На правах рукописи

МОСИН

Владислав Витальевич

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАЦИЕЙ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

3.1.3 — Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2026

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии **ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы.**

Научный руководитель:

Крюков Андрей Иванович — Член-корр. РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Официальные оппоненты:

Никифорова Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Семеновский Университет)

Ким Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, начальник Управления науки и образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ

Защита диссертации состоится «21» Мая 2026г. В 13:00 часов на заседании Диссертационного Совета 72.1.012.01 при ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, по адресу: 117152, Москва, Загородное шоссе, дом 18а, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ и на сайте https://nikio.ru/

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук Лучшева Ю.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Перфорация перегородки носа (ППН) представляет собой актуальную проблему современной ринологии в связи со значительной распространенностью (от 0,5 до 8% в популяции) и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов [Крюков А.И. и соавт., 2016]. Несмотря на многообразие существующих хирургических методик, их эффективность остается неудовлетворительной, стабилизировавшись на уровне 70–90%, а частота реперфораций достигает 30% [Молоков К.В., 2016; Moon I.J. et al., 2011].

Ключевыми нерешенными проблемами являются отсутствие консенсуса в выборе оптимального трансплантата, недостаточная изученность влияния сопутствующих факторов и пренебрежение вопросами реабилитации [Лопатин А.С., Овчинникова Е.В., 2012; Pereira C. et al., 2018]. Широко используемые интерпозиционные материалы, в частности аллогенная деминерализованная кость, не имеют убедительных доказательств своей эффективности и безопасности в отдаленном периоде [Дворянчиков В.В. и соавт., 2020]. Роль размера дефекта, бактериальной обсемененности полости носа и этиологии перфорации в прогнозировании исхода операции остается дискуссионной, что не позволяет персонализировать лечение [Kim S.W., Rhee C.S., 2012]. Длительное и дискомфортное заживление обширной раневой поверхности в области донорского участка после забора слизисто-надкостничного лоскута, а также-часто возникающая ятрогенная нейропатия существенно снижают удовлетворенность пациентов результатом операции [Klazen Y. et al., 2018].

Таким образом, сохраняется настоятельная потребность в разработке новых, более эффективных подходов к лечению ППН, которые были бы направлены не только на техническое закрытие дефекта, но и на активную биостимуляцию регенерации. Использование технологий регенеративной медицины, в частности аутологичного лизата богатой тромбоцитами плазмы (ЛБТП), открывает новые возможности для решения этих задач [Hanci D., Uyar Y., 2015; Ferreira C.R.E.Q. et al., 2022].

Цель исследования - повысить эффективности лечения пациентов с перфорацией перегородки носа за счет разработки и внедрения технологий регенеративной медицины.

Задачи исследования:

1. Разработать способы применения биокомпозитных конструкций в пластическом закрытии перфорации перегородки носа;
2. Сравнить клиническую эффективность новых способов пластического закрытия перфорации перегородки носа с использованием биокомпозитных конструкций;
3. Оценить влияние разработанных биокомпозитных конструкций на регенерацию слизистой оболочки донорского участка и качество жизни пациентов в послеоперационном периоде;
4. Исследовать влияние различных клинико-анамнестических факторов на исходы хирургического лечения;
5. Разработать и валидировать многофакторную прогностическую модель исхода лечения для персонализации хирургической тактики при перфорации перегородки носа.

Научная новизна исследования:

1) Впервые установлен и статистически доказан высокий риск неэффективности применения аллогенной деминерализованной кости в пластике перфорации перегородки носа, что определяет ее как независимый предиктор неблагоприятного исхода (реперфорация в 90% случаев);

2) Предложен принципиально новый способ биостимуляции регенерации, заключающийся в поверхностном расположении биокомпозитной конструкции (коллаген I типа + лизата богатой тромбоцитами плазмы) поверх васкуляризированных лоскутов, а не в качестве интерпозиционного трансплантата между ними;

3) Впервые комплексно изучены и доказаны репаративные эффекты лизата богатой тромбоцитами плазмы не только в области дефекта, но и в донорской зоне: разработан способ ускоренной регенерации раневой

поверхности и доказано его положительное влияние на купирование ятрогенной нейропатии носонебного нерва.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

Получены новые данные, опровергающие устоявшуюся парадигму о необходимости обязательного использования интерпозиционных трансплантатов, и теоретически обоснован принципиально новый механизм действия биокомпозитных конструкций – переход от механической опоры к непрерывной поверхностной доставке факторов роста.

Предложен способ послеоперационного ведения, направленный на ускоренную реабилитацию за счет стимуляции регенерации донорского участка и сокращения сроков нейропатии с 8 до 3 недель. Разработанные алгоритмы позволяют сократить сроки нетрудоспособности, улучшить качество жизни пациентов, и могут быть использованы врачами-оториноларингологами в стационарных условиях, в том числе в стационаре кратковременного пребывания (СКП).

Доказано, что размер перфорации и характер микрофлоры являются статистически менее значимыми предикторами исхода, что меняет теоретические представления о планировании операции.

Разработана и валидирована прогностическая математическая модель, вносящая вклад в развитие персонализированного подхода в ринохирургии. На практике внедрена высокоэффективная методика, обеспечивающая успех в 94% случаев, и доказана необходимость отказа от аллогенной деминерализованной кости ввиду 90% риска реперфорации.

Методология и методы исследования.

В основу методологии работы лег анализ результатов хирургического лечения пациентов с перфорацией перегородки носа. Исследование выполнено в формате проспективного рандомизированного контролируемого исследования с четырьмя параллельными группами, сформированными исходя из предложенного способа лечения.

Формы и этапы внедрения.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты, внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева» ДЗМ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1) Применение биокомпозитной конструкции на основе аллогенной деминерализованной кости является статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода (ОШ=0,02), что требует отказа от ее использования в качестве интерпозиционного графта;

2) Разработанный способ пластики перфорации перегородки носа с размещением биокомпозита «коллаген I типа + лизат богатой тромбоцитами плазмы» поверх васкуляризированных лоскутов является высокоэффективным (94% успеха) и независимым предиктором успешного исхода (ОШ=12,28), который достоверно ускоряет регенерацию донорского участка и сокращает продолжительность ятрогенной нейропатии, что значимо улучшает качество жизни пациентов в послеоперационном периоде;

3) Ключевыми факторами, определяющими успех операции, являются этиология дефекта и выбор метода биостимуляции, в то время как размер перфорации и характер условно-патогенной микрофлоры оказывают меньшее статистически значимое влияние на результаты лечения;

4) Разработанная прогностическая математическая модель (AUC=93,0%) является эффективным инструментом для персонализации хирургической тактики и прогнозирования индивидуального риска реперфорации.

Апробация диссертации. Основные положения и результаты исследования представлены: на выездном заседании Комиссии Научного Совета по хирургическим наукам Отделения медицинских наук РАН по специальности оториноларингология (Москва, 2023); Конференции молодых учёных.

