили на мультиспиральном компьютерном томографе «Philips Ingenuity» фирмы «PHILIPS» в отделении лучевой диагностики РДКБ. Детям раннего возраста исследование выполняли в состоянии медикаментозного сна. Кроме того, нами оценивались томограммы предоставленные пациентами с места жительства. В общей сложности мы имели возможность оценить данные компьютерной томографии у 118 пациентов.

Детям были проведены анализы, необходимые для проведения хирургического лечения под общей анестезией.

Проведение медико-генетического обследования больных включало несколько этапов, в том числе консультацию генетика в РДКБ или в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Академика Н. П. Бочкова», также оценивали данные, предоставленные от врачей генетиков по месту жительства.

На первом этапе назначали общеклинические исследования и консультации специалистов при обнаружении патологии со стороны других органов и систем, в том числе консультации кардиолога, невролога и окулиста. По назначению специалистов проводили дополнительные лабораторные и инструментальные

исследования, такие как УЗИ внутренних органов, ЭКГ, ЭЭГ, КТ или МРТ, аудиологическое исследование.

На втором этапе всем детям проводили клинико-генеалогическое обследование, позволяющее при подробном составлении родословной выявить наличие или отсутствие подобных заболеваний в семье.

Цитогенетическое исследование проводили на третьем этапе детям с множественными пороками развития и отягощенным семейным анамнезом, включающее анализ кариотипа и выявление хромосомных аберраций. Данный метод диагностики был проведен у 63(43,8%) пациентов.

Молекулярно-цитогенетическое исследование проводили по показаниям для выявления конкретных мутаций с целью дальнейшего уточнения характера заболевания и постановки окончательного диагноза. Секвенирование ДНК с целью поиска мутаций в гене CHD7 проведено у 20 пациентов, клинически удовлетворяющих критериям CHARGE синдрома. Данное исследование преимущественно проводили на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Академика Н. П. Бочкова» на секвенаторе нового поколения (ION PGM Ststem/ Ion 55) с использованием кастомной панели «Наследственная несиндромальная тугоухость», включающей кодирующей последовательность гена CHD7. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого TermoFisher Scientific (Torrent Suite), а также программного обеспечения Gene-Talk. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и Genome Aggregation Database. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD Professional, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям.

В соответствии с поставленными целью и задачами все пациенты были разделены на 2 группы:

I (основная) группа состояла из 94 детей (129 случаев ВАХ) с ВАХ, которым была проведена трансназальная эндоскопическая хоанотомия, в том числе как у первично поступивших в стационар (77 детей – подгруппа I А), так и в случаях рестеноза (17 детей – подгруппа I В).

II группа (контрольная) – 67 детей (103 случая ВАХ) с ВАХ, госпитализированных в оториноларингологическое отделение РДКБ в период с 2002 по 2008 гг. и прооперированных традиционным эндоназальным методом без эндоскопической ассистенции. У 17 детей возникло рестенозирование в послеоперационном периоде, они были повторно прооперированы с использованием эндоскопической методики, для анализа результатов данного вида оперативного вмешательства эти дети выделены в подгруппу (I В).

Предоперационная подготовка и анестезиологическое обеспечение хирургического лечения ВАХ у детей.

Более чем у половины пациентов (n=76, 52,8%) ВАХ сочеталась с другими пороками развития. Поэтому основной задачей проводимых в предоперационный период диагностических и лечебных мероприятий являлось максимальное снижение риска развития различных осложнений, связанных с обезболиванием и оперативным вмешательством как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Проводимая предоперационная подготовка больных включала не только клинико-лабораторное обследование, но и психологическую и медикаментозную терапию, коррекцию вскармливания детей первого года жизни. При этом вопрос о необходимости проведения специальной предоперационной медикаментозной подготовки пациентов с сопутствующими и отягощающими заболеваниями решали совместно с соответствующими узкими специалистами. Особое внимание уделялось детям с синдромальной патологией, поскольку это в значительной степени минимизировало возможности возникновения осложнений при проведении хирургического лечения ВАХ.

Все оперативные вмешательства проводили в условиях общей анестезии: комбинированный эндотрахеальный наркоз с ИВЛ с использованием возрастной интубационной трубки с манжетой с обязательным ее раздуванием и тампонадой гортаноглотки в целях предупреждения аспирационных осложнений. В качестве вводной и поддерживающей анестезии применяли ингаляционный анестетик севофлуран. Интраоперационно всем пациентам проводили постоянный мониторинг жизненно важных фукций: ЭКГ, неинвазивное давление крови, периферическое насыщение кислородом, температура тела; проводилась инфузионная терапия.

Хирургическое лечение контрольной группы пациентов (n=67).

Всем детям контрольной (II) группы проведена традиционная трансназальная хоанотомия без эндоскопической ассистенции. Вариант эндоназального способа определялся типом атрезии – мембранозная или костная. При мембранозной форме хоанальной атрезии под контролем пальца, введенного в носоглотку, инструментом типа троакар проводили перфорацию мембраны, закрывающей хоану. Затем отверстие расширяли с применением щипцов для эндоназальных операций. Края вновь сформированной хоаны сглаживали костной ложкой. В случае костной атрезии костным долотом выполняли трепанацию по границе хоаны. Затем отверстие расширяли при помощи щипцов, а края хоаны сглаживали костной ложкой. Все манипуляции также выполняли под контролем пальца, введенного в носоглотку.

Всем детям этой группы после операции в полость носа вводили формирующие стенты: модифицированные интубационные трубки (МИТ) различного диаметра с учетом возраста ребенка и просветом созданной хоаны, которые играли роль протекторов для формирования просвета хоаны. Фиксация протектора осуществлялась при помощи шелковой нити, проведенной по бокам от протектора через тонкий мягкий термопластичный катетер для зондового

кормления вокруг головы ребенка. Срок ношения протектора в среднем составлял 2,5-3 месяца.

Хирургическое лечение основной группы пациентов (n=94)

Всем детям этой группы проведена эндоскопическая хоанотомия по разработанной нами методике: 77 (группа IA) - первичным пациентам и 17 детям (группа 1B) - в связи с рестенозом после хоанотомии без эндоскопической ассистенции (из II группы).

У данной группы пациентов нами применялась эндоскопическая трансназальная методика хоанотомии с применением интраоперационной эпифаринго- и риноскопической визуализации с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента на основании предоперационного анализа данных КТ и эндоскопии хоанальной зоны с определением: зоны первоначального устранения атрезии в месте наименьшей её протяженности; объема резекции сошника с учетом варианта его деформации; размера формируемого хоанального отверстия с учетом возрастной величины хоан и анатомии конкретного пациента.

Первым этапом тампоны, пропитанные адреналином 0,1%, помещали в носовую полость билатерально, чтобы уменьшить размер нижних носовых раковин. Затем носовую полость исследовали с помощью эндоскопа 2,7 или 4 мм 0°. На первом этапе под контролем риноскопии производили вертикальный разрез слизистой оболочки в области задних отделов сошника отступив примерно на 1 см от атрезии, смещение лоскута в сторону. Подъем слизистой оболочки осуществляли субпериостально для доступа к сошнику и зоне атрезии. Ориентиром для высшей точки подъема лоскута являлся нижний край заднего конца средней носовой раковины.

На втором этапе при полной форме атрезии под контролем эпифарингоскопии проводилось ее устранение зондом, отсосом или диссектором и формирование просвета хоаны. Прободение костной или мембранозной пластинки

в зоне атрезии производили через ее нижнемедиальную часть, которая является наиболее безопасной, либо в зоне её наименьшей протяженности с учетом данных КТ. Расширение сформированного отверстия осуществлялось по периметру с частичной резекцией заднего края сошника с помощью щипцов Блексли. Объем резекции сошника определялся индивидуально с учетом варианта его деформации и других особенностей анатомии хоанальной области для формирования хоанального отверстия, сопоставимого по размерам с возрастной нормой. При односторонней атрезии для улучшения визуализации и возможности манипулирования инструментами эндоскоп вводили в одну половину носа, а рабочие инструменты - в другую. При двустороннем процессе, а в ряде случаев и при одностороннем, расширение просвета хоаны контролировали с помощью эпифарингоскопии с использованием эндоскопов с углом обзора 30º и 70º. После формирования хоаны с частичной резекцией сошника сохранившиеся слизистые лоскуты укладывали медиально и латерально, чтобы покрыть раневую поверхность оставшейся части носовой перегородки и по окружности увеличения хоаны.

Завершающим этапом операции у детей раннего возраста и при протяженной атрезии являлось введение разработанного нами протектора в сформированную хоану (n=61), в том числе с целью фиксации лоскутов. В зависимости от возраста пациентов, были подготовлены стенты диаметром от 3 до 8,0 мм. Срок ношения протектора в среднем составлял 2,5-3 месяца и зависел от типа хоанальной атрезии и от ее протяженности.

Нами разработан протектор с расширенной дистальной зоной (РДЗ) для использования при хирургическом лечении ВАХ у детей и профилактики рестеноза, содержащий термопластическую трубку с воронкообразным расширением на одном из концов, который в зависимости от анатомии носоглотки моделируется с подрезанием одной стороны дистального края – той, которая будет устанавливаться латерально, при этом медиальная часть расширенной зоны

сохраняется неизменной и устанавливается в сторону резецированного сошника (патент № 2738169).

С противоположной стороны от расширения для фиксации стента через его просвет в поперечном направлении проведен тонкий термопластический катетер диаметром от 1 до 3 мм, внутри которого продета нить. Этот катетер с нитью обвязывают вокруг головы пациента. При двусторонней форме атрезии хоан данный протектор может включать две идентичные трубчатые детали, устанавливаемые срезанными частями воронок в противоположных направлениях, а гибкий катетер с нитью проводится через две термопластические трубки после их установки в полость носа с учетом правильного расположения расширенной зоны в носоглотке.

Процесс установки протектора осуществляли под эндоскопическим контролем так, чтобы протектор при правильном расположении не сместил слизистый лоскут, а фиксировал его, а расширенная часть срезом располагалась в носоглотке латерально, медиальная часть - в сторону резецированного сошника.

Из 94 детей, прооперированных эндоскопическим трансназальным способом под контролем интраоперационной эпифаринго- и риноскопической визуализации, стентирование применено у 74 (78,7% от n=94) детей: у 13 (13,8%) детей - протектор МИТ, у 61 (64,9%) – оригинальный протектор.

У пациентов, которым был выбран бесстентовый вариант ведения, для удержания лоскута и в качестве профилактики рестенозирования на последнем этапе в полость носа в область сформированной хоаны наносили гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (ГНСК) и на сутки производили тампонаду полости носа. В эту группу вошли 20 (21,3% от n=94) пациентов старше 3-х лет с односторонней атрезией хоан.

В послеоперационном периоде ежедневно проводили туалет носовых ходов и протекторов, обучали родителей уходу за полостью носа и протектором. Для

предупреждения осложнений всем пациентам назначали антибактериальную, противовоспалительную, гемостатическую, а также десенсибилизирующую терапию в дозировках, соответствующих возрасту и массе ребёнка.

Для профилактики рубцово-спаечного процесса в послеоперационном периоде применили ГНСК у 51 (54,3%) пациента посредством нанесения на слизистую оболочку носа: у первично оперированных пациентов после удаления оригинального стента (19 детей – 20,2%); у первично оперированных пациентов без стентирования во время операции и в раннем послеоперационном периоде (20 детей – 21,3%); у детей с рестенозом в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде (12 детей – 12,8%). В финале операции проводили однократную обработку ГНСК слизистой оболочки соответствующей половины носа при помощи зонда, после завершенного дилатационного этапа и удаления стента вводили в полость носа тампон с ГНСК. Через 1 сутки тампоны извлекали, проводили однократную обработку гелем соответствующей половины носа при помощи зонда.

Результаты исследований

Анализ анамнестических и клинических данных позволил выявить особенности течения патологического процесса в зависимости от вида атрезии и возраста ребенка при установке диагноза. Отсутствие настороженности педиатров и, часто, оториноларингологов в виду относительной редкости заболевания, привело к тому, что диагноз ВАХ ставился только в преддошкольном и школьном возрасте: практически у трети пациентов (n=47, 32,6%) диагноз был поставлен поздно – после 1,5 лет.

У всех пациентов с двусторонней ВАХ (n=71,49,3%) наблюдались нарушение носового дыхания и постоянные выделения из носа. Однако, выявлены достоверные различия в ряде клинических проявлений этой патологии у грудных детей и детей дошкольного и школьного возраста ($p<0,05$). Достоверных различий клинических симптомов ВАХ между детьми дошкольной, младшей и старшей

школьной групп не выявлено. Для детей первого года жизни характерными проявлениями двусторонней ВАХ были: респираторный дистресс-синдром, цианоз носогубного треугольника, проблемы при вскармливании. Для детей дошкольного и школьного возраста характерными клиническими проявлениями двусторонней ВАХ являлись стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.

