Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения
«Научно-исследовательский Клинический Институт Оториноларингологии
имени Л.И. Свержевского»
Департамента Здравоохранения Города Москвы

На правах рукописи

МОСИН
Владислав Витальевич

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАЦИЕЙ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

3.1.3 Оториноларингология
ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Член- корреспондент РАН , Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор
Крюков Андрей Иванович

Москва- 2026

Список сокращений и условных обозначений 4

ВВЕДЕНИЕ....5
Актуальность исследования 5

Степень разработанность темы исследования....8

Научная новизна исследования 8

Теоретическая и практическая значимость работы....9

Методология и методы исследования....10

Основные результаты, выносимые на защиту 11

Глава 1.УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ....14
1.1 Трансплантаты в пластике перфорации перегородки носа. Классификация.14

1.2 Аутологичные транплантаты в пластике перфорации перегородки носа....16

1.3 Аллогенные трансплантаты....21

1.4 Синтетические трансплантаты....25

1.5 Тканеинженерные и биокомпозитные конструкции 30

1.6 Применение стимуляторов регенеративного процесса в восстановлении структур полости носа. 33

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....39
2.1 Объект исследования....39

2.2 Схема исследования 40

2.3 Методы обследования пациентов....42

2.4 Методы хирургического лечения 44

2.5 Подготовка и применение биокомпозитных конструкций 47

2.6 Оценка регенерации донорского участка слизистой оболочки....49

2.7 Оценка нейрогенных нарушений....51

2.8 Статистический анализ 53

2.9 Этические аспекты 56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....58
3.1 Клиническая характеристика пациентов....58

3.1.1 Этиология и проявления перфорации перегородки носа 59
3.1.2 Распределение пациентов по группам.....62
3.2 Сравнительный анализ различных хирургических методик.....65
3.3 Осложнения и безопасность предлагаемого хирургического лечения.....69
3.4 Регенерация донорского участка слизистой оболочки полости носа.....71
3.5 Анализ нейрогенных нарушений в области донорского участка.....76
3.6 Предшествующее лечение и его влияние на результаты 78
3.7 Влияние бактериальной флоры на результаты хирургического лечения.....83
3.8 Многофакторный анализ и построение прогностической модели исходов лечения.....86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....92
Выводы 96
Заключение.....97
Практические рекомендации 98
Перспективы дальнейших исследований 99
Список использованной литературы: 100
Приложения.....113

Список сокращений и условных обозначений

- ИГКС – Интраназальные глюкокортикостероиды
- ИПН – Искривление перегородки носа
- КТ ОГК – Компьютерная томография органов грудной клетки
- КТ ППН – Компьютерная томография придаточных пазух носа
- РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование
- СО – Слизистая оболочка
- ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких
- Ауто-БоТП – Аутологичная богатая тромбоцитами плазма
- БИК – Биокомпозитная конструкция
- ВАШ – Визуально-аналоговая шкала
- ЛБТП – Лизат богатой тромбоцитами плазмы
- PDS (Polydioxanone) – Полидиоксанон (синтетический рассасывающийся материал)
- SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – Опросник для оценки качества жизни пациентов с назальной симптоматикой (22 пункта)
- SVF (Stromal Vascular Fraction) – Стромально-васкулярная фракция
- 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;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Искривление перегородки носа (ИПН)- одна из наиболее распространенных проблем среди населения Мира. По данным отечественных и международных исследований, частота встречаемости данной патологии варьирует от 34% до 90% среди взрослого населения [26,78]. При этом, практически в 50% случаев требуется ее хирургическая коррекция [103,97]. Рост плановой хирургической активности по поводу ИПН неминуемо сопровождается увеличением числа осложнений. Одним из возможных нежелательных исходов является развитие перфорации перегородки носа (ППН).

Частота встречаемости ППН разнится от 0,5 до 8% [87,15], в 60% случаев определяется как ятрогенная и является исходом хирургического лечения или травмы носа, в 12%-47% носит идиопатический характер и развивается вследствие хронического субатрофического ринита, бесконтрольного применения интраназальных деконгестантов и топических глюкокортикостероидов (ИГКС), в редких случаях служит проявлением системных заболеваний [33,23].