Национального общества реконструктивной микрохирургии. X Юбилейной конференции памяти академика Миланова Н.О. “Актуальные вопросы микрохирургии (Москва 2024); XII Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва 2024); XIV Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург 2025); Конференции оториноларингологов Центрального федерального округа «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» (Владимир. 2025).

Апробация диссертационной работы прошла 24 октября 2025 года на научно-практической конференции ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, протокол заседания №28

Публикации: По материалам диссертационной работы выпущено 7 печатных работы, из них 2 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК РФ; получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Личный вклад автора. Автор принимал участие на всех этапах подготовки и проведения исследования, включавших определение основной идеи исследования, темы, дизайна, подготовку плана, программы работы и методов исследования. Автор участвовал в обследовании больных, выполнял пластическое закрытие дефектов перегородки носа как общепризнанными способами, так и предложенными в исследовании способами хирургического закрытия с применением биокомпозитных конструкций. Проводил анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, формировал базу данных, систематизацию, оценку, статистическую обработку полученных результатов и оформление полученных данных в законченный научный труд.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 103 источника, из них 40 отечественных и 63 иностранных авторов. Работа содержит 14 таблиц и 29 рисунок

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в формате проспективного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) с четырьмя параллельными группами сравнения. Исследование проводилось в период с 2021 по 2025 г. на базе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Диагноз: ППН
- Наличие продуктивной симптоматики: образование корочек в носу, эпизоды носовых кровотечений, свист, затруднение носового дыхания
- Проведенная консервативная терапия, шинирование перегородки носа и их не эффективность
- Согласие пациента на участие в исследовании и подписанное пациентом информированное добровольное согласие
- Подписанное пациентом информированное добровольное согласие на использование биокомпозитной конструкции (БИК) на основе аллогенной деминерализованной кости, пропитанной ЛБТП, для закрытия ППН
- Наличие отрицательных результатов анализа крови на P-ANCA/C-ANCA
- Отсутствие критериев исключения

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Бессимптомный характер течения перфорации перегородки носа
- Наличие тяжелой соматической патологии, исключающей возможность применения комбинированного эндотрахеального наркоза
- Наличие подтвержденных системных васкулитов
- Возраст менее 18 лет
- Беременность
- Острые инфекционные заболевания, перенесенные в срок менее 1 месяца до даты проведения хирургического лечения

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от участия в исследовании
- Нарушение рекомендаций пациентом в послеоперационном периоде

Из первоначально отобранных 116 пациентов ППН, 6 были исключены: у 2 выявлены положительные P-ANCA/C-ANCA, 3 - проигнорировали предоперационные рекомендации, 1 - отказался от участия. Таким образом, финальная когорта составила 110 пациентов (62 мужчины, 48 женщин) с медианой возраста 35.0 [27.0; 42.0] лет.

Схема исследования и рандомизация.

Пациенты были стратифицированы по площади ППН ($S=\pi ab$), разделенной на три категории: малые ($S < 19.625$ мм²), средние ($19.625 < S < 176.625$ мм²) и большие ($S > 176.625$ мм²). В каждой страте методом случайной выборки с использованием онлайн-генератора (Randomizer.org) пациенты были распределены в 4 группы (рис. 1):

Группа I (контрольная, n=35): Пластика ППН только перемещенными васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки (СО) полости носа.

Группа II (n=20): Пластика лоскутами + БИК на основе аллогенного трансплантата деминерализованной кости, пропитанная ЛБТП, установленная между лоскутами (интерпозиционно).

Группа III (n=35): Пластика лоскутами + БИК на основе коллагена I типа, пропитанная ЛБТП, размещенная поверх лоскутов и в области донорского участка.

Группа IV (n=20): Пластика лоскутами + повязка на основе коллагена I типа (без ЛБТП).

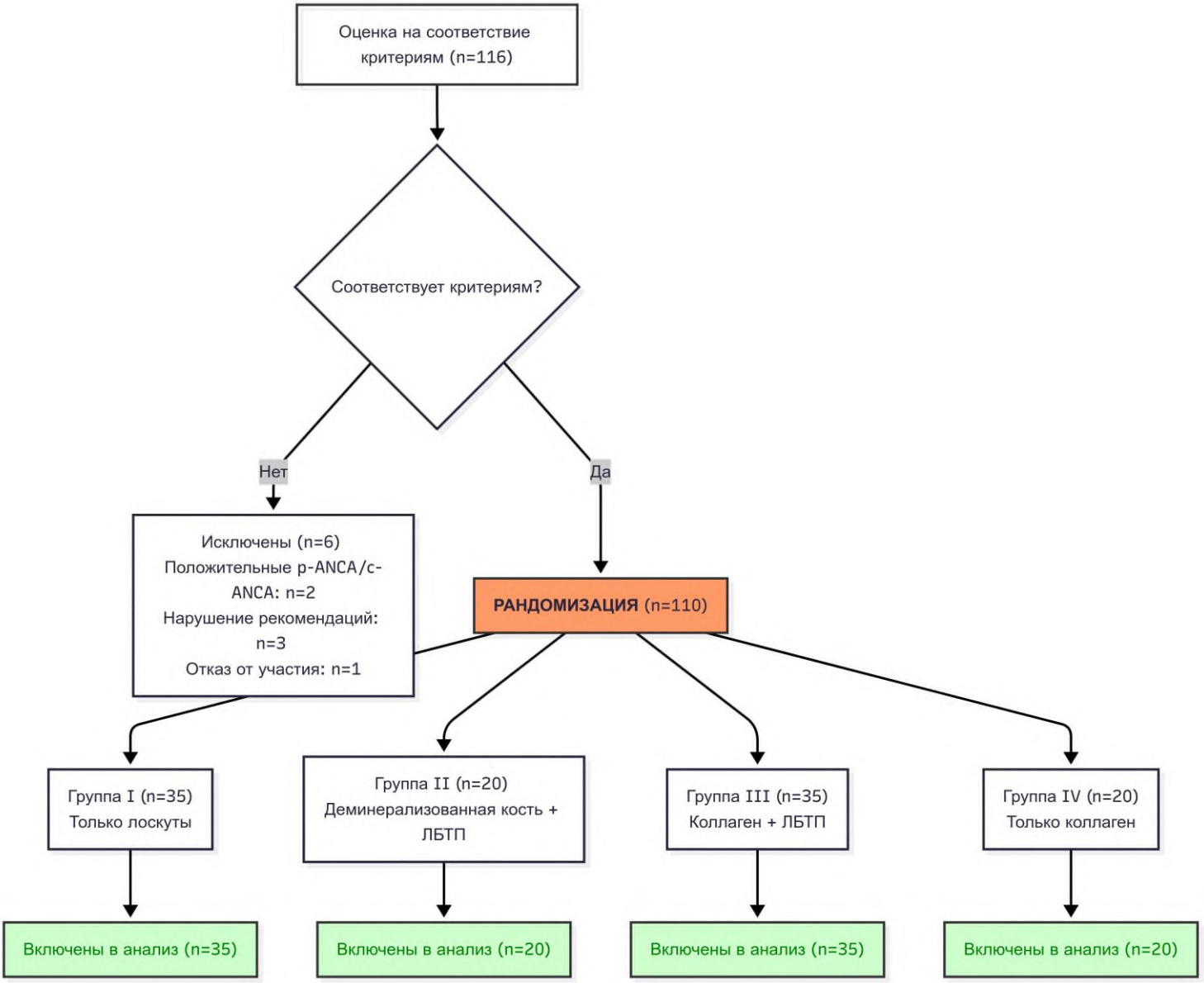


Рисунок 1- схема исследования

Методы обследования пациентов.