В наших наблюдениях частота односторонней ВАХ составила 50,6% (73 пациента). Затруднение носового дыхания, наличие постоянных выделений из носа имело место у всех пациентов с односторонней ВАХ. При этом существуют достоверные различия в ряде клинических проявлений односторонней ВАХ у грудных детей и детей дошкольного и школьного возраста ($p<0,05$). Достоверных различий между дошкольной, младшей и старшей школьной группы не выявлено. Для детей дошкольного и школьного возраста в отличии от детей первого года жизни характерными клиническими проявлениями односторонней ВАХ являлись стойкое ротовое дыхание и деформация лицевого скелета. В целом при сравнительной оценке клинических проявлений односторонней и двусторонней форм ВАХ достоверные различия касались только симптома проблем вскармливания у детей до 1 года ($p = 0,005$).

Таким образом, клиническая картина ВАХ зависит от возраста пациента, одно- или двустороннего характера поражения у детей до 1 года.

По данным эндоскопии у 133 детей (92,4%) с полной формой атрезии хоан (70, 48,6%, - с односторонней, 42,29,2%, - с двусторонней, 21, 14,6%, - с полной атрезией хоаны с одной стороны) были выявлены следующие признаки: скопление тягучей слизи на дне полости носа; слизистая оболочка полости носа чаще бледно-цианотичная, либо гиперемирована при присоединении воспалительного процесса, носовые раковины недоразвиты, укорочены, задние концы носовых раковин на стороне атрезии атрофичны, в хоанальной зоне определялась преграда, полностью перекрывающая просвет хоаны, полость носа слепо заканчивалась. При неполной ВАХ у 32 детей (7,6%) эндоскопия полости носа позволила выявить аналогичные

изменения, но преграда, перекрывающая просвет хоаны, при этом была частичная, визуализировалось отверстие малых размеров.

Эндоскопия полости носа и носоглотки позволила выявить смещение сошника в сторону атрезии у 116 (80,5%) детей, но оценить вариант деформации сошника и протяженность атрезии позволила лишь в 4,2 и 4,9% случаев, соответственно.

Нами были проанализированы компьютерные томограммы у 118 пациентов (82%). КТ у всех пациентов до операции позволила определить наличие атрезии, одно- или двусторонний характер поражения и форму атрезии - полную анатомическую характеристику атрезии хоан. По данным КТ 82% (99 детей) наших наблюдений составили дети с костной формой атрезии хоан, у 19 детей (16,1%) выявлена смешанная форма атрезии.

КТ с малым шагом позволила оценить протяженность атрезии – в среднем 4,87±0,25 мм. При эндоскопическом исследовании примерная оценка протяженности была возможна только у пациентов с неполной ВАХ в 7 (4.9%) случаев. При оценке особенностей анатомии порока у 27 детей с CHARGE синдромом в сравнении с 49 пациентами с другими сочетанными аномалиями было выявлено, что у пациентов с CHARGE синдромом достоверно чаще встречалась протяжённая (более 5 мм) костная атрезия (51,9 и 4%, соответственно, $p<0,01$)

По данным КТ у 107 больных (91% от n=118) нами были выявлены следующие варианты деформации сошника при ВАХ:

- С - образное смещение сошника в сторону атрезии при односторонней или в одну из сторон - 15 (14%) случаев,
- угловое смещение сошника по типу гребня – 35 (32,7%) наблюдений,
- равномерное смещение сошника в сторону атрезии – 40 (37,4%) случаев,

- гиперплазия сошника – утолщение заднего края сошника с перекрытием просвета хоанальной зоны – 8 (7,5%) наблюдений,
- расщепление сошника – 9 (8,4%) случаев.

При этом С – образное, угловое и равномерное смещение сошника, как правило, выявлялось при односторонней атрезии в сторону поражения, а гиперплазия сошника и его расщепление всегда наблюдались при двусторонней ВАХ.

При сравнительном анализе данных полученных при инструментальном обследовании пациентов определили, что эндоскопия и КТ позволили выявить наличие атрезии, ее одно- или двусторонний характер, полное или частичное перекрытие в области хоаны. Однако при определении морфологической формы атрезии установлено, что частота выявления формы значимо выше при проведении КТ по сравнению с эндоскопическим исследованием: при костной (χ^2=69,2; p <0,001) и смешанной (χ^2=5,6; p=0,018) формах. В ходе сравнительного анализа информативности КТ и эндоскопического исследования в выявлении как деформации сошника и ее вариантов, так и в определении протяженности зоны атрезии выявлено, что КТ характеризовалась значимо большей диагностической эффективностью (χ^2=197,9, p<0,001; χ^2=86,7, p<0,001, соответственно).

Для получения наиболее полной информации о состоянии аномальной области у детей с ВАХ считаем целесообразным обязательное применение этих двух методов в совокупности. Предоперационное планирование при подготовке к трансназальной эндоскопической хоанотомии у детей включало следующие этапы:

1. эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, анализ фото- и видеодокументации
2. определение по данным КТ анатомических ориентиров хоанального отверстия, варианта деформации сошника, протяженности атрезии

3. определение зоны хирургического вмешательства, в том числе с применением 3D моделирования.

Таким образом, анатомия порока при ВАХ заключалась не только в наличии костной, смешанной или мембранозной преграды в области хоаны, но отличалась вариабельностью деформации сошника, что потребовало индивидуализированного подхода к планированию и проведению хирургического вмешательства. Эндоскопия полости носа и носоглотки и КТ ОНП, полости носа и носоглотки позволили выявить в 100% случаев локализацию и вид атрезии хоан, однако для определения морфологии порока, протяженности атрезии и топографии хоанальной зоны КТ явилась более информативным методом диагностики ($p<0,001$). КТ в 91% (у 107 пациентов) позволила выявить различные деформации сошника, что является анатомическим обоснованием для его коррекции или частичной резекции для формирования стойкого просвета при проведении хоанотомии.

В предоперационном периоде ПАРМ проведена 29 детям с односторонней атрезией хоан (20 пациентам I и 9 пациентам II группы: среднее значение СОП составило, 455 (+/- 2,89) и 467, соответственно. Поскольку показатели ПАРМ для детей не стандартизированы они оценивались в динамике по результатам хирургического лечения.

Из 113 детей младшей возрастной группы СОАС был верифицирован у 95 (84%) детей до оперативного вмешательства, из них легкая степени тяжести — у 68 (60,1%) детей, средней степени — у 15 (13,3%), тяжелой степени — 12 (10,6%). У 8 (7%) детей не было зарегистрировано синдрома гиповентиляции во время сна, 6 пациентов из которых являлись к тому моменту носителями трахеостомы.

Средние уровни значений сатурации (SpO2) варьировали от 92% до 99% (96,0 ± 98,0%). Максимальное значение SpO2 у детей с односторонней ВАХ - от 96% до 99% (98,0 ± 99,0%); минимальное значение SpO2 - от 74% до 95% у детей с двусторонним поражением (88,0 ± 93,0%). У 43 (38%) детей (все пациенты с

двусторонней ВАХ) значения SpO2 были менее 85%, что свидетельствовало о тяжелой степени транзиторной ночной гипоксемии.

Таким образом, компьютерная пульсоксиметрия позволила оценить тяжесть нарушения дыхательной функции у детей с ВАХ.

Проведенное медико-генетическое исследование позволило своевременно выявить и скорректировать сопутствующую патологию, в том числе и пороки развития, и препятствовать возникновению интра- и послеоперационных осложнений, способствовало своевременной реабилитации пациентов и проведению медико-генетического консультирования семей для определения типа наследования и расчета генетического риска.

При анализе анамнестического раздела составленных нами тематических карт выявлены потенциально тератогенные факторы, которые влияли на процесс формирования плода и возможность возникновения ВАХ на ранних этапах эмбриогенеза. Более чем у половины детей – в 76 (52,8%) случаях ВАХ (59, 77,6%, - двусторонняя; 17, 22,4%, - односторонняя) сочеталась с другими пороками развития. Таким образом, сочетание ВАХ с другими аномалиями развития чаще встречается при двусторонней форме поражения ($p<0,01$). Наличие сочетанных пороков развития у пациентов с ВАХ требовали мультидисциплинарного подхода для предоперационной подготовки и дальнейшей реабилитации с участием специалистов в зависимости от выявленной патологии: кардиолог, невролог, сурдолог, окулист и другие.

Из 76 детей с сопутствующими аномалиями развития у 46 детей (60,5%) выявлены несиндромальные сочетания аномалий развития, а в 30 (39,5%) случаях-генетические синдромы: 27 детей (35,5%) с CHARGE синдромом и 3 (3,9%) детей с другими синдромами (Корнелии де Ланге, Маршалла-Смита, эктодермальной дисплазии). Из 27 детей с CHARGE синдромом в 24 (88,9%) случаях ВАХ была двусторонней. У 49 пациентов с другими сочетанными аномалиями развития двусторонний характер поражения диагностирован в 17 (34,7%) случаях.

Следовательно, при ВАХ, сочетанной с синдромом CHARGE, статистически значимо чаще наблюдается двусторонний вариант атрезии хоан ($p<0,01$).

У всех 144 детей при проведении клинико-генеалогического обследования были выявлены различные признаки дисэмбриогенеза.

Цитогенетическое исследование с анализом кариотипа и выявлением хромосомных аберраций проведено у 63(43,8%) пациентов. Все результаты исследования кариотипа были в норме, хромосомных болезней не выявлено.

Мутации CHD7 были выявлены у 18 (90%) из 20 детей, клинически удовлетворяющих критериям CHARGE синдрома. Проведение молекулярно-цитогенетического исследования в одном случае позволило не только исключить велокардиоцефальный синдром FISH-методом, но и по результатам секвенирования ДНК с целью поиска мутаций в гене CHD7 впервые выявить ранее не описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 31 гена CHD7, приводящий к замене аминокислоты в 2079 позиции белка (p. Lys2079Trh, NM_017780.3) в гетерозиготном состоянии.

Учитывая тот факт, что в наших наблюдениях более чем у половины детей (n=76,52,8%) ВАХ сочеталась с другими пороками развития, и при этом у 30 (39,5%) детей выявлена врождённая патология со стороны органа зрения, с целью оценки состояния полости носа и хоанальной области при врождённой патологии глаз были обследованы дети, наблюдающиеся с данной патологией в детской глазной консультативной поликлинике при Морозовской детской клинической больнице. Всего осмотрено 43 ребенка от 2 до 14 лет, средний возраст обследуемых детей - 6 лет. Наибольшее число детей в нашем исследовании имели колобому радужки (n=21, 48,8%).

По данным проведенного эндоскопического исследования у 32 детей (74,4%) выявлены изменения анатомии хоанальной области. У 24 (75%) детей отмечалось уменьшение вертикального размера хоанального отверстия по

сравнению с возрастной нормой и другим хоанальным отверстием. Уменьшение просвета по сравнению с просветом другой хоаны на 1\6-1\4 возникало за счет наличия мембраны у верхнего края хоаны, при этом костный край хоаны определялся у этих детей выше на 2-4 мм. Корреляции между локализацией колобомы и локализацией носо-нёбной мембраны не была выявлена ($p>0,05$). В 4 (12,5%) случаях изменение просвета хоаны определялось за счет равномерного уменьшения её диаметра по периметру. Сужение просвета хоаны за счет смещения задних отделов сошника выявлено у 4 (12,5%) детей.

Таким образом, в 74,4% случаев у детей с врождёнными аномалиями глаза выявлены особенности строения хоанальной зоны с изменением ее размеров в виде неполной атрезии.

Сравнение результатов лечения пациентов основной и контрольной групп.

Исследование основано на длительном периоде наблюдений и ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 144 детей за 17-летний период. Для анализа результатов хирургического лечения пациенты были разделены на 2 группы. Всем детям контрольной группы ($n=67$) после операции в полость носа вводились МИТ различного диаметра с учетом возраста ребенка. Фиксация протектора вокруг головы ребенка осуществлялась при помощи шелковой нити, проведенной по бокам от стента через тонкий мягкий термопластичный катетер для зондового кормления. Учитывая смещаемость катетера относительно нити, требовалась его пластырная фиксация к коже ребенка, что вызвало раздражение и аллергическую реакцию у 32 детей (47,7%). Родители 10 (14,9%) детей при уходе допустили смещение катетера относительно нити, при этом формировались пролежни и разрывы в области крыльев носа и коллумелы, а в последующем - косметический дефект. Учитывая полученные данные, была поставлена задача оптимизировать крепление протекторов в полости носа, что далее было реализовано в основной группе пациентов.

Во II группе (n=67) в период от 6 месяцев до 2 лет после хоанотомии у 17 детей (25,3%) были выявлены признаки рестенозирования. У 14 (20,9%) детей причиной затруднения носового дыхания после традиционной хоанотомии были ганулемы или синехии полости носа, которые также требовали хирургической коррекции: у 10 (14,9%) из них - в сочетании с рестенозированием хоаны. В общей сложности 21 ребенку в связи с развитием рубцово-спаечного процесса потребовалось для восстановления носового дыхания два и более оперативных вмешательства (31, 3% случаев).