Лечение ППН остается одним из наиболее дискутабельных вопросов среди ринохирургов. Первые работы, связанные с тактикой лечения пациентов с дефектами перегородки носа сводились к увеличению небольших, «свистящих» перфораций [64]. Дальнейшее изучение данной патологии привело к пониманию необходимости пластического закрытия перфорации перегородки носа [62,63]. В настоящее время все возможные подходы к ведению и лечению данной категории пациентов можно разделить на две доминирующие позиции. Безальтернативная-хирургическая, то есть любая перфорация должна и может быть закрыта [83, 77, 41]. И более осторожная, подразумевающая консервативное ведение пациента и назначение хирургического лечения строго при наличии показаний [85,71].

Неэффективность ирригационной и увлажняющей терапии, шинирования перегородки носа в рамках консервативного этапа лечения, образование корочек в носу, свист, рецидивирующие носовые кровотечения, а также- наличие искривленной перегородки носа, осложняющей течение перфорации, являются бесспорными показаниями к проведению реконструкции дефекта перегородки носа [70,58].

В отношении хирургического лечения ППН среди ринохирургов установился некий консенсус. По мнению исследователей из разных уголков Мира, применение лоскутов слизистой оболочки (СО), перемещенных из различных отделов полости носа, является наиболее доступным и прогнозируемым вариантом лечения. Эффективность данного подхода за последние 10 лет, по данным разных авторов, превышает 70%, а иногда достигает 90% и более [17,90,53]. Желание повысить эффективность пластического закрытия ППН, минимизировать нежелательные исходы, упростить и унифицировать хирургический этап лечения мотивируют исследователей к интраоперационному применению различных материалов и тканей при выполнении пластики перфорации перегородки носа, апробировать современные продукты биотехнологии и тканевой инженерии. Актуальным остается вопрос эффективности применения различного рода трансплантатов при пластическом закрытии ППН.

Следует отметить, что в современных исследованиях авторы мало внимания уделяют вопросам восстановлению пациентов после пластического закрытия ППН. В отличии от основных ринохирургических вмешательств, после пластики перфорации перегородки носа в области донорского участка остается весьма обширная зона дефекта СО с оголением костно-хрящевого каркаса полости носа. Помимо этого, манипуляции в области дна полости носа, необходимые для забора васкуляризированных лоскутов, сопряжены с риском ятрогенного повреждения ветвей тройничного нерва (носа-небного нерва, n.nasopalatinus), проявляющегося транзиторными нейрогенными нарушениями (онемением, парастезиями) в области передних отделов твердого неба, что снижает качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [24,68].

Открытым остается вопрос, посвященный влиянию микробиоты полости носа на исход реконструктивных ринохирургических операций. Согласно данным литературы, наличие условно-патогенной флоры рассматривается как потенциальный фактор риска развития инфекционных осложнений и несостоятельности трансплантатов. В связи с этим в клинической практике нередко проводится предоперационная санация полости носа, несмотря на отсутствие единого протокола и убедительных доказательств ее эффективности. Вместе с тем, вопрос — являются ли количественные и качественные показатели бактериальной обсемененности самостоятельным предиктором успеха пластики перфорации перегородки носа, остается открытым. Большинство исследований фокусируются на технических аспектах операции, в то время, как объективный анализ роли микробиологического фактора с применением современных статистических методов представлен в литературе недостаточно. Таким образом, проведение объективного статистического анализа влияния бактериологических показателей на отдаленные результаты хирургического лечения перфораций перегородки носа представляется крайне актуальным.

Таким образом, учитывая накопленный мировой опыт хирургического лечения ППН, сохранение эффективности данной категории операций на уровне 70-90%, низкой степени изученности влияния сопутствующих факторов на результаты операций, актуальным остается вопрос- применения технологий регенеративной медицины при пластическом закрытии ППН, а также- изучения способов восстановления донорских участков СО полости носа после проведения ринохирургических вмешательств с применением современных биотехнологий.

Степень разработанность темы исследования

По теме исследования проанализированы российские и зарубежные научные публикации, размещенные в базах данных: eLibrary, Scopus, Pubmed, Web of Science, в период с 2000 по 2024 годы.

В связи с возникновением необходимости повысить эффективность лечения пациентов с перфорацией перегородки носа в клинике ГБУЗ «НИКИО имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы было инициировано исследование, направленное на разработку, применение и оценку эффективности технологий регенеративной медицины в лечении пациентов с перфорацией перегородки носа.

Цель исследования: повысить эффективность 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 работы

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.

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

Достаточная информативность использованных клинических, инструментальных, лабораторных методов, надежные и однозначно интерпретируемые подходы к оценке результатов обследования и лечения пациентов с перфорацией перегородки носа, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Основные результаты, 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.