Клинико-анамнестическое: Стандартизированный сбор жалоб, анамнеза, оценка по опроснику качества жизни SNOT-22 (до операции, еженедельно с 1 по 10 неделю после) и по оригинальной шкале оценки нейрогенных нарушений (ШОН-РХ).

Инструментальное: Передняя риноскопия, эндоскопия полости носа (эндоскопы Karl Storz, Германия), компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух (ОНП).

Лабораторное: Общеклинические анализы крови и мочи, коагулограмма, скрининг на маркеры инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатиты В,С), бактериологическое исследование отделяемого полости носа с определением концентрации микроорганизмов (КОЕ/мл) на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований» ДЗМ.

Специальное: Гистологическое исследование слизистой оболочки краев ППН с целью исключить наличие системных заболеваний на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ.

Методы хирургического лечения.

Всем пациентам выполнено двухэтапное вмешательство. Первый этап: шинирование перегородки носа силиконовыми септальными шинами. Второй этап (через 7 дней): удаление шин и пластическое закрытие ППН. Использовались два основных типа лоскутов: для малых дефектов — встречные лоскуты с двух сторон; для средних и больших — комбинированная методика: лоскут на решетчатой артерии от костного отдела перегородки и дна полости носа в сочетании с отворотом краев перфорации. В соответствии с групповой принадлежностью использовались или не использовались биокомпозитные конструкции.



Рисунок 2- микроскопическая оценка содержания факторов роста в тромбоците

Подготовка и применение БИК.

Получение ЛБТП: За 7-14 дней до операции у пациента забирали 10 мл венозной крови в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). После подсчета тромбоцитов и микроскопической оценки содержания в них факторов роста образец центрифугировали в два этапа (300 g, 5 мин и 700 g, 17 мин) (рис.2). Надосадочную бедную тромбоцитами плазму удаляли, осадок

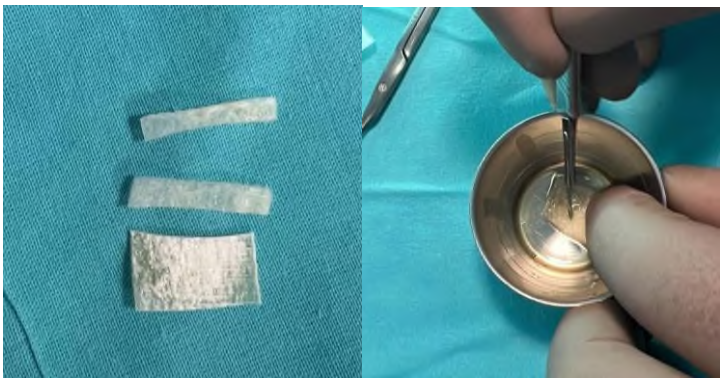


Рисунок 3- насыщение трансплантата аллогенной деминерализованной кости ЛБТП

ресуспендировали в оставшемся объеме. Полученный концентрат замораживали при -70°С, а в день операции размораживали.

Формирование БИК: В условиях операционной стерильный лиофилизированный трансплантат (коллаген I типа или деминерализованная

кость) насыщали ЛБТП в течение 30 минут до изменения цвета и приобретения

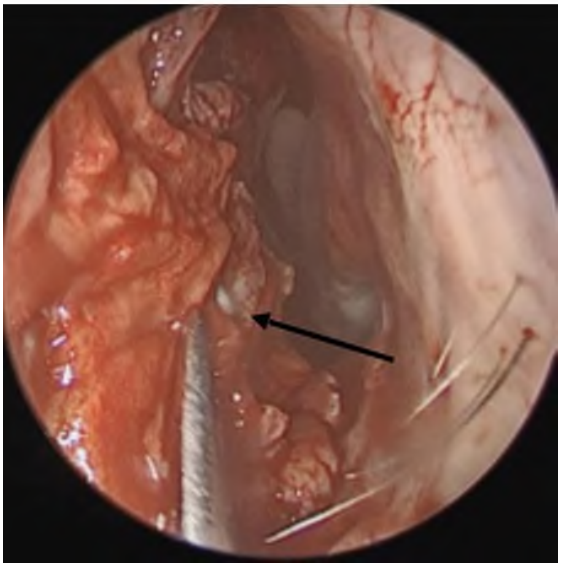


Рисунок 4- стрелкой указана область размещения БИК поверх перемещенного лоскута и в донорском участке.

пластичности (рис.3).

Конструкцию моделировали по размеру дефекта и устанавливали либо интерпозиционно (Группа II), либо поверх уложенных лоскутов и на донорский участок (Группа III) (рис.4).

Оценка регенерации донорского участка слизистой оболочки.

Для проведения оценки регенерации донорского участка слизистой оболочки из групп I и III случайным образом были отобраны 40 пациентов (по 20 в группу), перенесших забор лоскута со дна полости носа. Они были разделены на:

- Группа А (контроль, n=20): заживление вторичным натяжением.
- Группа Б (опыт, n=20): на донорский участок укладывали БИК (коллаген+ЛБТП).

Оценку проводили еженедельно с 1 по 10 неделю с помощью оригинальной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), учитывающей 5 параметров:

эпителизация, геморрагическое отделяемое, наличие корок, локальное воспаление, интеграция с тканями. Результаты соотносили с динамикой SNOT-22.

Оценка нейрогенных нарушений.

Для объективного анализа из 96 пациентов, перенесших забор лоскута со дна полости носа, случайным образом отобрали 20 человек и рандомизировали в две группы по 10:

- Группа 1 (контроль): заживление вторичным натяжением.
- Группа 2 (опыт): применение БИК (коллаген+ЛБТП) на донорском участке.

Пациенты еженедельно в течение 10 недель заполняли опросник ШОН-РХ. Первичными конечными точками были: время до полного разрешения онемения (индекс онемения, ИО=0) и суммарная нагрузка онемением (площадь под кривой «ИО — время»).