Всем 94 детям I группы (n=94) нами использовалась выше описанная эндоскопическая трансназальная методика хоанотомии с интраоперационной эпифаринго- и риноскопической визуализацией с учетом индивидуальных анатомических особенностей каждого пациента. Этап эпифарингоскопического контроля мы считаем важным по нескольким причинам:

1) при эпифарингоскопическом контроле в некоторых случаях удается сохранить лоскут слизистой оболочки в зоне атрезии со стороны носоглотки, что

важно при протяженных атрезиях для более полного покрытия раневой поверхности лоскутами на следующем этапе операции;

2) хорошо визуализируется сошник при его резекции;

3) ориентиры хоанального отверстия со стороны полости носа могут быть смещены относительно носоглотки и медиального края крыловидного отростка клиновидной кости, эпифарингоскопия позволяет сформировать хоану максимально приближенную к возрастным размерам, но в пределах возможного анатомического варианта;

4) с помощью эпифарингоскопии на завершающем этапе операции производится контроль положения протектора в сформированной хоане.

На завершающем этапе операции у детей грудного и преддошкольного возраста при протяженной атрезии вводили протектор в сформированную хоану

(n=74): у 13 - МИТ, у 61 - разработанный нами вариант протектора с расширенной дистальной зоной (РДЗ), с более надежной фиксацией и возможностью применения как при односторонней, так и при двусторонней ВАХ, который дополнительно выполнял функцию фиксации лоскутов слизистой оболочки (патент № 2738169). Срок ношения протектора в среднем составил 2,6 месяца и зависел от типа хоанальной атрезии и ее протяженности.

20 пациентам (21,3%) старше 3 лет основной группы была выполнена эндоскопическая хоанотомия без применения стента. При выборе стентового или бесстентового варианта ведения мы руководствовались следующим. Дети раннего возраста, особенно при двустороннем процессе не могут или не имеют навыков самостоятельно опорожнять нос, что в послеоперационном периоде как в стационаре, так и после выписки пациента требует регулярной санации полости носа. У детей с рестенозом после выпадения протектора такую санацию осуществляли родители, к сожалению, не всегда аккуратно и своевременно. Поэтому у детей раннего возраста стент выполнял не только формирующую функцию, но и защитную, препятствуя травматизации слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде.

Учитывая литературные данные о частоте рестенозов и анализ собственных наблюдений во II группе, где в 31,3% случаев возникла необходимость в повторных оперативных вмешательствах как в связи с рестенозом, так и в связи с формированием рубцово-спаечного процесса в полости носа, для улучшения результатов лечения детей с ВАХ кроме оптимизации хирургической техники мы использовали интра- и послеоперационную медикаментозную противоспаечную терапию - ГНСК у 51 (54, 3% от n=94) пациента I группы для нанесения на слизистую оболочку носа. У всех пациентов с применением ГНСК признаков рестенозирования и формирования синехий полости носа в дальнейшем не выявлено.

У всех детей эндоскопическое исследование полости носа проводилось в послеоперационном периоде и в катамнезе для определения состояния хоанальных отверстий, признаков воспаления, выявления грануляции и признаков рестенозирования.

Из 67 детей II группы в сроки от 3 месяцев до 2 лет у 17 детей (25,3%) были выявлены признаки рестенозирования. За рестеноз мы принимали сужение просвета сформированных хоан на 50% и более при наличии жалоб и проявлений затрудненного носового дыхания. У остальных детей данной группы (n=50,74,6%) признаков рестенозирования не выявлено, однако при проведении эндоскопии мы обратили внимание на следующую особенность: просвет сформированных хоан после операции без использования эндоскопии проецировался преимущественно в проекции нижнего носового хода, атрезия устранена частично, у 14 (20,9%) детей были выявлены синехии или гранулемы полости носа (в анамнезе у этих пациентов отмечалось неоднократное выпадение протекторов из полости носа и самостоятельные попытки их повторного введения).

Из 94 человек I группы в период от 3 месяцев до 2 лет после проведенной трансназальной эндоскопической хоанотомии у 3 детей по данным эндоскопии выявлены признаки рестеноза (3,2%). У остальных детей этой группы в 96,8% случаев при эндоскопии полости носа выявлены состоятельные хоанальные отверстия сопоставимые по размерам с возрастными.

По результатам ПАРМ, проведенной детям с ВАХ старше 2,5 лет с целью сравнительного анализа показателей носового дыхания до хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде и при катамнестическом наблюдении, среднее значение СОП на 7 день и через 1 год после операции в I группе выше, чем во II как у пациентов с двусторонней (802, m = ±1.155, и 650, m = ±1.528, соответственно), так и с односторонней формой ВАХ (908, m = ±0,459 и 720, m = ±0.986, соответственно) ($p<0,01$). Эти данные сопоставимы с данными эндоскопического исследования: диаметр формируемых хоанальных отверстий

при традиционной хоанотомии без эндоскопичечкого контроля меньше, чем при эндоскопической хоанотомии.

Таким образом, метод ПАРМ позволила объективно оценить дыхательную функцию пациентов с ВАХ в динамике в период пред- и послеоперационного наблюдения, за исключением детей раннего возраста.

При проведении эндоскопии полости носа и области хоан в катамнезе, а также - при оценке анамнеза, данных КТ и сопутствующей патологии у детей с признаками рестенозирования в контрольной группе выявлены и проанализированы ряд возможных его причин. В литературе есть сведения, что одной из причин рестенозирования является наличие тяжёлой синдромальной патологии, например, CHARGE синдрома (Kwong K.M.,2015). Однако, сравнивая детей с рестенозом и без, статистически достоверные различия мы не выявили: в группе с рестенозом CHARGE синдром отмечался в 17,6% случаев, среди пациентов без рестеноза – в 11,8% случаев ($p>0,1$).

Среди пациентов с рестенозом ГЭРБ или аспирационный синдром был выявлен в 70,6% случаев, у пациентов без рестеноза - в 3,9% случаев. Разница установлена на высоком уровне статистической значимости ($p <0,01$), следовательно, данный фактор можем рассматривать как одну из причин рестеноза.

Также мы предположили, что на развитие рестеноза могут влиять анатомические варианты строения хоанальной области в виде деформации сошника, низкого стояния свода носоглотки и другие, однако и у пациентов с рестенозом и без него достаточно часто выявлены данные варианты анатомии (88,2 % и 90, 1%, соответственно ($p>0,05$)).

При оценке результатов хирургического лечения в зависимости от сроков ношения протектора МИТ обращает на себя внимание тот факт, что у детей без признаков рестенозирования в катамнезе, период ношения протектора составил 2,5-4 месяца, а у 11 пациентов с рестенозом (64,7%) - период нахождения

протекторов был значительно короче: от 1,5 до 8 недель. Удаление стента было самопроизвольное, с неоднократными попытками его реустановки, т.е. срок ношения протектора и правильный уход за ним определили результат хирургического лечения ВАХ, что достоверно указывает на тот факт, что срок ношения протектора и правильный уход за ним также определяет результат хирургического лечения ВАХ ($p<0,01$).

Таким образом, при анализе причин рестенозирования в контрольной группе выявлены следующие причины: аспирационный синдром и ГЭРБ, период ношения протектора менее 2 месяцев с неоднократными попытками его установки.

В I группе из 94 детей у 3 детей (3,2%) в период от 6 месяцев до 2 лет после оперативного вмешательства выявлены признаки рестенозирования (рис.3). Эти дети оперированы повторно с использованием протектора с РДЗ и ГНСК, в катамнезе от 1 до 4 лет признаков рестенозирования не выявлено. Однако, из 91 ребенка без признаков рестеноза хоаны у 6 детей (6,3%) выявлено формирование синехий полости носа. У этих пациентов ГНСК не применялся. Таким образом, повторные операции в основной группе были проведены в 9 случаях (9,9%).

При анализе возможных причин рестенозирования в основной группе обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов с рестенозом был использован протектор МИТ, который не обладает надежной фиксацией, и период ношения протектора у пациентов был непродолжительный (до 1 месяца) с неоднократными безуспешными попытками самостоятельной его установки.

Среди пациентов с протектором РДЗ ($n=61$) и применением ГНСК признаков воспаления и рестеноза не обнаружено. Использование протектора РДЗ препятствовало самопроизвольному его выпадению из полости носа и способствовало оптимальному сроку стентирования до 2,5 месяцев, достаточного для формирования стойкого просвета хоан.

Мы сравнили полученные нами результаты лечения детей с ВАХ в основной и контрольной группах (рис.3). Частота рестеноза во II группе составила 25,3%, а в I – 3,2% ($p <= 0,01$), что позволяет нам сделать вывод о более высокой эффективности эндоскопической методики хоанотомии. Проведение повторного хирургического вмешательства как в связи с рестенозом так и с развитием рубцово-спаечного процесса в полости носа во II группе потребовалось в 31,3%, а в основной – в 9,9% случаев ($p<0,05$), что также подтвердило эффективность эндоскопической методики.

Нами была проведена оценка влияния возможных факторов на результат хирургического лечения ВАХ обеих групп, при этом влияния анатомического строения хоанальной зоны достоверно не выявлено ($p>0,05$). На наш взгляд, у детей с ВАХ при проведении операции без эндоскопической визуализации возникали технические сложности в формировании хоанального отверстия соответствующей формы и размера, что в последующем привело к развитию рестеноза. Столь существенная разница в проценте рестеноза между представленными методиками обусловлена, как мы считаем, формированием хоан большего диаметра и значительно меньшей травматичностью операций, выполняемых с использованием эндоскопической техники.

Таким образом, эндоскопическая хоанотомия достоверно эффективнее традиционной хоанотомии ($p=0,00004$), а применение протектора РДЗ в сравнении с протектором МИТ достоверно результативнее ($p<0,000001$).

При оценке влияния длительности ношения протектора на формирование рестеноза выявлено, что рестенозирование возникало при ношении протектора 8 и менее недель ($p<0,000001$).

Как и у пациентов контрольной группы в целом у детей с врождённой атрезией хоан выявлено влияние ГЭРБ или аспирационного синдрома как одной из причин рестеноза в 60% случаев рестенозирования ($p=0,0007$).

Из 94 детей основной группы у 61 ребенка с использованием стента РДЗ и у 20 пациентов, оперированных без применения стента, при катамнестическом наблюдении рестеноза не выявлено (0%), а из 13 детей (100%) при использовании протектора МИТ выявлен рестеноз у 3 (23%) пациентов. Очевидно, что вид протектора, способ его фиксации и сроки ношения несомненно определили исход хоанотомии ($p <= 0,01$). Использование у 61 ребенка протектора с РДЗ препятствовало самопроизвольному его выпадению из полости носа в течение 2,5 месяцев, тем самым были исключены и повторные микротравмы слизистой оболочки полости носа.

При оценке клинических проявлений и проблем диагностики ВАХ у детей было указано на формирование сопутствующей воспалительной патологии и деформации лицевого скелета у детей с этой патологией при поздней её диагностике. Нами не отмечено влияния возраста ребенка при проведении операции на формирование рестеноза при любой методике. Считаем целесообразным при односторонней ВАХ проведение оперативного вмешательства отложить до 6 месяцев – 2 лет с учётом клинических проявлений. Оперативные вмешательства при двусторонних, и особенно при двусторонних полных атрезиях хоан, должны проводиться в первые дни – месяцы жизни ребенка, но каждый случай должен быть оценен индивидуально.

На основании проведённых нами исследований был разработан алгоритм обследования и лечения детей с ВАХ, учитывающий вид атрезии, выраженность клинических проявлений, и возраста пациента, для определения сроков проведения трансназальной эндоскопической хоанотомии и выбора варианта послеоперационного ведения с учетом возраста пациента и особенностей анатомии хоанальной области.

ВЫВОДЫ

1. При врождённой атрезии хоан у детей всех возрастных групп на стороне поражения характерно наличие постоянных выделений и нарушение носового дыхания разной степени выраженности. При двусторонней, но не односторонней, атрезии хоан у детей грудного возраста всегда наблюдается цианоз носогубного треугольника и проблемы при вскармливании (100%), а также респираторный дистресс-синдром (76%). У всех детей дошкольного и школьного возраста при атрезии хоан наблюдается ротовое дыхание и деформация лицевого скелета.
2. Эндоскопия полости носа и носоглотки обеспечивает в 100% случаев достоверное выявление врождённой атрезии хоан и состоятельность хоан, наличие рубцово-спаечного процесса при динамическом наблюдении за больными, но редко позволяет оценить морфологию порока, степень вовлечённости и деформации сошника (4,2%).
3. КТ полости носа, околоносовых пазух и носоглотки у детей с врождённой атрезией хоан позволяет оценить соотношение хоанальной зоны с близлежащими анатомическими структурами и выявить вариант деформации сошника, встречающийся в 91% случаев в виде С-образного, углового и равномерного смещения в сторону атрезии при одностороннем и двустороннем поражении или в виде гиперплазии или расщепления сошника при двусторонней атрезии хоан, что является анатомическим обоснованием его резекции, как одного из основных этапов хирургического лечения.
4. Более чем в половине случаев (52,8%) врождённая атрезия хоан сочетается с другими пороками развития, из них в 39,5% в виде генетических синдромов, в том числе в 35,5% в виде CHARGE синдрома, при котором характерен двусторонний протяженный вариант атрезии хоан ($p<0,01$).
5. Врождённые аномалии развития глаз у детей в 74,4% сопровождаются врожденной аномалией хоанальной зоны в виде её неполной атрезии с уменьшением вертикального размера хоаны (75%), уменьшением её

диаметра (12,5%) и смещением задних отделов сошника (12,5%) с превалированием на стороне аномалии в 78,1% случаев.