Внедрение результатов исследования. Материалы проведенного исследования 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.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации.
О достоверности результатов проведенного исследования свидетельствует его объем, число обследованных и пролеченных пациентов, изучение полученных в ходе выполненной работы данных, обобщенных и проанализированных с помощью правильно выбранных методов статистики.

Основные положения и результаты проведенного исследования представлены на:

- Выездном заседании Комиссии Научного Совета по хирургическим наукам Отделения медицинских наук РАН по специальности оториноларингология. 14 июня 2023 г. Москва.
- Конференции молодых учёных. Национального общества реконструктивной микрохирургии. X Юбилейной конференции памяти академика Миланова Н.О. “Актуальные вопросы микрохирургии. 20-21 Февраля 2024 года. г. Москва.
- XII Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи. 6-7-8 Июня 2024 года. г. Москва.
- XIV Петербургском форуме оториноларингологов России, г. Санкт-Петербург. 22- 24 апреля 2025 г.
- Конференция оториноларингологов Центрального федерального округа «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» 21-22 Ноября 2025 года

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в медицинских изданиях, рекомендованных ВАК РФ при

министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора. Диссертант лично участвовал во 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 с перфорацией перегородки носа, выполнял пластическое закрытие дефектов перегородки носа как общепризнанными способами перемещенных васкуляризированных лоскутов слизистой оболочки, так и предложенными в исследовании способами хирургического закрытия с применением биокомпозитных конструкций.

Материал для диссертационной работы получен в результате обследования, лечения пациентов с диагнозом «перфорация перегородки носа», проходивших лечение в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, а также их послеоперационного наблюдения.

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, сформирована база данных, выполнена систематизация, оценка и статистическая обработка полученных результатов обследования и хирургического лечения пациентов. Доля личного участия диссертанта в проведении исследований – 80%, в систематизации, анализе и обобщении данных – 90%.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 121 странице 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 27 рисунков.

Глава 1.УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Трансплантаты в пластике перфорации перегородки носа. Классификация.

Применение трансплантатов при устранении дефектов перегородки носа- представляет собой дискуссионный вопрос. Большинство исследователей оправдывает использование трансплантатов желанием устранить костно-хрящевой дефект перегородки носа, минимизировать вероятность флотации перемещенных лоскутов слизистой оболочки, как следствие, повысить вероятность эффективного закрытия перфорации.

В зарубежной литературе сведения об использовании трансплантатов в области дефекта перегородки носа встречаются в работах начала-середины XX Века. Не смотря на то, что мнение большинства специалистов относительно данной патологии сводилось к консервативному ведению пациентов, встречаются работы, посвященные применению ауто-трансплантатов при выполнении пластики ППН: хрящ ушной раковины, хрящи и кости перегородки носа, кожа преддверия полости носа и верхней губы, лоскуты СО перегородки носа, что объясняется материально-техническим оснащением клиник в тот период времени [94,47,57,52,93]. Данный подход и сейчас пользуется большой популярностью среди ринохирургов при выполнении пластики ППН средних и больших размеров. В Советском Союзе большое внимание вопросам лечения ППН в своих работах уделял Феликс Самойлович Бокштейн, предложивший устранять перфорации, применяя перемещенные лоскуты слизистой оболочки. Однако, в тот период времени, пластика ППН считалась излишней операций, эффективность которой оставалась весьма сомнительной. Так, Борис Николаевич Лебедевский в главе «Заболевания наружного носа, входа в нос и носовой перегородки» Многотомного руководства по оториноларингологии под редакцией Андрея Гавриловича Лихачева писал: «Наличие такой перфорации

носовой перегородки, как правило не доставляет каких-либо неприятных ощущений обладателю ее, если удаление наклоняющихся по окружности дефекта сухих корок не сопровождается выраженным носовым кровотечением. Поэтому при наличии этой перфорации не следует фиксировать внимание больного. Применение смягчающих мазей и масляных ингаляций облегчают отделение корок. Предложенные для закрытия дефекта носовой перегородки хирургические вмешательства вряд ли себя оправдывают». Таким образом, методики, предложенные Феликсом Самойловичем, опередили свои время и, к сожалению, не были широко приняты в его время, но стали основой для современных подходов [18].

В конце XX- начале XXI века в литературе появились работы, посвященные применению синтетических материалов в качестве трансплантатов при устранении дефектов перегородки носа. Авторами использовались конструкции на основе силикона, политетрафлорэтилена, биоактивного стекла и др. [96,28]. Несмотря на заявленную высокую эффективность применение вышеупомянутых материалов, ввиду невозможности их лизиса, привело к отказу от данной категории трансплантатов, но не к полному исключению синтетических трансплантатов из практики ринохирургов. Современные исследования последних обращают наше внимание на использования полидиоксанона (PDS) и связаны с их применением в сочетании с аутологичными трансплантатами, например, височной фасцией и перемещенными лоскутами СО полости носа [88].