Статистический анализ. Обработка данных проводилась на Python (v.3.12). Проверка на нормальность распределения — критерий Шапиро-Уилка. Для описания данных использовали медиану и интерквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Для сравшения групп применяли U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Вилкоксона. Сравнение качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки связи использовали коэффициенты корреляции Спирмена (Rs) и Мэтьюса (Rm). Для построения прогностической модели применяли многофакторный логистический регрессионный анализ (MLR) с предварительным отбором признаков методом Lasso. Качество модели оценивали по ROC-AUC, точности, чувствительности, специфичности с расчетом 95% доверительных интервалов. Уровень значимости — $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика пациентов. В исследовании приняли участие 110 пациентов (62 мужчины, 48 женщин) с медианой возраста 35.0 [27.0; 42.0] лет [рис.5].

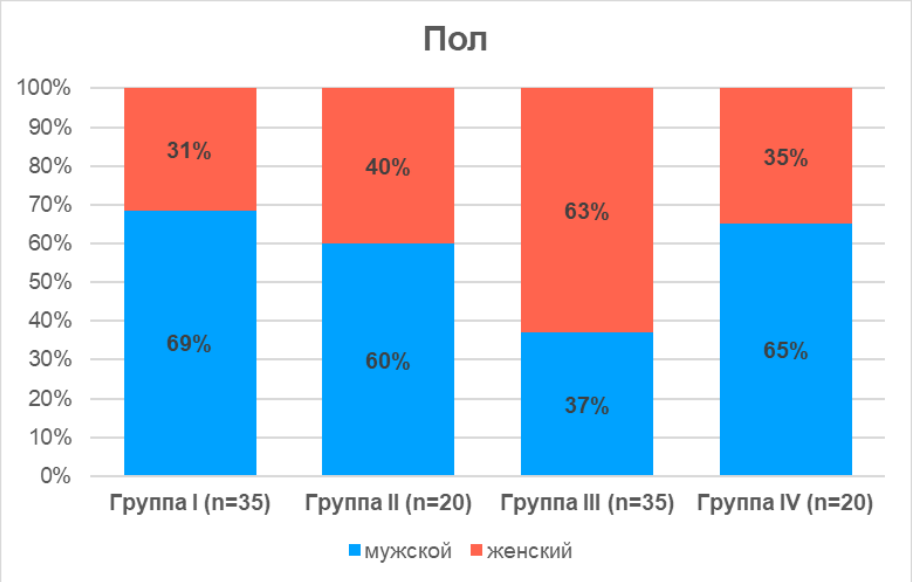


Рисунок 5- распределение пациентов по полу

Основными жалобами были затруднение носового дыхания (83,6%), образование корок (80,9%), свист при дыхании (61,8%) и носовые кровотечения (43,6%). Этиологические факторы ППН были следующие: атрофический ринит – 36,4% (n=40), ятрогенные (после операций) – 34,5% (n=38), посттравматические – 17,3% (n=19), идиопатические – 11,8% (n=13). Пациенты с ятрогенными перфорациями в анамнезе чаще переносили септопластику (68,4%) и подслизистую резекцию перегородки (23,6%) [таб. 1].

Таблица 1- Результаты статистического сравнения групп на основании данных анамнеза влияния данных

Переменные	Все	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	p
Одна операция в анамнезе	50 (45.5%) (n=110)	18 (51.0%) (n=35)	12 (60.0%) (n=20)	10 (29.0%) (n=35)	10 (50.0%) (n=20)	p=0.094
Две операции в анамнезе	14 (12.7%) (n=110)	4 (11.0%) (n=35)	6 (30.0%) (n=20)	1 (3.0%) (n=35)	3 (15.0%) (n=20)	p=0.035*

Таблица 1- Результаты статистического сравнения групп на основании данных анамнеза влияния данных

Переменные	Все	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	p
Перфорация в результате операции	38 (34.5%) (n=110)	17 (49.0%) (n=35)	4 (20.0%) (n=20)	10 (29.0%) (n=35)	7 (35.0%) (n=20)	p=0.140
Перфорация в результате травмы	19 (17.3%) (n=110)	7 (20.0%) (n=35)	6 (30.0%) (n=20)	1 (3.0%) (n=35)	5 (25.0%) (n=20)	p=0.039*
Идиопатическая перфорация	13 (11.8%) (n=110)	4 (11.0%) (n=35)	4 (20.0%) (n=20)	4 (11.0%) (n=35)	1 (5.0%) (n=20)	p=0.535
Исход субатрофического ринита	40 (36.4%) (n=110)	7 (20.0%) (n=35)	6 (30.0%) (n=20)	20 (57.0%) (n=35)	7 (35.0%) (n=20)	p=0.012*
Применение интраназальных деконгестантов	16 (25.0%) (n=63)	4 (17.0%) (n=23)	3 (50.0%) (n=6)	7 (27.0%) (n=26)	2 (25.0%) (n=8)	p=0.436
Применение топических стероидов	7 (11.0%) (n=63)	1 (4.0%) (n=23)	1 (17.0%) (n=6)	2 (8.0%) (n=26)	3 (38.0%) (n=8)	p=0.066

Распределение пациентов по группам. Стратификация по площади перфорации обеспечила сопоставимость групп по ключевому прогностическому фактору – размеру дефекта ($p > 0,05$). В группах преобладали средние перфорации (от 77% до 85% случаев), что отражает общую структуру выборки (80% средних перфораций). Медиана площади дефекта варьировала от 38,47 мм² до 62,8 мм² между группами [таб. 2].

Таблица 2- Результаты статистического сравнения групп по площади перфорации

Переменные	Все	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Попарное сравнение
Размер по классификации: 1 - маленькая, 2 - средняя, 3 - большая	(n=110)	(n=35)	(n=20)	(n=35)	(n=20)	p 1-2=0.777
1 – малая	14 (12.7%)	5 (14.0%)	2 (10.0%)	4 (11.0%)	3 (15.0%)	p 1-3=0.937
2 – средняя	88 (80.0%)	27 (77.0%)	17 (85.0%)	28 (80.0%)	16 (80.0%)	p 1-4=0.886
3 – большая	8 (7.3%)	3 (9.0%)	1 (5.0%)	3 (9.0%)	1 (5.0%)	p 2-3=0.867

Сравнительный анализ различных хирургических методик. Общая эффективность лечения составила 69,1% (76/110), однако результаты достоверно различались между группами (p < 0,001). Наивысшая эффективность была достигнута в Группе III (БИК «коллаген I типа + ЛБТП» поверх лоскутов) – 94% (33/35) успешных закрытий. В Группе II (аллогенная кость + ЛБТП интерпозиционно) результат был наихудшим – 10% (2/20) случаев и реперфорация в 90%. Эффективность в Группе I (только лоскуты) и Группе IV (коллаген без ЛБТП) была сопоставима – 74 и 75% соответственно [таб. 3].

Таблица 3- сравнительная эффективность хирургических методик, 24 месяца наблюдения.