6. Персонифицированная эндоскопическая трансназальная хоанотомия с эпифарингоскопическим контролем является оптимальным методом оперативного вмешательства у пациентов детского возраста. Применение оригинального разработанного нами протектора с расширенной дистальной зоной и геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы характеризуется высокой эффективностью, с формированием адекватного просвета хоанальных отверстий и сокращают сроки реабилитации детей, страдающих этой патологией, за счёт резкого уменьшения частоты повторных госпитализаций (в 25,3% случаев – в контрольной группе и в 3,2% - в основной группе пациентов) ($p<0,01$).
7. Факторами рестенозирования после хирургического лечения врождённой атрезии хоан у детей являются ГЭРБ и аспирационный синдром (60%) и период ношения протектора менее 2 месяцев ($p<=0,01$), тип протектора. Наличие сопутствующих аномалий развития в виде CHARGE синдрома и сопутствующих анатомических вариантов строения задних отделов полости носа и носоглотки достоверно не влияют на возникновение рестенозирования ($p>0,1$).
8. Разработанный алгоритм диагностики и хирургического лечения врождённой атрезии хоан, включающий оценку клинических проявлений, возраста пациента и особенностей анатомии хоанальной области для определения сроков проведения трансназальной эндоскопической хоанотомии и выбора варианта послеоперационного ведения, обладает эффективностью и обеспечивает стойкое формирование хоанального отверстия без рестенозирования ($p<0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение эндоскопии полости носа необходимо всем пациентам с синдромом назальной обструкции, что будет способствовать раннему выявлению патологии задних отделов полости носа и носоглотки, в том числе врождённой атрезии хоан.
2. При подозрении на врождённую атрезию хоан перед проведением КТ околоносовых пазух обязательно проводить аспирацию содержимого полости носа.
3. Для определения оптимальной хирургической тактики при врождённой атрезии хоан у детей необходимо проведение комплексного обследования с обязательным проведением КТ и эндоскопии полости носа и носоглотки с целью определения протяжённости атрезии и варианта деформации сошника, а также медико-генетическое консультирование с мультидисциплинарным подходом с целью своевременной диагностики сопутствующей патологии для предупреждения возможных осложнений во время операции и в послеоперационном периоде.
4. С целью объективизации оценки результатов оперативных вмешательств по поводу врождённой атрезии хоан при проведении повторных манипуляций необходимо разграничить понятие «рестенозирование» и «эндоскопическая поднаркозная ревизия», проводимая для оценки сформированной хоаны или в связи с формированием синехий и грануляций полости носа в послеоперационном периоде при отсутствии признаков сужения хоанального отверстия. Следует ввести понятие «рестеноз» - сужение просвета сформированных хоан на 50% и более при наличии жалоб и проявлений затрудненного носового дыхания.
5. Предложенный нами метод хирургического лечения детей с врождённой атрезией хоан эндоскопическим трансназальным доступом с эпифарингоскопическим контролем с учетом индивидуальных особенностей

аномальной зоны необходимо использовать при хирургическом лечении детей с этой патологией.

6. При выборе стентового или безстентового варианта ведения следует руководствоваться возрастными особенностями анатомии и физиологии детского возраста. Детям грудного и преддошкольного возраста, особенно при двустороннем процессе в отсутствии навыков самостоятельного опорожнения носа и необходимости санации полости носа в послеоперационном периоде, а также в виду малых размеров оперируемой зоны необходимо использовать оригинальный протектор, который будет выполнять не только формирующую функцию, но и защитную, препятствуя травматизации слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде.
7. Сроки ношения протектора для стойкого формирования просвета хоан составляют не менее 2,5 месяцев, поскольку меньший срок стентирования является предиктором рестеноза.
8. При малом сроке ношения протектора (менее 8 недель) повторное введение протектора рекомендуется проводить в условиях ЛОР стационара под контролем эндоскопии.
9. Сроки проведения операции необходимо определять с учетом характера аномалии (односторонняя, двусторонняя, полная, неполная атрезия), выраженности клинических проявлений, возраста ребенка и протяженности атрезии. При односторонней атрезии хоан вне выраженных нарушений дыхания и присоединения воспалительной патологии проведение оперативного вмешательства возможно отложить до 6 месяцев – 2 лет с учетом клинических проявлений, однако оперативные вмешательства при двусторонних, а особенно двусторонних полных атрезиях, должны проводиться в первые дни – месяцы жизни ребенка, но при этом каждый случай должен быть оценен индивидуально.

10. Учитывая склонность врождённой атрезии хоан к рестенозированию все дети с данной патологией должны находиться на катамнестическом наблюдении в течение первого года после оперативного вмешательства и далее при наличии показаний с проведением эндоскопии полости носа и носоглотки ежегодно с целью оценки состоятельности хоанальных отверстий и своевременного выявления рестенозирования и других рубцово-спаечных осложнений в полости носа и носоглотке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асманов, А.И. Врождённая атрезия хоан: хирургическая коррекция на современном этапе / А.И. Асманов, Г.А. Полев, Н.Д. Пивнева, Н.В. Злобина // Сборник тезисов V междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием. – М., - 29-31.05.2017. – С. 80.
2. Баранов, А.А. Смертность детского населения России. / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий.– М.: Литтера, 2007. – 320 с.
3. Баранов, К.К. Особенности диагностики и лечения сочетанной патологии носа и слезоотводящих путей у детей / К.К. Баранов, И.М. Чиненов, И.В. Зябкин, А.А. Пихуровская, М.Р. Богомильский // Практическая медицина. – 2018. - № 16(5). – С.14-17.
4. Бейк, Е.П. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.П. Бейк, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина // Гинекология. – 2018. – Т. 20, №.1– С. 109-112.
5. Беликова, М.Э. Роль врождённых пороков развития в структуре младенческой смертностью / М.Э. Беликова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2005. - № 2. – С. 14-16.
6. Богомильский, М.Р. Детская оториноларингология. / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова. – М.: Медицина, 2005. -Т. 1. - 660с.
7. Брук, А. М. К вопросу о хоанальных атрезиях / А.М. Брук // Вестник оториноларингологии. - 1949.- №3. - С.46-48.
8. Бугаенко, О.А. Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики) / О.А. Бугаенко, Т.А. Сиротченко, Г.Г. Бондаренко, М.М. Вельковская // Медицинский вестник Юга России. – 2018. - Т.9,№2. – С.110-115.
9. Бузунов, Р.В. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне/ Р.В. Бузунов. – Ижевск: ИГМА, 2013. – 38 с.

10. Вишняков, Ю.С. Материалы к изучению патогенного действия производных пуринового ряда на эмбриогинез: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Вишняков Юрий Сергеевич. - Ленинград, 1975. - 22с.

11. Володин, Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины/ Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. - № 3. – С. 56-66.

12. Гаращенко, Т.И. О классификации ринитов у детей/ Т.И.Гаращенко // Российская ринология. -1998. -№ 2. -С. 48.

13. Гаращенко, Т.И. Пороки развития внутриносовых структур и риносинуситы у детей/ Т.И.Гаращенко // Вестник оториноларингологии. - 1996. - № 5. - С. 10-12.

14. Демикова, Н.С., Лапина А.С., Кобринский Б.А. Эпидемиология врождённых пороков развития в Российской Федерации / Н.С. Демикова, А.С. Лапина, Б.А. Кобринский // Сб. трудов «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты». – Ростов н/Д. – 2004. – С. 24-26.

15. Дерепа, В.К. Дилатационная труба для использования у больных с атрезией хоан/ В.К. Дерепа, В.В. Кищук // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1990. - №5. -С.78.

16. Державина, Л.Л. Риноманометрия и акустическая ринометрия / Л.Л. Державина // Российская ринология. - 1996. - №2-3. - С. 48-49.

17. Державина, Л.Л. Акустическая ринометрия в оценке эффективности хирургического лечения больных полипозным риносинуситом / Л.Л. Державина, В.С. Козлов // Российская ринология. - 2001. -№ 2. – С.139

18. Дериглазов, М.А. Врождённая атрезия хоан / М.А. Дериглазов, Н.И. Ушакова // Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий» (21-24 марта 2001 г., г. Сочи). – Сочи. - 2001.- С. 555-556.

19. Евсеева, В.В. Акустическая ринометрия и риноманометрия / В.В. Евсеева // Российская ринология. - 2005. - № 1. - С. 22-26.

20. Егоров, В.И. Использование транссептального доступа при хирургическом лечении врождённых атрезий хоан в детском возрасте / В.И. Егоров, А.С. Юнусов, А.И. Сайдулаева // Российская оториноларингология. - 2017. - №6 (91).- С.51-55.

21. Зберовская, Н.В. К хирургической тактике при атрезии хоан / Н.В. Зберовская, В.В. Осинягова // Вестник оториноларингологии. - 1982. - №4. - С. 63-66.

22. Каролин, Н.А. Скрининговая диагностика нарушений ночного дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Каролин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С.404.

23. Карпищенко, С.А. Случай врождённой атрезии хоан у ребёнка с первичным иммунодефицитом (Синдром Ди Джорджи) / С.А. Карпищенко, С.И. Алексеенко, Ж.Е. Бейсеева, И.А.Зайцева // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии). – 2019. – v.25. - №3. – С.28-33.

24. Клигуненко, Е.Н. Трудная интубация трахеи: современные методы решения / Е.Н. Клигуненко, О.В. Лященко, В.В. Ехалов, И.В. Носенко, С.А. Лебедев // Медицина неотложных состояний. - 2017. – т. 84. - №5 - С.61-64.

25. Ковшенкова, Ю. Д. Опыт лечения врождённых атрезий хоан у детей / Ю.Д. Ковшенкова, И.В. Чумичева // Российская оториноларингология: II Пленум Правления Российского общества оториноларингологов «100 лет Российской оториноларингологии: достижения и перспективы» (23-24 апр. 2008 г., г. Санкт-Петербург).- 2008 - Приложение № 2 - С. 55 – 58.

26. Козлов, М.Я. Врождённые атрезии хоан у детей // Патология дыхательных путей у детей / под ред. М.Я. Козлова. - Л., 1981. - С. 15-17.

27. Козлов, М.Я. Хирургическое лечение больных с врождённой атрезией хоан / М.Я. Козлов // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1981. - № 4. - С. 34-40.

28. Котова, Е.Н. Фиброзная дисплазия ЛОР- органов у детей: дис. … канд. мед. наук: 14.01.03 / Котова Елена Николаевна. – М., 2007. – 22 с.

29. Крюков, А.И. Синдром назальной обструкции: алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлов, Г.Н. Изотова, И.И. Архангельская // Медицинский совет. – 2016. - №6. – С. 8-10.

30. Манюк, М.К. Изменение лицевого скелета у больных с врождённой атрезией хоан / М.К. Манюк // Материалы I съезда стоматологов. – Кишинёв. - 1978. - С.88.

31. Минова, Е.Н. Эмбриогенез латеральной стенки носа и слезоотводящих путей с 4 по 20 неделю / Е.Н. Минова, А.В. Хмелева, А.В. Володеев, Д.А. Щербаков, А.Е. Екимова // Университетская медицина Урала. – 2016. -№2 (4). – С.15-18.

32. Мирошникова, Е.З. Об атрезиях хоан / Е.З. Мирошникова в кн: Тр. Хабаровского медицинского института. -1959. - т.17. - С.173-176.

33. Мутовин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мутовин - М.: Высшая школа,1997. - 170 с.

34. Назаренко, Л.П. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Корнелии де Ланге / Л.П. Назаренко - М., 2015.

35. Петров, Р.С., Курило Л.Ф., Демикова Н.С., Козлова С.И. Наследственные синдромы, включающие нарушения развития органов ротовой полости / Р.С. Петров, Л.Ф. Курило, Н.С. Демикова, С.И. Козлова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2014. – №4. - с. 4-13.

36. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов // - М.: Миклош, 2002. - 390 с.

37. Плужников, М.С. Лазерная хирургия в оториноларингологии: Пособие для врачей / М.С. Плужников, М.А. Рябова, Н.Е. Проценко – Спб.: СПбТМУ,1999. - 31 с.

38. Полунина, Н.В. Частота врождённых аномалий как составляющая показателя здоровья детского населения региона / Н.В. Полунина, А.Ю. Разумовский, В.А.

Саввина, А.Р. Варфоломеев, В.Н. Николаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - №5. - с. 47-51.

39. Рамазанова, Г.А. Состояние носового дыхания у детей с миофункциональными нарушениями: дисс... канд. мед. наук: 14.01.03 / Рамазанова Гюнай Альнияз кызы. - М., 2018. – 26 с.

40. Рзаев, Р.М. Хирургическая коррекция односторонней врождённой хоанальной атрезии / Р.М. Рзаев // Вестник оториноларингологии. -1991.- №5. - С. 60-62.