Развитие технологий обработки донорского трупного материала привели к появлению исследований, направленных на оценку эффективности их применения в пластике ППН, как альтернативе синтетическим материалам [12,36]. Адаптация аллогенных траснплантатов в качестве интерпозиционных графтов при пластическом закрытии ППН стала возможна после публикации ряда авторских методик и работ, связанных с их применением в ринохирургии и челюстно-лицевой хирургии. В публикациях отмечено отсутствие осложнений на этапе первичного заживления послеоперационной области, наличие активации процесса первичного остеогенеза в области установки

трансплантата, а также ускоренного заживления поврежденных костных тканей [56,91,11].

Таким образом, можно выделить две основные группы трансплантатов: биотехнологические (биологические) и синтетические (созданные из искусственных материалов). К биотехнологическим относят аутологичные трансплантаты, полученные непосредственно от пациента, аллогенные трансплантаты, обработанные и подготовленные донорские ткани, и тканеинженерые биоконструкции, в состав которых входят компоненты тканей человека, природные биополимеры и биологически активные молекулы.

1.2 Аутологичные транплантаты в пластике перфорации перегородки носа

Применение аутотканей при пластическом закрытии ППН наиболее распространено ввиду своей экономической доступности, минимального риска инфицирования, воспаления и атрофии окружающих тканей. К наиболее распространенным ауто-трансплантатам можно отнести: реберный хрящ, хрящ ушной раковины, хрящ перегородки носа, височную фасцию, широкую фасцию бедра. [21,84,59].

К недостаткам данного подхода относят: увеличение продолжительности операции, создание дополнительной раневой поверхности, повышение риска инфицирования донорского участка, потенциальный дефицит донорских тканей, риск деформации трансплантата в позднем послеоперационном периоде [34,48,79].

Также следует учитывать, что каждый из используемых вариантов аутотрансплантатов имеет свой определенный набор характеристик, которые необходимо учитывать при проведении пластики ППН, а именно: клеточный состав графта, тип питания, регенеративный потенциал.

Одним из наиболее распространенных аутотрансплантатов в ринохирургии считаются хрящи перегородки носа. Четырехугольный хрящ перегородки носа относится к гиалиновым и с гистологической точки зрения представляет собой набор хондроцитов I, II, III типа. Территориальные участки

хряща представлены коллагеном II типа и набором протеогликанов и глюкозаминогликанов. Питание хряща диффузное, осуществляется за счет надхрящницы. Помимо питания, надхрящница является источником прогенеторных клеток: прехондробластов и хондробластов. За счет дифференцирования молодых клеток в хондроциты I типа осуществляется апикальный рост хряща, однако регенеративный потенциал гиалинового хряща незначителен и более выражен у детей, когда формирование хрящевой ткани осуществляется двумя типами: ранее упоминаемым аппикальным (прикраевым) и интерстициальным (центральным). Интерстициальный рост обеспечивает регенерацию хряща при травме в детском возрасте. У взрослых эти процессы крайне замедлены и при травме чаще встречается замещение хрящевой ткани костной с формированием рубцовой ткани в области наибольшего искривления. Учитывая, что забор аутотрансплантата хряща перегородки носа осуществляется поднадхрящнично, регенеративный потенциал такого графта снижается. Схожим типом строения обладает и эластический хрящ ушной раковины, отличающийся от гиалинового наличием в составе эластических волокон, придающих данному типу ткани эластичность и гибкость. Такой хрящ менее подвержен деградации и обызвествлению, однако данные особенности строения никак не влияют на регенеративный потенциал трансплантата [16].

Важно заметить, что многие специалисты, с целью увеличения площади имплантата, обрабатывают хрящ в дробилке, что может оказывать негативное воздействие на его дальнейшее приживление. По данным Н.В. Бойко и соавт., при расплющивании хряща в прессе более чем на 1/3 происходит деструкция хондроцитов и межклеточного вещества, как следствие, хондроциты теряют способность к продукции протеогликанов и глюкозаминогликанов, обеспечивающих диффузию питательных веществ в хрящевую ткань от надхрящницы. Деструкция коллагена II типа приводит к утрате хрящевым графитом опорной функции [6,37].