Методика		**Перемещенные лоскуты**	**БИК деминерализованная кость**	**БИК коллаген +ЛБТП**	**БИК коллаген**		
Переменные	**Все**	**Группа I**	**Группа II**	**Группа III**	**Группа IV**	**p**	**Попарное сравнение**
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	(n=110)	(n=35)	(n=20)	(n=35)	(n=20)	p<0.001*	p 1-2<0.001*
отрицательный	34 (30.9%)	9 (26.0%)	18 (90.0%)	2 (6.0%)	5 (25.0%)		p 1-3=0.022*
положительный	76 (69.1%)	26 (74.0%)	2 (10.0%)	33 (94.0%)	15 (75.0%)		p 1-4=0.953
							p 2-3<0.001*
							p 2-4<0.001*
							p 3-4=0.039*

Осложнения и безопасность предлагаемого хирургического лечения. Основным негативным исходом была реперфорация (34 случая, 30,9%), частота которой достоверно различалась между группами (p < 0,001). Наибольшая частота – в Группе II (90%), наименьшая – в Группе III (5,7%). Формирование синехий отмечено у 11% пациентов, преимущественно в группах без применения БИК. Кровотечения возникли в 6,4% случаев без межгрупповых различий [таб. 4].

Регенерация донорского участка слизистой оболочки. Применение БИК «коллаген I типа + ЛБТП» в области донорского участка (Группа Б, n=20) достоверно ускорило регенерацию по сравнению с заживлением вторичным натяжением (Группа А, n=20). По данным ВАШ, полная эпителизация к 6-й неделе была достигнута у 85% пациентов Группы Б против 45% в Группе А (p<0,001). К 10-й неделе в Группе Б у всех пациентов отмечено полное заживление, в то время как в Группе А у 25% сохранялись признаки воспаления

Таблица 4- Распределение послеоперационных осложнений по типам хирургических методик

Группа	Метод	Число пациентов	Реперфорация *	Синехии полости носа	Кровотечения
Группа I	Только васкулчризированные лоскуты	35	9 (25,7%)	8 (22.8%)	3 (8,5%)
Группа II	Лоскуты + БИК (кдеминерализованная кость и ЛБТП)	20	18 (90%)	4 (11.4%)	1 (5%)
Группа III	Лоскуты + БИК (коллаген и ЛБТП)	35	2 (5.7%)	0 (0%)	1 (2.8%)
Группа IV	Лоскуты + коллаген	20	4 (25%)	0 (0%)	2 (10%)
Всего		110	34 (30,9%)	12 (11%)	7 (6,4%)

*- Различия в частоте реперфораций между группами статистически значимы (p < 0.001, критерий Хи-квадрат)

и формирование синехий [рис. 6]. Скорость восстановления донорской зоны сильно коррелировала с улучшением качества жизни (Rs=0,82; p<0,001).

Динамика качества жизни по шкале SNOT-22 подтвердила превосходство методики применение БИК «коллаген+ЛБТП». Уже к 3-й неделе снижение баллов в этой группе было на 27,3% больше, чем в контрольной группе (p<0,001),

а к 10-й неделе медиана SNOT-22 достигла 1.0 [0.0; 1.0], что свидетельствует о

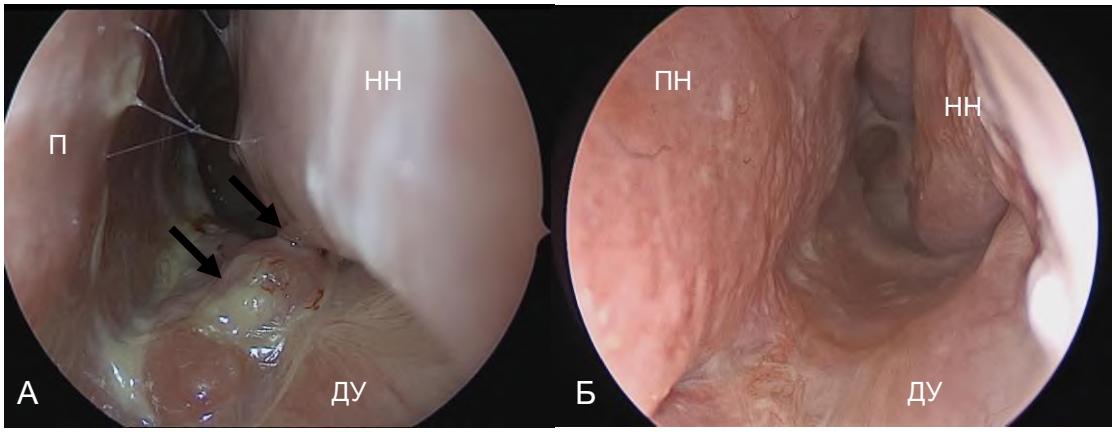


Рисунок 6- донорский участок слизистой оболочки дна полости носа, 10 недель.
А- группа А (заживление вторичным натяжением)
Стрелками указаны области образования грануляционной ткани и синехий
Б- группа Б (в донорском участке устанавливали БИК коллаген + ЛБТП)

полном регрессе симптоматики [рис. 7].