41. Русецкий, Ю.Ю., Чернышенко И.О. Хирургическая реконструкция хоаны под эндоскопическим контролем со стороны носоглотки / Ю.Ю. Русецкий, И.О. Чернышенко // Российская ринология. - 2005. - №2. - С. 195-196.

42. Рыжманов, Б.Р., Жумабеков Г.Л. Врождённая атрезия хоан у детей / Б.Р. Рыжманов, Г.Л. Жумабеков в кн.: Лабораторные методы исследования. - Алма-Ата,1988. - С. 124-126.

43. Рыков, С.А. Модифицированный способ хирургического лечения рецидивирующих дакриоциститов у детей / С.А. Рыков, Ю.В. Баринов, А.А. Баринова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. - №2. – С. 31-34.

44. Сайдулаева, А. И. Реконструктивная хирургия врождённых атрезий хоан и рубцовых процессов полости носа у детей: дисс... канд. мед. наук: 14.01.03 / Сайдулаева Аза Исаевна. - М., 2015. – 140 с.

45. Сайдулаева, А.И., Юнусов А.С. Хирургическое лечение врождённой атрезии хоан транссептальным доступом в детском возрасте / А.И. Сайдулаева, А.С. Юнусов // Российская оториноларингология. - 2014. - №73. - С. 110 - 114.

46. Свистушкин, В.М. Современные технологии в лечении больных врождёнными атрезиями хоан / В.М. Свистушкин, В.И. Селин, Д.М. Мустафаев // II национальный конгресс «Пластическая хирургия» (Москва, 12-14 декабря 2012 г.): сб. материалов. М. - 2012. - С. 75-76.

47. Свистушкин, В.М. Врождённая атрезия хоан / В.М. Свистушкин, В.И. Селин, Д.М. Мустафаев, Н.С. Грачёв // Российская ринология. - 2011. - №2. - С.48.

48. Сербина, В.И. Эхоскопия околоносовых пазух. Современные методы диагностики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей / В.И. Сербина – Курск,1987. - С. 79-83.

49. Соболева, И.А., Борисенко Ю.Ю. Результаты исследования пульсоксиметрии при проведении офтальмологического мониторинга у детей с ретинопатией недоношенных / И.А. Соболева, Ю.Ю. Борисенко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. - №4. – С.257-261.

50. Тарасов, Д. И. Эндоназальное устранение врождённой атрезии хоан у детей / Д.И. Тарасов // В кн.: Тр. К 3 Всероссийскому съезду оториноларингологов. – Москва. – 1975. - С. 165-166.

51. Тарасов, Д.И. Состояние уха и верхних дыхательных путей у новорождённых в норме и патологии: автореф. дис... канд. мед. наук / Тарасов Д.И. - М., 1958. - 27 с.

52. Тарасова, Г.Д., Юнусов А.С, Ларина Л.А. Влияние типа зиготности близнецов на распространённость ЛОР-патологии / Г.Д. Тарасова, А.С. Юнусов, Л.А. Ларина // Российская оториноларингология. - 2006.- № 6. - С. 6-9.

53. Тихомирова, И. А. Синдром нарушения носового дыхания у детей: диагностика и выбор лечебной тактики / И.А. Тихомирова // Врач. – 2012. - № 4. - С. 26-31.

54. Ушакова, Н.И. Врождённая атрезия хоан: дисс... канд. мед. наук: 14.01.03 / Ушакова Наталья Ивановна. - М., 2000. – 162 с.

55. Фришман, И.М. Больной с врождённым заращением правой хоаны / И.М. Фришман // Врачебное дело. - 1924. - № 11-13. - С.731.

56. Хилов, К.Л. Аномалия развития наружного носа и носовой полости / К.Л. Хилов // в книге: Болезни уха, горла и носа. под ред. Компанеец С.М. - Киев. - 1941.- т.2 ч.1. - С. 226-240.

57. Чернявский, Г.А., Стернин И.Л. Двусторонняя врождённая атрезия хоан как причина асфиксии новорождённых / Г.А. Чернявский, И.Л. Стернин // Тезисы 2-й совместной науч.-практической конференции лечебно-профилактических учреждений. - М.,1966. - С. 115-116.

58. Чистякова, В.Р. Врождённая атрезия хоан / В.Р. Чистякова // Российский медицинский журнал. – 2007. - №3. – С.24-26.

59. Чуркина, Т.В. Два случая полного заращения хоан / Т.В. Чуркина // Вопросы клинической оториноларингологии. – Фрунзе. - 1962. - С. 173-175.

60. Шантуров, А.Г. Диагностика и хирургическое лечение врождённой атрезий хоан / А.Г. Шантуров, Е.В. Носуля // Вестник оториноларингологии. – 1986. - № 5. - С. 44-48.

61. Шантуров, А.Г. Об ошибках в диагностике врождённых хоанальных атрезий в детском возрасте / А.Г. Шантуров, Е.В. Носуля // - В кн.: Тез. докладов 2 конференции детских отоларингологов. - М.,1989.- С. 99-100.

62. Шантуров, А.Г. Эндоназальная хирургия хоанальных отделов / А.Г. Шантуров, Е.В. Носуля // Российская ринология. – 1993. - №1. – С. 62-63.

63. Шевцов, В.В. Хирургическое лечение рубцово-обструктивных заболеваний полости носа у взрослых и детей: дисс... канд. мед. наук: 14.00.04 / Шевцов Владимир Владимирович. - М., 2008. – 168 с.

64. Юнусов, А.С. Современные аспекты хирургического лечения врождённой атрезии хоан у детей / А.С. Юнусов // Российская оториноларингология. – 2005. - № 3. - С. 31–33.

65. Юнусов, А.С. Решение проблемы атрезии хоан у новорожденных / А.С. Юнусов, Р.И. Губеев, Е.В. Молодцова // Материалы XIX съезда оториноларингологов России (Казань, 12 - 15 апреля 2016 г.). – СПб., 2016. - С. 203 - 204.

66. Юнусов, А.С. Способ формирования хоан при атрезиях у детей / А.С. Юнусов, С.В. Рыбалкин // Патент РФ № 2177750, 27.12.2000.

67. Юнусов, А.С. Особенности реконструктивной хирургии врождённой атрезии хоан и рубцовых процессов полости носа у детей / А.С. Юнусов, А.И. Сайдулаева // Head and Neck/Голова и шея. – 2015. - N4. - С. 37 - 40.

68. Янов, Ю.К. Экспериментальное исследование эффективности геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для профилактики рубцово-спаечных процессов в среднем ухе / Янов, Ю.К., Юсифов К.Д., Кузовков В.Е., Вербицкий Д.А., Макарьин В.А. // Российская оториноларингология. – 2007. -№ 3. – С. 125-130.

69. Adam, J. C., Michael Mercandetti, Brian G. Brazzo. The lacrimal system. Diagnosis, management and surgery / J. C. Adam, M. Mercandetti, B.G. Brazzo // Springer - Verlag Berlin Heidelberg. – 2006. – P. 35-42.

70. Albdah, A. Choanal Atresia Repair in Pediatric Patients: Is the Use of Stents Recommended? / A. Albdah, M. Alanbari, F. Alwadi // - Cureus. - 2019. – v.11. - №3. - P. 4206.

71. Al-Qahtani, A.S.M. Apparatus for use in the treatment of choanal atresia / A.S.M. Al-Qahtani, F.M.A. Messahel // Patent US2003153937 (A1), 14.08.2003.

72. Anderhuber, W. Endoscopic surgery of uni- and bilateral choanal atresia / W. Anderhuber, H. Stamberger // Auris Nasus Larynx. - 1997. – v.24. - №1. - P.13-19.

73. Angelman, H. Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormalities in infancy/ H. Angelman // Br Med J. – 1961. – v.1. – P. 99-102.

74. Aramaki, M. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations / M. Aramaki, T. Udaka, R. Kosaki, Y. Makita, N. Okamoto, H. Yoshihashi , H. Oki, K. Nanao, N. Moriyama, S. Oku, T. Hasegawa, T. Takahashi, Y. Fukushima, H. Kawame, K. Kosaki // J Pediatr. – 2006. – v.148. – P. 410-414.

75. Asad, Z. Rescue of neural crest-derived phenotypes in a zebrafish CHARGE model by Sox10 downregulation / Z. Asad, A. Pandey, A. Babu, Y. Sun, K. Shevade, S. Kapoor, C. Sachidanandan // Human Molecular Genetics. - 2016. – v.25. – P. 3539–3554.

76. Asma Roslenda, A.R. Management of congenital choanal atresia (CCA) after multiple failures: a case report / A.R. Asma Roslenda, A. Suraya, A.B. Saraiza, A.A. Aini // Med. J. - Malays. – 2013. – v.68. - P. 76–78.

77. Assanasen, P. Choanal atresia / P. Assanasen, C. Metheetrairut // J Med Assoc Thai. – 2009. – v.92. - №5. - P. 699-706.

78. Bajpai, R. CHD7 cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation / R. Bajpai, D.A. Chen, A. Rada-Iglesias, J. Zhang, Y. Xiong, J. Helms, C.P. Chang, Y. Zhao, T. Swigut, J. Wysocka // Nature. – 2010. – v.463. – P.958-62.

79. Bangiyev, J.N. Novel Application of Steroid Eluting Stents in Choanal AtresiaRepair: A Case Series / J.N. Bangiyev, N. Govil, A. Sheyn, M. Haupert, P.J. Thottam // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2017. – v.126. - №1. – P.79-82.

80. Barbero, P. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: A case–control study / P. Barbero, R. Valdez, H. Rodrı´uez, C. Tiscornia, E. Mansilla, A. Allons, S. Coll, R. Liascovich // Am J Med Genet - Part A. – 2008. – v. 146A. – P. 2390–2395.

81. Baumann, I. Diagnostics and management of choanal atresia / I. Baumann, O. Sommerburg, P. Amrhein, P.K. Plinkert, A. Koitschev // HNO. – 2018. – v.66. - №4. – P. 329-338.

82. Bedwell, J.R. Are stents necessary after choanal atresia repair? / J.R. Bedwell, S.S. Choi // Laryngoscope. – 2012. –v.122. – P. 2365-2366.

83. Bergman, J.E. Exon copy number alterations of the CHD7 gene are not a major cause of CHARGE and CHARGE-like syndrome / J.E. Bergman, I. de Wijs, M.C. Jongmans, R.J.

Admiraal, L.H. Hoefsloot, C.M. Ravenswaaij-Arts // Eur J Med Genet. – 2008. – v.51. – P. 417-425.

84. Bergman, J.E. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype / J.E. Bergman, N. Janssen, L.H. Hoefsloot, M.C. Jongmans, R.M. Hofstra, C.M. van Ravenswaaij-Arts // J Med Genet. – 2011. – v. 48. - №5. - P. 334-342.

85. Bitot, M. Bilateral bony (os. triangularis) atresia / M. Bitot // Bull. Acad. Méd. - Paris. – 1876. – v.881–882.

86. Blake, K.D. CHARGE syndrome / K.D. Blake, C. Prasad // Orphanet J Rare Dis. – 2006. – P.1-34.

87. Blake, K.D. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician / K.D. Blake, S.L. Davenport, B.D. Hall, M.A. Hefner, R.A. Pagon, M.S. Williams, A.E. Lin, J.M.Jr. Graham // Clin Pediatr (Phila). – 1998. – v.37. – P.159-173.

88. Bosman, E.A. Multiple mutations in mouse Chd7 provide models for CHARGE syndrome / E.A. Bosman, A.C. Penn, J.C. Ambrose, R. Kettleborough, D.L. Stemple, K.P. Steel // Human Molecular Genetics. – 2005. – v.14. – P. 3463–3476.

89. Brama, I. Congenital choanal atresia and nerve deafness / I. Brama, D. Engelhard // J Laryngol Otol. -1979/ -v.93. - №12. –P.1223-1228.

90. Bresolin, D. Facial characteristics of children who breathe through the mouth / D. Bresolin, G.G. Shapiro, P.A. Shapiro, S.W. Dassel, C.T. Furukawa, W.E. Pierson, M. Chapko, C.W. Bierman // Pediatrics. – 1984. – v.73. - №5. – P. 622–625.

91. Brihaye, P. Comprehensive management of congenital choanal atresia / P. Brihaye, I. Delpierre, A. De Villé, A.B. Johansson, D. Biarent, A.L. Mansbach // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2017. – v.98. – P. 9-18.

92. Bromleya, R. The treatment of epilepsy in pregnancy: the neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs / R. Bromleya // Reprod Toxicol. – 2016. –v. 64. – P. 203–210.

93. Burrow, T.A. Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia / T.A. Burrow, H.M. Saal, A. de Alarcon // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – v. 135. – P.543–547.

94. Carter, J.M. The efficacy of mitomycin and stenting in choanal atresia repair: a 20-year experience / J.M. Carter, C. Lawlor, J.L. Guarisco // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2014. – v.78. - №2. - P.307-311.

95. Cedin, A.C. Surgery for congenital choanal atresia / A.C. Cedin, A.N. Atallah, R.B. Andriolo, O.L. Cruz, S.N. Pignatari // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – v.15. – № 2: CD008993.

96. Cedin, A.C. Endoscopic transeptal surgery for choanal atresia with a stentless folded-over-flap techinique / A.C. Cedin, R. Fujita, O.L.M. Cruz // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2006. – v.135. – P.693-698.

97. Cedin, A.C. Transnasal endoscopic surgery of choanal atresia without use of stents / A.C. Cedin, J.F. Rocha, M.B. Deppermann, P.A. Moraes Manzano, M. Murao, A.S. Shimuta // Laryngoscope. – 2002. – v.112. – P.750-752.

98. Chinwuba, C. Nasal airway obstruction: CT assessment / C. Chinwuba, J. Wallman, R. Stand // Radiology. – 1986. – v.159. – P.503- 506.

99. Corrales, C.E. Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity / C.E. Corrales, P.J. Koltai // Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. – 2019. – v.8. - №1. – P.336.

100. Corrales, C.E. Choanal atresia: current concepts and controversies / C.E. Corrales, P.J. Koltai // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. - 2009. - V.17. - №6. – P. 466-470.

101. Cumberworth, V.L. Endoscopic fenestration of choanal atresia / V.L. Cumberworth, B. Djazaeri, I.S. Mackay // J Laryngol Otol. – 1995. – v.109. – P.31-35.

102. D'Eredita, R. Contact-diode laser repair of bony choanal atresia: a preliminary report / R. D'Eredita, M.B. Lens // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2008. – v.72. – P.625–628.

103. De Freitas, R.P. Bilateral choanal atresia repair in neonates. A single surgeon experience / R.P. De Freitas, R.G. Berkowitz // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2012. – v. 76. – P. 873-878.

104. Del Toro-Valero, A. Amniotic band sequence and bilateral choanal atresia: A case report / A. Del Toro-Valero, A. Estrada-De la Fuente, H. Velázquez Santana, J. Glicerio González, M.C. Navarro Meza, L. Ortega-Hinojosa, M.G. López-Cardona // Archivos Argentinos de Pediatría. – 2011. – v.109. – P. 77–81.

105. Dempsey, J. A. Pathophysiology of sleep apnea / J.A. Dempsey, S.C. Veasey, B.J. Morgan, C.P. O'Donnell // - Physiol Rev. – 2010. – v. 90. – P. 47–112.

106. Denson, V. Diagnosis and Management of Infertility / V. Denson // J Nurse Pract. – 2006. – v. 2. - №6. – P. 308- 386.

107. DeRoo, L.A. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: A large population-based pooling study / L.A. DeRoo, A.J. Wilcox, R.T. Lie, P.A. Romitti, D.A. Pedersen, R.G. Munger, G.L. Wehby // European Journal of Epidemiology. - 2016. – v.31. – P. 1021–1034.

108. Di Gianantonio, E. Adverse effects of prenatal methimazole exposure / E. Di Gianantonio, C. Schaefer, P.P. Mastroiacovo, M.P. Cournot, F. Benedicenti, M. Reuvers, B. Occupati, E. Robert, B. Bellemin, A. Addis, J. Arnon, M. Clementi // - Teratology. - 2001. –v.64. – P. 262–266.

109. Diav-Citrin, O. Teratogen update: Antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil / O. Diav-Citrin, A. Ornoy // Teratology. – 2002. – v. 65. – P 38–44.

110. Duncan 3rd, N.O. Choanal atresia and associated anomalies: the CHARGE association / N.O. Duncan 3rd, R.H. Miller, F.I. Catlin // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1988. –v.15. - №2. – P. 129–135.

111. Durmaz, A. Transnasal endoscopic repair of choanal atresia: Results of 13 cases and meta-analysis / A. Durmaz, F. Tosun, N. Yldrm, M. Sahan, C. Kvrakdal, M. Gerek // Craniofac Surg. – 2008. – v.19. – P. 1270-1274.

112. Edwards, J.H. Coloboma with multiple congenital anomalies / J.H. Edwards, H. VL. Finlay, R.B. Young // Br Med J. – 1961. - V.2. – P.586-587.

113. Edwards, W.J. Microsurgical reconstructions of cognital atresia of ear / W.J. Edwards // Aust. N-Z. J. Surg. -1980. -Vol. 50(4). - P. 361-365.

114. Eicken V. Acquired left atresia / V. Eicken // Laryng. - Wurzh. - 1911. - P. 593–600.

115. Eladl, H.M. Transnasal endoscopic repair of bilateral congenital choanal atresia: controversies / H.M. Eladl // - J. Laryngol. Otol. – 2010. – v.124. – P.387–392.

116. Eladl, H.M. Endoscopic bilateral congenital choanal atresia repair of 112 cases, evolving concept and technical experience / H.M. Eladl, Y.W. Khafagy // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2016. – v.85. – P.40-45.

117. El-Ahl, M.A. Stentless endoscopic transnasal repair of bilateral choanal atresia starting with resection of vomer / M.A. El-Ahl, M.W. El-Anwar // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2012. – v.76. – P.1002-1006.

118. El-Anwar, M.W. Endoscopic repair of bilateral choanal atresia, starting with vomer resection: evaluation study / M.W. El-Anwar, A.A. Nofal, M.A. El-Ahl // AmJRhinolAllergy. – 2016. – v.30. – P. 95–99.

119. El-Bosraty, H.M. Repair of Choanal Atresia and Oro-Nasal Fistula in One Sitting. / H.M. El-Bosraty, M. Abdel-Aziz // Cleft Palate Craniofac J. – 2012. – v.49. - №2. – P.249-250.

120. El-Guindy, A. Endoscopic endonasal surgery of posterior choanal atresia / A. El-Guindy, S. El-Sherief, M. Hagrass, A. Gamea // J Laryngol Otol. – 1992. – v.106. – P.528-529.

121. Emmert, C. (cited by Luschka et al.) Bilateral Bony Atresia Stuttgart / C. Emmert // Lehrbuch. - ChiI'. - 1853.

122. Evans, J.N.G. Choanal atresia / J.N.G. Evans, R.F. Maclachlan // The Journal of Laryngology & Otology. - 1971.-Vol. 85. - P. 903-930.

123. Feero, W.G., Guttmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics / W.G. Feero, A.E. Guttmacher // Acad Pediatr. - 2014 Jan-Feb - v.14. - № 1. - P.14-22.

124. Fernbach, S.D. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation / S.D. Fernbach, K.G. Harutyunyan, C. Thaller, L.E. Peterson, J.D. McPherson, R.A. Gibbs, L.D. White, M. Hefner, S.L. Davenport, J.M. Graham, C.A. Bacino, N.L. Glass, J.A. Towbin, W.J. Craigen, S.R. Neish, A.E. Lin, J.W. Belmont // Am J Hum Genet. - 2006. – v.78. – P. 303-314.

125. Finkelhor, B. Psychomotor retardation in CHARGE association / B. Finkelhor, L.C. Kaplan // Proc Greenwood Genet Ctr. – 1989. – v. 8. - P. 202.

126. Fitzgerald O'Connor, E.J. The transnasal flexible laryngoesophagoscope as an adjunct during surgical correction of choanal atresia / E.J. Fitzgerald O'Connor, J.S. Phillips // J Laryngol Otol. -2012/ - v.126. – P. 1179-1181.

127. Flake, C.G. Congenital choanal atresia in infants and children / C.G. Flake, C.F. Ferguson // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 1964. - Vol.73. - P. 458–473.

128. Fraser, F.C. The multifactorial/threshold concept—uses and misuses / F.C. Fraser // Teratology. – 1976. – v.14. - P. 267–280.

129. Fraser, J.S. Congenital atresia of the choanae / J.S. Fraser // Br J Med. -1910. – v.2. – P. 1698-1701.

130. Freng, A. Congenital choanal atresia. Etiology, morphology and diagnosis in 82 cases / A. Freng // Scand J Plast Reconstr Surg. -1978. –v. 12. – P. 261–265.

131. Friedman, N.R. Management and outcome of choanal atresia correction. N.R. Friedman, R.B. Mitchell, C.M. Bailey, D.M. Albert, S.E. Leighton // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2000. – v.52. – P.45-51.

132. Gershoni-Baruch, R. Choanal atresia: Evidence for autosomal recessive inheritance / R. Gershoni-Baruch // - American Journal of Medical Genetics. – 1992. –v. 44. - №6. – P.754–756.

133. Ginat, D. Diagnostic imaging features of congenital noseandnasalcavitylesions / D. Ginat, C. Robson // Clin Neuroradiol. - 2015. – v.25. - P.3–11.

134. Gnagi, S.H. Nasal obstruction in newborns / S.H. Gnagi, S.A. Schraff // Pediatr Clin North Am. – 2013. – v. 60. - №4. – P.903-922.

135. Goel, H. Carbimazole/methimazole embryopathy in siblings: a possible genetic susceptibility / H. Goel, T. Dudding // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2013. – v. 97. - №11. – P. 755-758.

136. Gosepath, J. Forty-one cases of congenital choanal atresia over 26 years-retrospective analysis of outcome and technique / J. Gosepath, V.E. Santamaria, B.M. Lippert, W.J. Mann // Rhinology. – 2007. – v. 45. – P. 158-163.

137. Graham, J.M.Jr. A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome / J.M. Jr. Graham // Am J Med Genet. – 2001. V. 99. - №2. – P.120–123.

138. Grahne, B. Congenital choanal atresia and its heredity / B. Grahne, K. Kaltiokallio // Acta Otolaryng. – 1966. –v. 62. – P. 193-200.

139. Griffith, A.J. Marshall syndrome associated with a splicing defect at the COL11A1 locus / A.J. Griffith, L.K. Sprunger, D.A. Sirko-Osadsa, G.E. Tiller, M.H. Meisler, M.L. Warman // American Journal of Human Genetics. - 1998. –v. 62. – P. 816–823.

140. Gujrathi, C.S. Management of bilateral choanal atresia in the neonate: an institutional review / C.S. Gujrathi, S.J. Daniel, A.L. James, V. Forte // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2004. – v.68. – P.399-407.

141. Gulşen, S. Treatment of Congenital Choanal Atresia via Transnasal Endoscopic Method / S. Gulşen, E. Baysal, F. Celenk, I. Aytaç, C. Durucu, M. Kanlikama, S. Mumbuç // J Craniofac Surg.- 2017. – v.28. - №2. – P.338-342.

142. Hall, R. K. Solitary median maxillary central incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome / R.K. Hall, A. Bankier, M. J. Aldred, K. Kan, J.O. Lucas, A.G.B. Perks // - Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. - 1997. – v.84. – P. 651–662.

143. Hall, W.J. Transseptal repair of unilateral choanal atresia / W.J. Hall, T. Watanabe, P.D. Kenan, G. Baylin // - Arch Otolaryngol. – 1982. – v. 108. – P. 659–661.

144. Harris, J. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association / J. Harris, E. Robert, B. Kallen // - Pediatrics. – 1997. – V.99. - P.363– 367.

145. Healy, G.B. Management of choanal atresia with the carbon dioxid lazer / Healy, G.B. // Ann. Otolaryn. – 1978. - №87. – P. 658-662.

146. Heinrich, S. Incidence and predictors of difficult laryngoscopy in 11219 pediatric anesthesia procedures / S. Heinrich, T. Birkholz, H. Ihmsen // Paediatr Anaesth. - 2012. - V.22. – P.729–736.

147. Hengerer, A.S. Choanal atresia: Embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience / A.S. Hengerer, T.M. Brickman, A. Jeyakuma // Laryngoscope. – 2008. – v. 118. – P. 862–866.

148. Higueros, E. Sturge-Weber Syndrome: A Review / E. Higueros, E. Roe, E. Granell, E. Baselga // Actas Dermosifiliogr. – 2017. – v.108. - №5. – P.407-417.

149. Hittner, H.M. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardationea syndrome / H.M. Hittner, N.J. Hirsch, G.M. Kreh, A.J. Rudolph // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 1979. – V.16. – P.122-128.

150. Hotwani, K. Oral rehabilitation for amniotic band syndrome: An unusual presentation / K. Hotwani, K. Sharma // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. - 2015. – V.8. – P.55–57.

151. Hsu, C.Y. Congenital choanal atresia: computed tomographic and clinical findings / C.Y. Hsu, Y.W. Li, J.C. Hsu // Acta Paediatr Taiwan. – 1999. – V.40. -№1. - P.13-7.

152. Hsu, P. CHARGE syndrome: A review / P. Hsu, A. Ma, M. Wilson, G. Williams, J. Curotta, C.F. Munns, S. Mehr // Journal of Paediatrics and Child Health. - 2014. – V. 50. – P. 504–511.

153. Hudson, A. CHARGE syndrome gastrointestinal involvement: From mouth to anus / A. Hudson, M. Macdonal, J.N. Friedma, K. Blake // Clinical Genetics. - 2016. – V. 92. – P. 10–17.

154. Ibrahim, A.A. Endoscopic choanoplasty without stenting for congenital choanal atresia repair / A.A. Ibrahim, E.A. Magdy, M.H. Hassab // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – V.74. – P.144-150.

155. Johnson, D. Craniosynostosis / D. Johnson, A.O. Wilkie // European Journal of Human Genetics. - 2011. – V.19. – P. 369–376.