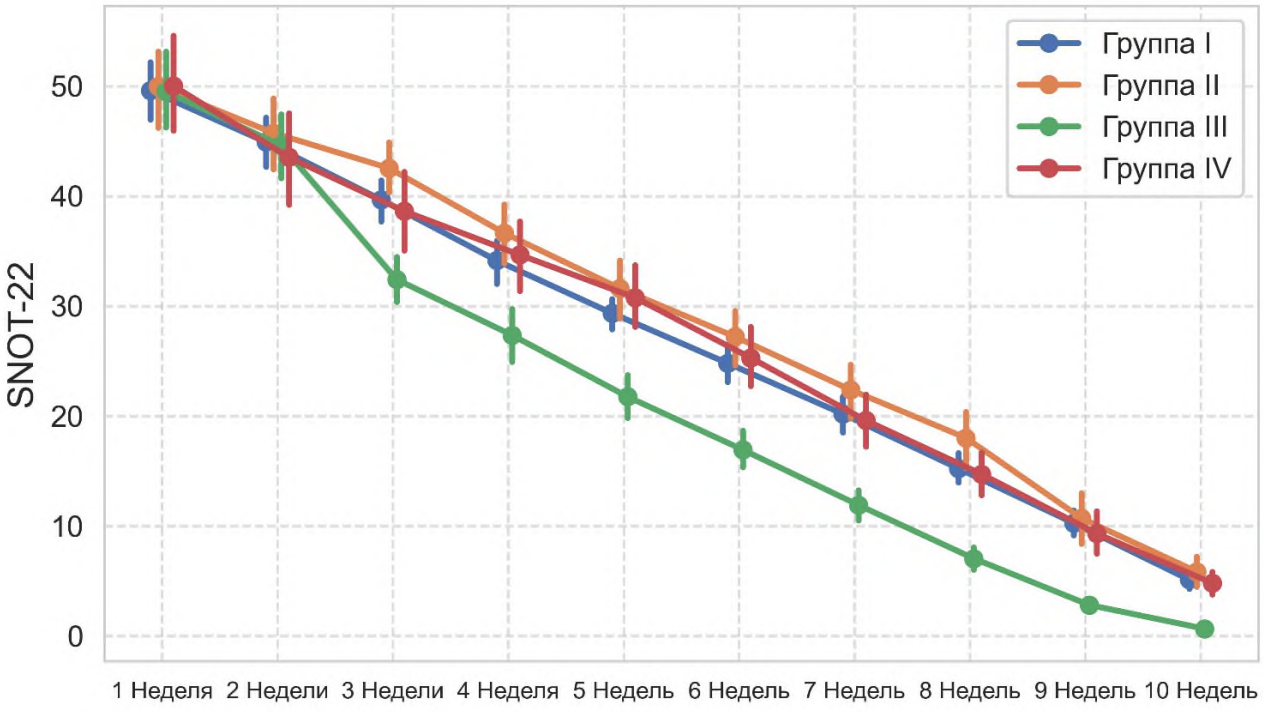


Рисунок 7- динамика показателей по шкале SNOT-22 в послеоперационном периоде

Анализ нейрогенных нарушений. Применение БИК «коллаген+ЛБТП» в области донорского участка (Группа 2, n=10) достоверно сократило

продолжительность послеоперационной нейропатии носонебного нерва по сравнению с контролем (Группа 1, n=10). Медиана времени до полного разрешения онемения составила 3.0 [3.0; 4.0] недели против 8.0 [4.0; 10.0] недель (p < 0,001). Суммарная нагрузка онемением (AUC) в Группе 2 была значимо ниже (медиана 2.5 [1.5; 3.5]), чем в Группе 1 (медиана 25.5 [2.5; 38.5]) (p < 0,001). К 4-й неделе полное отсутствие онемения отмечали 80% пациентов Группы 2

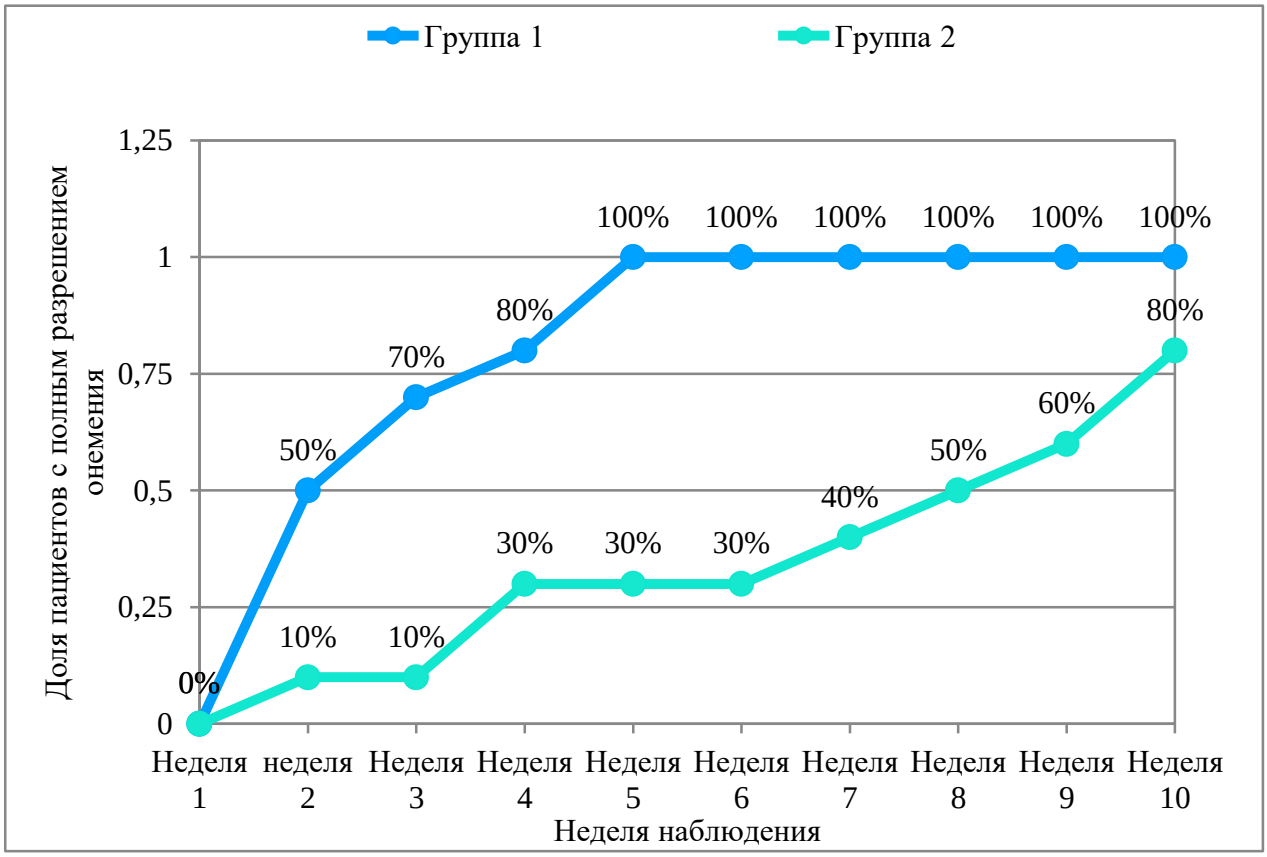


Рисунок 8- Динамика полного разрешения онемения

против 30% в Группе 1 (p = 0,03) [рис. 8].

Предшествующее лечение и его влияние. Анализ пациентов с послеоперационными ППН (n=38) показал, что наличие в анамнезе подслизистой резекции перегородки носа и септопластики являлось статистически значимым предиктором неудачи повторного вмешательства (p=0,004 и p=0,010 соответственно). Наибольшая концентрация таких пациентов была в Группе I (n=17), а наименьшая – в Группе III (n=10). При этом в Группе III все 10 пациентов с послеоперационными ППН достигли успешного результата.

Напротив, перфорации, развившиеся как исход атрофического ринита (n=40), продемонстрировали наилучший прогноз с частотой успеха 85% [таб.5].

Таблица 5- Сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов в группах с положительным и отрицательным результатом лечения

Переменные	Все	Результат лечения отрицательный	Результат лечения положительный	p	Отношение шансов*	Отношение рисков
Операция в анамнезе	50 (45,5%) (n=110)	24 (70,6%) (n=34)	26 (34,2%) (n=76)	p<0.001	4.62 [1.99; 10.97]	2.88 [1.50; 5.51]
Операция в анамнезе вторая	14 (12.7%) (n=110)	8 (24.0%) (n=34)	6 (8.0%) (n=76)	p=0.032	3.59 [1.14; 11.29]	2.11 [1.08; 4.12]
Септопластика	36 (32.7%) (n=110)	17 (50.0%) (n=34)	19 (25.0%) (n=76)	p=0.010	3.00 [1.30; 6.92]	2.06 [1.21; 3.50]
Подслизистая резекция	9 (8.2%) (n=110)	7 (21.0%) (n=34)	2 (3.0%) (n=76)	p=0.004	9.60 [1.96; 47.14]	2.91 [1.50; 5.65]
Перфорация в результате субатрофии	40 (36.4%) (n=110)	6 (18.0%) (n=34)	34 (45.0%) (n=76)	p=0.006	0.176 [0.074;0.418]	0.375 [0.18; 078]

*- для неудачи

Влияние бактериальной флоры на результаты хирургического лечения. Бактериологическое исследование выявило условно-патогенную микрофлору у 89,1% пациентов (n=98), чаще всего Staphylococcus aureus (58,2%) и Staphylococcus epidermidis (46,4%). Статистический анализ не выявил значимой связи между наличием, видом или концентрацией (>10^5 КОЕ/мл) микроорганизмов и исходом операции (p > 0,05 для всех переменных). Бактериологические показатели не вошли в итоговую прогностическую модель как значимые предикторы [Таб. 6,7].

Многофакторный анализ и построение прогностической модели. Однофакторный анализ выявил значимые предикторы исхода операции. Наибольший негативный вклад вносило применение аллогенной деминерализованной кости (ОШ=0,02; Rm = -0,603; p<0,001), а наибольший позитивный – применение БИК «коллаген+ЛБТП» (ОШ=12,28; Rm = 0,372;

p<0,001). Размер перфорации и применение топических стероидов/деконгестантов не показали значимой связи с исходом (p > 0,05).

Таблица 6- Корреляционный анализ влияния бактериальной флоры на результат операции

Переменная 1	Переменна 2	Rm	p
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	Staphylococcus aureus	0,031	p=0.744
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	Staphylococcus epidermidis	0,094	p=0.433
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	Neisseria sp	0,075	p=0.721
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	S.Viridans	-0,039	p=0.735
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	S.Epidermidis концентрация выше 10^5	-0,145	p=0.184
Результат лечения: 0 - отр, 1 - пол	Staphylococcus aureus концентрация выше 10^5	0,005	p=0.955

Таблица 7- Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Фактор риска	B [95%CI]	Exp (B) [95%CI]	p	Pseudo R-squ
Staphylococcus aureus	0,136	1.145 [0.506, 2.594]	p=0.744	0.001
Staphylococcus epidermidis	1,04	2.829 [0.327, 24.455]	p=0.345	0.008
Neisseria sp	0,633	1.883 [0.378, 9.374]	p=0.440	0.005
S.Viridans	-0,273	0.761 [0.207, 2.795]	p=0.681	0.001
S.Epidermidis концентрация выше 10^5	-0,916	0.400 [0.119, 1.346]	p=0.139	0.016
Staphylococcus aureus концентрация выше 10^5	0,025	1.024 [0.432, 2.43]	p=0.955	0.000

На основе выявленных факторов была разработана и валидирована многофакторная логистическая регрессионная модель прогнозирования успеха операции. Модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность: ROC-AUC = 93,0% (95% ДИ [83,6; 100,0]), точность – 83,3%, чувствительность – 87,5%. В финальное уравнение вошли ключевые

переменные: этиология перфорации, хирургический анамнез, выбор методики и концентрация микрофлоры. Модель превосходит стратегии «лечить всех» и «не лечить никого» в широком диапазоне пороговых вероятностей [таб 8].

Таблица 8- Характеристики прогностической модели борке

Метрика качества	**Значение**	**95% доверительный интервал**
ROC-AUC	93.0%	[83.6; 100.0]%
Точность	83.3%	[70.8; 95.8]%
Чувствительность	87.5%	[72.2; 100.0]%
Специфичность	75.0%	[50.0; 100.0]%
Оценка Брайера	0.131	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное комплексное проспективное рандомизированное исследование подтвердило высокую эффективность применения технологий регенеративной медицины в лечении пациентов с ППН. Доказано, что разработанный способ пластики с использованием БИК на основе коллагена I типа, обогащенной ЛБТП и размещаемой поверх васкуляризированных лоскутов, является принципиально новым и наиболее эффективным подходом. Данная методика обеспечивает полное закрытие дефекта в 94% случаев, что превосходит результаты традиционных способов. Важнейшим результатом работы стало опровержение устоявшейся парадигмы. Установлена полная неэффективность и высокий риск применения аллогенной деминерализованной кости в качестве интерпозиционного графта, приводящего к реперфорации в 90% случаев. Установлено, что значимое влияние на исход оказывают этиология перфорации (негативный прогноз при ятрогенных причинах) и выбор биостимулирующей методики, в то время как размер дефекта и характер условно-патогенной микрофлоры полости носа оказывают статистически менее значимое влияние ($p > 0,05$). Это позволяет пересмотреть подходы к предоперационной подготовке и оценке операционного риска, сместив акцент с технических параметров дефекта на биологическую активность метода. Внедрение разработанной методики решает не только задачу закрытия ППН, но и ключевую проблему реабилитации. Доказано, что местное применение БИК достоверно ускоряет регенерацию донорского участка и сокращает продолжительность послеоперационной нейропатии носонебного нерва с 8 до 3 недель, существенно улучшая качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Разработанная и валидированная прогностическая математическая модель с точностью 93% (AUC) позволяет перейти к персонализированной хирургической тактике, оценивая индивидуальный риск для каждого пациента и обоснованно выбирая оптимальный метод лечения. Таким образом, результаты исследования позволяют констатировать, что современная хирургия ППН

должна совершить переход от механических подходов к биологически обоснованным методам, направленным на активную стимуляцию репарации.

Предложенная методика, обладающая доказанной клинической, готова к широкому внедрению в клиническую практику и формирует новую стратегию лечения пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Применение интерпозиционного графта на основе аллогенной деминерализованной кости, пропитанной лизатом богатой тромбоцитами плазмы, является независимым предиктором неблагоприятного исхода (ОШ=0,02; p<0,001) и приводит к реперфорации в 90% случаев, что требует полного отказа от данной методики.
2. Новый способ пластики с поверхностным размещением биокомпозитной конструкции на основе коллагена I типа и аутологичного лизата богатой тромбоцитами плазмы обеспечивает полное закрытие дефекта в 94% случаев и является независимым предиктором успешного исхода операции(ОШ=12,28).
3. Местное применение биокомпозитной конструкции на основе ЛБТП и Коллагена I типа в области забора лоскута достоверно ускоряет регенерацию слизистой оболочки, сокращая срок полной эпителизации с 10 до 6 недель (p<0,001), способствует более быстрому улучшению качества жизни пациентов по шкале SNOT-22, сокращает продолжительность и выраженность послеоперационной нейропатии, уменьшая медианное время полного разрешения онемения с 8.0 [4.0; 10.0] до 3.0 [3.0; 4.0] недель (p < 0,001).
4. Установлено, что значимое влияние на исход операции по закрытию ППН оказывают этиология перфорации (негативный прогноз при ятрогенных причинах) и выбор биостимулирующей методики, в то время как размер дефекта и характер условно-патогенной микрофлоры полости носа оказывают менее выраженное статистическое значение (p> 0,05).
5. Разработана и валидирована многофакторная прогностическая модель успеха операции, обладающая высокой точностью (ROC-AUC = 93.0%) и