156. Jongmans, M.C. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene / M.C. Jongmans, R.J. Admiraal, K.P. van der Donk, L.E. Vissers, A.F. Baas, L. Kapusta, J.M. van Hagen, D. Donnai, T.J. de Ravel, J.A. Veltman, A. Geurts van Kessel, B.B. De Vries, H.G. Brunner, L.H. Hoefsloot, C.M. van Ravenswaaij // J Med Genet. - 2006. – V. 43. – P.306-314.

157. Joshua, B.Z. Unilateral choanal atresia: a missed diagnosis. B.Z. Joshua, O. Gluck, M. Puterman // Harefuah. – 2012. – v.151. - №11. – P. 614-616, 655.

158. Kamel, R. Transnasal endoscopic approach in congenital choanal atresia / R. Kamel // Laryn-goscope. – 1994. – V.104. – P.642–646.

159. Kancherla, V. Descriptive and risk factor analysis for choanal atresia: The National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007 / V. Kancherla, P.A. Romitti, L. Sun, J.C. Care, T.L. Burns, A.M. Siega-Riz // European Journal of Medical Genetics. – 2014. –.V 57. – P. 220–229.

160. Karligkiotis, A. An Italian multicentre experience in endoscopic endonasal treatment of congenital choanal atresia: Proposal for a novel classification system of surgical outcomes / A. Karligkiotis, P. Farneti, S. Gallo, A. Pusateri, F. Zappoli-Thyrion, V. Sciarretta, F. Pagella, P. Castelnuovo, E. Pasquini // J Craniomaxillofac Surg. – 2017. – V.45. - №6. – P.1018-1025.

161. Katz, L. Handbuch der speziellen Chirurgie des Ohres und der oberen Luftwege Kabisch C. / L. Katz // Wurzburg -1911–1913. -V. 3. - P. 432.

162. Kawauchi, S. Fgf8 expression defines a morphogenetic center required for olfactory neurogenesis and nasal cavity development in the mouse / S. Kawauchi, J. Shou, R. Santos, J. M. Héber, S. McConnell, I. Mason, A.L. Calo // Development. – 2005. – V.132. – P. 5211–5223.

163. Kearns, D.B. Computed tomography in choanal atresia / D.B. Kearns, M. Wickstead, D.I. Choa, R.N. Leitch, C.M. Bailey, J.N.G. Evans // J Laryngol Otol. - 1988. – V.102. – P. 414- 418.

164. Keller, J. L. Choanal Atresia. CHARGE Association, and Congenital Nasal Stenosis / J.L. Keller, A. Kacker // Otolaryngologic Clinics of North America. - 2000. – V. 33. - №6. – P. 1343–1351.

165. Kim, H. Clinical features and surgical outcomes of congenital choanal atresia: Factors influencing success from 20-year review in an institute / H. Kim, J.H. Park, H. Chun, D.H. Han, D.Y. Kim, C.H. Lee // Am J Otolaryngol. -2012. – V. 33. – P. 308-312.

166. Krespi, Y. A new operative technique for deformations of the nose and septum / Y. Krespi, M. Goldsher, A. Netzer, H.Z. Joachims // Author information Harefuah. – 1990. - V.118. -№8. – P.445-447.

167. Kubba, H. An update on choanal atresia surgery at Great Ormond Street Hospital for Children: preliminary results with Mitomycin C and the KTP laser / H. Kubba, A. Bennett, C.M. Bailey // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2004. –V.68. - №7. – P.939–945.

168. Kumar, S. Bilateral Choanal Atresia: Is it Really a Surgical Emergency? / S. Kumar, S. Gupta, S. Naglot, J.K. Sahni // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – V.65. - № 2. – P. 205-209.

169. Kurosaka, H. Disrupting hedgehog and WNT signaling interactions promotes cleft lip pathogenesis / H. Kurosaka, A. Iulianell, T. Williams, P.A. Trainor // The Journal of Clinical Investigation. - 2014. – V.12. – P.1660–1671.

170. Kwong, K.M. Current Updates on Choanal Atresia / K.M. Kwong // Pediatr. – 2015. - V.9. – P. 3-52.

171. Lalani, S.R. CHARGE Syndrome / S.R. Lalani, M.A. Hefner, J.W. Belmont, S.L.H. Davenport // GeneReviews. - 2009.

172. Lalani, S.R. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation / S.R. Lalani, A.M. Safiullah, S.D. Fernbach, K.G. Harutyunyan, C. Thaller, L.E. Peterson, J.D. McPherson, R.A. Gibbs, L.D. White, M. Hefner, S.L. Davenport, J.M. Graham, C.A. Bacino, N.L. Glass, J.A. Towbin, W.J. Craigen, S.R. Neish, A.E. Lin, J.W. Belmont // Am J Hum Genet. - 2006. – V.78. - №2. -P.303-314.

173. Leclerc, J.E. Choanal atresia and associated anomalies / J.E. Leclerc, B. Fearon // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 1987. –V.13. – P. 265–272.

174. Lee, B. Revealing the function of a novel splice-site mutation of CHD7 in CHARGE syndrome / B. Lee, M.B. Duz, B. Sagong, A. Koparir, K.Y. Lee, J.Y. Choi, M. Seven, A. Yuksel, U.K. Kim, M. Ozen // Gene. - 2016. – V. 576. - 2 Pt 2. – P.776-781.

175. Lee, J.S. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia / J.S. Lee, E.J. FitzGibbon, Y.R. Chen, H.J. Kim, L.R. Lustig, S.O. Akintoye // Orphanet J Rare Dis. – 2012. – V. 7(Suppl1):S2.

176. Liktor, B. New endoscopic surgical method for uni-lateral choanal atresia / B. Liktor, L.V. Csokonai L.V., A. Gerlinger // Laryngoscope. - 2001. – V.111. - № 2. – P. 364–366.

177. Lindsay, E.A. Tbx1 haploinsufficieny in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice / E.A. Lindsay, F.Vitelli, H. Su, M. Morishima, T. Huynh, T. Pramparo, A. Baldini // Nature. - 2001. – V. 410. - P. 97 –101.

178. Llorente, J.L. Endoscopic treatment of choanal atresia / J.L. Llorente, F. López, M. Morato, V. Suárez, A. Coca, C. Suárez // Acta Otorrinolaringol. – 2013. – v.64. - №6. – P. 389-95.

179. Market, M.L. Severe Laryngomalacia and Bronchmalacia in DiGeorge Syndrome and CHARGE Association / M.L. Markert, M. Majure, T.O. Harville, G. Hulka, K. Oldham // Pediatric Pulmonology. –1997. - V. 24. – P. 364-369.

180. Marshall, R.E. Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive: A newly recognized clinical growth disorder / R.E. Marshall, C.B. Graham, C.R. Scott, D.W. Smith // The Journal of Pediatrics. - 1971. –V. 78. – P. 95 –101.

181. McGovern, F. H. Congenital choanal atresia / F.H. McGovern // Laryngoscope. - 1950. - V. 60. – P. 815-831.

182. McIntosh, W.A. Trans-septal approach to unilateral posterior choanal atresia / W.A. McIntosh // J Laryngol Otol. – 1986. – V.100. – P.1133-1137.

183. McLeod, I.K. Revision choanal atresia repair / I.K. McLeod, D.B. Brooks, E.A. Mair // Int J Pediatr Otorhinolaryngol.- 2003. –V.67. - №5. – P.517-524.

184. Meleca, J.B. Reducing the need for general anesthesia in the repair of choanal atresia with steroid-eluting stents: A case series / J.B. Meleca, S. Anne, B. Hopkins // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2019. – V.118. – P. 185-187.

185. Mirghassemi, A. Evaluation of laryngoscopic views and related influencing factors in a pediatric population / A. Mirghassemi, A. Soltani, M. Abtahi // Pediatr Anaesth. - 2011. - V. 21. – P.663–667.

186. Moreddu, E. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Diagnosis, pre-operative, operative and post-operative pediatric choanal atresia care / E. Moreddu, M. Rizzi, E. Adil, K. Balakrishnan, K. Chan, A. Cheng, S.J. Daniel, A. de Alarcon, C. Hart, C. Hartnick, A. Inglis, N. Leboulanger, S. Pransky, R. Rahbar, J. Russell, M. Rutter, D. Sidell, R.J.H. Smith, M. Soma, J. Spratley, D. Thompson, M. Trozzi, R. Ward, M. Wyatt, J. Yeung, G. Zalzal, K. Zur, R. Nicollas // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2019. –V.123. – P.151-155.

187. Murray, S. Immediate versus delayed surgery in congenital choanalatresia: A systematic review / S. Murray, L. Luo, A. Quimby, N. Barrowman, J.P. Vaccani, L. Caulle // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2019. –V.119. – P. 47-53.

188. Myers, G.J. Prenatal methylmercury exposure and children: neurologic, developmental, and behavioural research / G.J. Myers, P.W. Davidson // Environ Health Perspect. – 1998. – V. 106. –Suppl. 3. - P.841–847.

189. Newman, J.R. Operative management of choanal atresia: A 15-year experience / J.R. Newman, P. Harmon, W.P. Shirley, J.S. Hill, A.L. Woolley, B.J. Wiatrak // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – V. 139. – P.71-75.

190. Nour, Y.A. Swinging door flap technique for endoscopic ranseptal repair of bilateral choanal atresia / Y.A. Nour, H. Foad // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2008. – V.265. – P.1341- 1347.

191. Osguthorpe, J.D. The surgical approach to bilateral choanal atresia. Analysis of 14 cases, Arch / J.D. Osguthorpe, G.T. Singleton, W.Y. Adkins // Otolaryngol. – 1982. – V. 108. - №6. – P. 366–369.

192. Owens, H. Choanal atresia / H. Owens // Laryngoscope (St.Louse) - 1951. - V.61. - №4. - P. 304-319.

193. Pagon, R.A. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association / R.A. Pagon, JM. Jr. Graham, J. Zonana, S.L. Yong // J Pediatr. - 1981. – V.99. - P.223-227.

194. Pardo Romero, G. Tratamiento de la atresia de coanas por vía endoscópica / G. Pardo Romero, T. Mogollón Cano-Cortés, J.M. Pando Pinto, G. Trinidad Ruiz, A. González Palomino, C. Pantoja Hernández // Acta Otorrinolaringol Esp.- 2007. – V.58. – P. 34-36.

195. Park, A.H, Brockenbrough J., Stankiewicz J. Endoscopicversus traditional approachesto choanal atresia / A.H. Park, J. Brockenbrough, J. Stankiewicz // OtolaryngolClinNorthAm. - 2000. – V.33. – P.77–90.

196. Park, A.H. Métodos endoscópicos en comparación con tradicionales para atresia de coanas / A.H. Park, J. Brockenbrough, J. Stankiewicz // En: Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. - México: McGraw-Hill Interamericana editors. - 2000. – V.34. - P. 73-86.

197. Pasquini, E. Endoscopic treatment of congenital choanal atresia / E. Pasquini, V. Sciarretta, D. Saggese, C. Cantaroni, G. Macrì, G. Farneti // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2003. – V. 67. – P. 271-276.

198. Phelps, K. A. Congenital occlusion of the choanae / K.A. Phelps // Ann. Otol. Rhinol. Laryng. – 1926. – V.35. – P. 143-151.

199. Piquet, J.J. Surgical treatment of choanal atresia / J.J. Piquet, A. Burny, J. Ton Van, F.M. Vaneecloo // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 1984. –V.38. - №1. –P. 5-10.

200. Pirsig, W. Surgery of Choanal Atresia in Infants and Children: Historical Notes and Updated Review / W. Pirsig // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 1986. – V.11. – P.153-170.

201. Pisaneschi, E. CHARGE syndrome due to deletion of region upstream of CHD7 gene START codon / E. Pisaneschi, P. Sirleto, F.R. Lepri, S. Genovese, M.L. Dentici, S. Petrocchi, A. Angioni, M.C. Digilio, B. Dallapiccola // BMC Med Genet.- 2015. – V. 3. - P.16-78.

202. Pototschnig, C. Transnasal treatment of congenital choanal atresia with the KTP laser / C. Pototschnig, C. Völklein, E. Appenroth, W.F. Thumfart // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2001. –V. 110. – P. 335-339.

203. Prasad, M. Topical mitomycin as an adjunct to choanal atresia repair / M. Prasad, R.F. Ward, M.M. April, J.P. Bent, P. Froehlich // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – V.128. – P.398-400.

204. Ramsden, J. D. Choanal Atresia and Choanal Stenosis / J.D. Ramsden, P. Campisi // Otolaryngologic Clinics of North America. - 2009. – V. 42. - №2, Forte. - P. 339–352.

205. Ray, M. Amniotic band syndrome / M. Ray, S.J. Hendrick, S.S. Raimer, S.J. Blackwell // International Journal of Dermatology. – 1988. – V.27. – P. 312–314.

206. Rezai, S. Case Rep Obstet Gynecol / S. Rezai, J. Faye, A. Chadee, S. Gottimukkala // Amniotic band syndrome, perinatal hospice, and palliative care versus active management. – 2016. – P.975-987.

207. Richardson, M.A. Choanal Atresia / M.A. Richardson, J.D. Osguthorpe // Current Therapy in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.- St .Louis, B.C. Decker Inc. – 1990.