интегрирующая клинико-анамнестические данные пациента для выбора оптимальной тактики лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пластического закрытия перфораций перегородки носа рекомендуется использовать биокомпозитные конструкции на основе коллагена I типа, обогащенные лизатом аутологичной богатой тромбоцитами плазмы.
2. Размещение биокомпозитного материала следует осуществлять поверх перемещенных васкуляризированных лоскутов слизистой оболочки, а не в качестве интерпозиционного трансплантата между ними.
3. В целях ускорения регенерации и снижения риска осложнений рекомендуется применять тот же биокомпозит (коллаген + лизат богатой тромбоцитами плазмы) для покрытия обширной раневой поверхности в области донорского участка (дна полости носа) после формирования васкуляризированного лоскута.
4. От использования интерпозиционных трансплантатов на основе аллогенной деминерализованной кости при пластике перфораций перегородки носа следует отказаться ввиду доказанного высокого риска реперфорации (90%).
5. При планировании операции следует учитывать, что размер перфорации и наличие условно-патогенной микрофлоры не являются противопоказаниями к хирургическому лечению. Решающее значение имеет выбор правильной методики и биоматериала.
6. Для прогнозирования индивидуального риска реперфорации и обоснования выбора хирургической тактики рекомендуется использовать разработанную прогностическую модель. Модель интегрирует ключевые клинико-анамнестические факторы пациента:

- Этиология перфорации (после септопластики, подслизистой резекции, исход атрофического ринита и т.д.);
- Наличие и количество предыдущих операций на перегородке носа;

• Планируемый метод хирургического вмешательства (тип биокомпозитной конструкции).

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Эффективность применение аллогенной деминерализованной кортикальной кости в комбинации с лизатом аутологичной богатой тромбоцитами плазмы при пластике перфорации перегородки носа.// В.В. Мосин, А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев // Ultravision in Medicine and Biology. // Материалы X Юбилейной конференции памяти академика Миланова Н.О. “Актуальные вопросы микрохирургии (сборник тезисов). // С. 102-106. // 20-21 Февраля 2024 года
2. Оценка безопасности и эффективности применения лизата богатой тромбоцитами плазмы в лечении атрофического ринита / В.В. Мосин, А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев // Материалы XIII Петербургского форума оториноларингологов России Современные достижения в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха». К 95-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи(сборник тезисов). // С. 181–182, 189—190. // 24-26 Апреля 2025 года
3. Оценка безопасности и эффективности применения биокомпозитной конструкции на основе деминерализованной кости в пластическом закрытии перфорации перегородки носа / В.В. Мосин, А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев // Материалы XIV Петербургского форума оториноларингологов России Современные достижения в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха». К 95-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи(сборник тезисов). // С. 178—179. // 22-24 Апреля 2025 года
4. Применение технологий регенеративной медицины в восстановлении слизистой оболочки полости носа после пластики перфорации перегородки носа // В.В. Мосин, А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев //Материалы XXIII Московской научно-практической конференция с международным участием «Оториноларингология: традиции и современность. К

100-летию со дня рождения профессоров Юрия Борисовича Преображенского и Ольги Кирилловны Федоровой-Патякиной» (сборник тезисов). // С. 149. // 14-15 Мая 2025 года

5. Оценка безопасности и эффективности применения лизата аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в сочетании с коллагеном I типа в лечении атрофического ринита // В.В. Мосин, А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев // Материалы Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии: от истории к современным исследованиям», посвященным 100-летию профессора В.Ю. Шахова (сборник тезисов). // С. 77-78. // 20-21 Июня 2025 года

6. Имплантационные и трансплантационные материалы в пластическом закрытии перфорации перегородки носа (обзор литературы) [текст]/ Е.В. Носуля, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев, Т.А. Алексанян, М.Ю. Поляева, А.Е. Кишиневский, И.Г. Колбанова, В.В. Мосин, Н.В. Шведов // Вестник оториноларингологии.— 2025.— №90(2).— С. 55-62.

7. Опыт применения регенеративных технологий в лечении пациентов с перфорацией перегородки носа [текст]/ А.И. Крюков, Н.В. Боровкова, А.С. Товмасян, И.Н. Пономарев, Т.А. Алексанян, В.В. Мосин, А.А. Лапченко // Вестник оториноларингологии. — 2025.— №90(5).— С.35-40.

Получен патент РФ на изобретение - RU №2848890 «Способ восстановления слизистой оболочки полости носа после ринохирургических вмешательств». Крюков Андрей Иванович, Товмасян Анна Семеновна, Мосин Владислав, Витальевич, Боровкова Наталья Валерьевна, Пономарев Иван Николаевич. Дата государственной регистрации 21.10.2025г. Заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский

клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского" Департамента здравоохранения города Москвы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ППН- Перфорация перегородки носа
- ЛБТП – Лизат богатой тромбоцитами плазмы
- СКП- стационар кратковременного пребывания
- РКИ- Рандомизированное контролируемое исследование
- КТ ОНП – Компьютерная томография околоносовых пазух
- СО – Слизистая оболочка
- БИК – Биокомпозитная конструкция
- ВАШ – Визуально-аналоговая шкала
- SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – Опросник для оценки качества жизни пациентов с назальной симптоматикой (22 пункта)
- ШОН-РХ – Шкала оценки нейросенсорных нарушений после ринохирургических вмешательств (оригинальный опросник, разработанный в исследовании)
- Me [Q1; Q3] – Медиана и интерквартильный размах (первый и третий квартили). Пример: 3.0 [3.0; 4.0]
- M ± SD – Среднее арифметическое и стандартное отклонение (для данных с нормальным распределением)
- p – Уровень статистической значимости (p-value)
- OR (ОШ) – Отношение шансов (Odds Ratio)
- ДИ – Доверительный интервал
- Rs – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена
- Rm – Коэффициент корреляции Мэтьюса (для дихотомических переменных)
- AUC (Area Under Curve) – Площадь под кривой (рассчитывалась для оценки "нагрузки онемением")
- КОЕ/мл – Колониеобразующие единицы в миллилитре
- P-ANCA/C-ANCA – Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (Perinuclear / Cytoplasmic Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies)
- MLR - Multiple Logistic Regression (МЛР) многофакторная логистическая регрессия
- ROC-AUC (ROC - Receiver Operating Characteristic - рабочая характеристика приёмника;