208. Richardson, M.A. Choanal Atresia. Current Therapy in Otolaryngology / M.A. Richardson, J.D. Osquthorpe // Head and Neck Surgery. – 1990.

209. Riepl, R. Transnasal endoscopic treatment of bilateral choanal atresia in newborns using balloon dilatation: own results and review of literature / R. Riepl, M. Scheithauer,

T.K. Hoffmann, N. Rotter // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2014. – V. 78. – P. 459–464.

210. Rodono, A. CHARGE association: report of a clinical case with anal and rectovaginal fistula / A. Rodono, M.G. Romeo, G. Sangeset // Med. - Chir. -1997. Now.-Dec. - № 19(6). -P. 469-471.

211. Rodriguez, H. A 20-year experience in microsurgical treatment of choanal atresia / H. Rodriguez, G. Custas, D. Passali // Acta Otorrinolaringol. – Esp. - 2014. – V.65. – P.85–92.

212. Romeh, H.E. A 13-year experience and predictors forsuccess in transnasal endoscopic repair of congenital choanal obliteration / H.E. Romeh, O.A. Albirmawy // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – V.74. – P.737-742.

213. Saafan, M.E. Endoscopic management of congenital bilateral posterior choanal atresia: value of using stents / M.E. Saafan // Eur Arch Otorhinolaryngol. -2013. – V.270. – P.129–134.

214. Saal, H.M. Patient with craniosynostosis and marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and cloverleaf skull / H.M. Saal, D.I. Bulas, J.F. Alle, L.G. Vezina, D. Walton, K.N. Rosenbaum // American Journal of Medical Genetics. - 1995. – V. 57. - P. 573–578.

215. Saetti, R. The treatment of choanal atresia / R. Saetti, E. Emanuelli, C. Cutrone, U. Barion, A. Rimini, F. Giusti // Acta Otolaryngol Ital. – 1998. – V. 18. - №5. – P. 305-312.

216. Saleem, A.F. Congenital bilateral choanal atresia / A.F. Saleem, S. Ariff, N. Aslam, M. Ikram // J Pak Med Assoc. – 2010. – V. 60. – P. 869-872.

217. Salinas-Torres, V.M. Severe intrauterine amputations in one dichorionic twin with Pentalogy of Cantrell: further evidence and consideration for mechanical teratogenesis / V.M. Salinas-Torres, E.A. De La O-Espinoza, R.A. Salinas-Torres // Pediatr Dev Pathol .- 2017.- V. 20.- №5. – P.440–443.

218. Samadi, D.S. Choanal atresia: a twenty-year review of medical comorbidities and surgical outcomes / D.S. Samadi, U.K. Shah, S.D. Handler // Laryngoscope. – 2003. - V.113. - №2. - P.254–258.

219. Sanlaville, D. CHARGE syndrome: an update / D. Sanlaville, A. Verloes // Eur J Hum Genet. – 2007. –V.15. – P.389-99.

220. Saraniti, C. Surgical treatment of choanal atresia with transnasal endoscopic approach with stentless single side-hinged flap technique: 5-year retrospective analysis / C. Saraniti, M. Santangelo, P. Salvago // Braz J Otorhinolaryngol. – 2017. – V.83. - №2. – P.183-189.

221. Schulz, Y. CHD7, the gene mutated in CHARGE syndrome, regulates genes involved in neural crest cell guidance / Y. Schulz, P. Wehner, L. Opitz, G. Salinas-Riester, E. M. H. F. Bongers, C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, S. Pauli // Human Genetics. -2014. – V.133. – P. 997–1009.

222. Schwartz, M.L. Choanal atresia: clinical features, surgical approach, and long-term follow-up / M.L. Schwartz, L. Savetsky // Laryngoscope. – 1986. – V.96. – P.1335-1339.

223. Schwartz, W. Choanal atresia: clinical features, surgical approach and longterm follon-up / W. Schwartz, P. Savetsky //mLaryngoscope. – 1986. - V.98. - №12. – P.1335-1340.

224. Shakeel, M. Two decades to diagnose bilateral congenital choanal atresia: is this delay acceptable? / M. Shakeel, Z. Ahmad, S. Nair // ANZ J Surg. – 2017. – V.87. - №12. – P. 316-318.

225. Siebert, J.R. Pathologic features of the CHARGE association: support for involvement of the neural crest / J.R. Siebert, J. M. Jr. Graham, C. MacDonald // Teratology. – 1985. – V.31. –P. 331-336.

226. Silasi, M. Viral infections during pregnancy / M. Silasi, I. Cardenas, J.Y. Kwon // Am J Reprod Immunol. – 2015. – V.73. - №3. P. 199–213.

227. Sinha, V. Choanal atresia: surgical management by Hegar's dilators / V. Sinha, D. Gurnani, N.R. Modi, D.A. Barot // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2014. – V.66. - №3. – P. 272–275.

228. Slavotinek, A. Mutation analysis of the FRAS1 gene demonstrates new mutations in a propositus with Fraser syndrome / A. Slavotinek, C. Li, E.H. Sherr, A.E. Chudley // American Journal of Medical Genetics. Part A. - 2006. - V.140. - P.1909–1914.

229. Slovis, T.L. Choanal atresia: precise CT evaluation / T.L. Slovis, B. Renfro, F.B.Watts // Radiology. - 1985. –V.155. -№2. –P.345–348.

230. Stamm, A.C. Nasal septal cross-over flap techni-que: A choanal atresia micro-endoscopic surgical repair / A.C. Stamm, S.S. Pignatari // Am J of Rhinol. – 2001. – V.15. – P.143-138.

231. Stankiewicz, J.A. Pediatric endoscopic nasal and sinus surgery / J.A. Stankiewicz // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995. – V.113. - №3. – P. 204–210.

232. Stankiewicz, J.A. The endoscopic repair of choanal atresia / J.A. Stankiewicz // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1990. – V.103. – P.931-937.

233. Strychowsky, J.E. To stent or not to stent? A meta-analysis of endonasal congenital bilateral choanal atresia repair / J.E. Strychowsky, K. Kawai, E. Moritz, R. Rahbar, E.A. Adil // Laryngoscope.- 2016. – V.126 (1). – P. 218-227.

234. Tatar, E.Ç. Bilateral congenital choanal atresia encountered in late adulthood / E.Ç. Tatar, A. Özdek, F. Akcan, H. Kokmaz // The Journal of Laryngology & Otology. – 2012. – V.126. - P. 949–951.

235. Tehar, P.M. Paranasal sinus development and choanal atresia / P.M. Tehar, N.W. Todd // Arch.Otol.Head Neck Surg. -2000. – V.126. - №2. – P. 155-157.

236. Teissier, N. Predictive factors for success after transnasal endoscopic treatment of choanal atresia / N. Teissier, F. Kaguelidou, V. Couloigner // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – V.134. - №1. – P.57–61.

237. Tomoum, M.O. Stentless mirrored L-shaped septonasal flap versus stented flapless technique for endoscopic endonasal repair of bilateral congenital choanal atresia: a prospective randomised controlled study / M.O. Tomoum, M.H. Askar, M.F. Mandour, M.A. Amer, M.E. Saafan // J Laryngol Otol. – 2018 - V.132. - № 4. – P. 329-335.

238. Tomoum, M.O. Endoscopic treatment of choanal atresia. Stentless mirrored L-shaped septonasal flap versus stented flapless technique for endoscopic endonasal repair of bilateral congenital choanal atresia: a prospective randomised controlled study / M.O. Tomoum, M.H. Askar, M.F. Mandour, M.A. Amer, M.E. Saafan // Stankiewicz Acta Otorrinolaringol. – 2013. – V. 64. - №6. – P.389-395.

239. Tzifa, K.T. Endoscopicrepairof unilateralchoanalatresiawith the KTP laser: a one-stage procedure / K.T. Tzifa, D.W. Skinner // J Laryngol Otol. - 2001. – V.115. – P.286-268.

240. Udaka, T. An Alu retrotransposition-mediated deletion of CHD7 in a patient with CHARGE syndrome / T. Udaka, N. Okamoto, M. Aramaki, C. Torii, R. Kosaki, N. Hosokai, T. Hayakawa, N. Takahata, T. Takahashi, K. Kosaki // Am J Med Genet A. - 2007. – P. 143:721.

241. Uri, N. Endoscopic repair of choanal atresia: practical operative technique / N. Uri, E. Greenberg // Am J Otolaryngol. – 2001. – V. 22. – P. 321-323.

242. Van Den Abbeele, T. Transnasal endoscopic treatment of choanal atresia without prolonged starting / T. Van Den Abbeele, M. Franqois, P. Narcy // Arch.Otol.Head Neck Surg. -2002. – V. 128. – P. 936-940.

243. Velegrakis, S. Long-term outcomes of endonasal surgery for choanal atresia: 28 years experience in an academic medical centre / S. Velegrakis, K. Mantsopoulos, H. Iro, J. Zenk // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2013. –V.270. – P.113-116.

244. Verloes, A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. A. Verloes // Am J Med Genet A. – 2005. - V.133. – P.306-308.

245. Verma, R.K. Congenital bilateral adult choanal atresia undiagnosed until the second decade: How we did it / R.K. Verma, P. Lokesh, N.K. Panda // Allergy & Rhinology. – 2016. –V.7. - №2. – P. 82–84.

246. Vissers, L.E. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome / L.E. Vissers, C.M. van Ravenswaaij, R. Admiraal, J.A. Hurst, B.B. De Vries, I.M. Janssen, W.A. van der Vliet, E.H. Huys, P.J. de Jong, B.C. Hamel, E.F. Schoenmakers, H.G. Brunner, J.A. Veltman, A.G. van Kessel A.G. // Nat Genet. – 2004. - V.36. – P.955-957.

247. Wang, Q. Repair of acquired posterior choanal stenosis and atresia by temperaturecontrolled radio frequency with the aid of an endoscope / Q.Wang, L. Chai, S.Q. Wang, S.H. Zhou, Y.Y. Lu // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – V. 35. – P. 462-466.

248. Wang, R.G. The cartilaginous nasal capsule and embryonic development of human paranasal sinuses / R.G. Wang, S.C. Jiang, R. Gu // The Journal of otolaryngology. – 1994. – V. 23. – P.239-243.

249. Wincent, J. CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome / J. Wincent, E. Holmberg, K. Stromland, M. Soller, L. Mirzaei, T. Djureinovic, K.L. Robinson, B.M. Anderlid, J. Schoumans // Clin Genet. – 2008. – V.74. – P. 31-38.

250. Wincent, J. Detection of CHD7 deletions by MLPA in CHARGE syndrome patients with a less typical phenotype / J. Wincent, A. Schulze, J. Schoumans // Eur J Med Genet. – 2009. – V.52. – P. 271-272.

251. Wolach, B. A. Simple Transnasal Procedure for Treating Choanal Atresia / B. Wolach, J. Weinberg // Int. Jour Pediatr Otorhonolaryngol. – 1990. – V. 19. – P. 185-188.

252. Wolf, A. Are stents beneficial in endoscopic choanal atresia repair of newborns and children? Case series of 11 patients, Clin / A.Wolf, D. Lang-Loidolt, W. Koele, G. Wolf // Otolaryngol. -2015.

253. Woodage, T., Basrai M.A., Baxevanis A.D., Hieter P., Collins F.S. Characterization of the CHD family of proteins / T. Woodage, M.A. Basrai, A.D. Baxevanis, P. Hieter, F.S. Collins // Proc Natl Acad Sci U S A . -1997. – V. 94. – P. 11472-11477.

254. Wormald, P.J. The endoscopic transseptal approach for choanal atresia repair. P.J. Wormald, Y.C. Zhao, C.J. Valdes, A.E. Pacheco, T.N. Ha, M.A. Tewfik, D. Wabnitz, C.K. Shaw // IntForum AllergyRhinol. – 2016. –V.6. – P. 654–660.

255. Xie, C. Management of the airway in Apert Syndrome / C. Xie, S. De, A. Selby // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2016. – V. 27. - P137–141.

256. Xie, L.S. Endoscopic reconstruction of the posterior nares for the treatment of 46 children with congenital posterior atresia / L.S. Xie, Z.H. Huang, Q. Li, Y.Z. Jiang // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2019. – V.33. -№8. – P.742-745.

257. Zanetta, A. Congenital nasal obstruction due to choanal atresia / A. Zanetta, H. Rodríguez, V. Quiroga, G. Cuestas, C.C. Tiscornia // Arch Argent Pediatr. – 2012. – V.110. - P.152-155.

258. Zentner, G.E. CHD7 functions in the nucleolus as a positive regulator of ribosomal RNA biogenesis / G.E. Zentner, E.A. Hurd, M.P. Schnetz, L. Handoko, C. Wang, Z. Wang, C. Wei, P.J. Tesar, M. Hatzoglou, D.M. Martin, P.C. Scacheri // Hum Mol Genet 2010. – V. 19. – P. 3491-3501.

259. Zuckerman, J.D. Single-stage choanal atresia repair in the neonate / J.D. Zuckerman, S. Zapata, S.E. Sobol // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – V.134. – P. 1090-1093.