При планировании хода операции и заборе ауто-хрящевого транпслантата не стоит забывать о возрасте пациента. У пациентов старшей возрастной группы происходят следующие изменения гиалинового хряща:

гипертрофия, последующая гибель хрящевых клеток, обызвествление матрикса. Этот процесс начинается с глубоких слоев стареющего хряща, удаленных от источников питания (надхрящницы). Наряду с этим происходит изменение клеточного состава матрикса с появлением асбестовых волокон, снижается число протеогликана и хондроитинсульфата, нарастает концентрация кератинсульфата и нейтральных сахаров. В составе хряща преобладают хондроциты III типа, сам хрящ подвержен разрушению с последующим прорастанием кровеносных сосудов и образованием в центре хряща участков окостенения, что, в свою очередь, за счет ферментов, выделяемых хондрокластами и остеокластами, приводит к лизису межклеточного вещества и замене его костной тканью. Подтверждаются данные изменения серией исследований, проведенных как в России, так и за рубежом [5,88]. Подобные изменения качества хрящевой ткани в возрастном аспекте значительно снижают вероятность успешного применения аутохряща в пластике ППН. Стоит отметить, что ни в одной из проанализированных нами работ, связанных с применением аутохрящевой ткани не учитываются возрастные изменения структуры донорского хряща, а также не установлена взаимосвязь отрицательных исходов с возрастом пациента.

Исходя из выше сказанного, применение собственных хрящей перегородки при пластике ППН, с большей долей вероятности, не оказывает позитивного регенеративного воздействия на приживление трансплантатов. Данный подход не может предполагать восстановление хряща в области дефекта, учитывая минимальный регенераторный потенциал гиалинового хряща, отделенного от надхрящницы. Таким образом, с гистологической точки зрения, применение ауто-хряща с целью регенерации области дефекта, остается неоправданным.

В исследовании, проведенном К.В. Молоковым, использование аутохрящевого трансплантата сопровождалось формированием сдвижных лоскутов слизистой оболочки с последующим ушиванием слизистой в области дефекта. В работе проведено хирургическое лечение 53 пациентов. По данным авторов, данный подход наиболее эффективен при размерах дефекта менее 5

мм. У данной категории пациентов приживление трансплантатов отмечено в 100% случаев. При размерах перфорации от 5 мм до 2 см эффективность составила 70,3%, более 2 см- 50,3%. Период наблюдения составил 3 месяца [19].

А.Б. Амангалиев и соавт. в своей работе достигли аналогичных результатов, не смотря на усовершенствование методики за счет добавления к аутохрящевому трансплантату препарата гиалуроновой кислоты, а также применение более широкого васкуляризированного лоскута СО дна полости носа. По предложенной методике авторами проведено лечение 11 пациентов с ППН, размерами до 1,5 см. В 72% случаев (8 пациентов) отмечено полное приживление трансплантатов и закрытие области перфорации, в 18% случаев удалось уменьшить перфорацию в размере (2 пациента), в 10% случаев отмечено образование повторной перфорации (1 пациент) [2].

Не менее популярным трансплантатом аутологичного типа при пластике перфорации перегородки носа являются височная фасция и широкая фасция бедра. Методика забора фасции давно отработана оториноларингологами и чаще всего используется в реконструктивном этапе отохирургических операций. С гистологической точки зрения фасция представлена преимущественно рыхлой соединительной тканью, мышечными волокнами и сосудами капиллярного типа. Регенеративный потенциал фасции объясняется наличием рыхлой соединительной ткани, богатой коллагеном, эластином, а также фибробластами- главными тканеобразующими клетками организма, участвующими в репаративных процессах рыхлой соединительной ткани. Выполнение пластики ППН с применением данного подхода может стать основой формирования плотного соединительно-тканного рубца между листками слизистой оболочки. При планировании хирургического этапа необходимо учитывать временной интервал от забора фасции из донорского участка до установки его в область дефекта перегородки носа. По данным исследования, проведенного Ф.В. Семеновой и соавт., через 1 час пребывания фасции при комнатной температуре, в ткани отмечается появление признаков зернистой дистрофии в клетках и выраженной дезорганизации коллагеннового

комплекса, что может оказать негативное воздействие на приживление трансплантататов в раннем послеоперационном периоде [30].

По данным Nuñez-Fernández D и соавт, при применении височной фасции в сочетании с перпендикулярной пластинкой решетчатой кости или надкостницей сосцевидного отростка при пластике перфорации перегородки носа, полного закрытия перфорации удавалось добиться в 80% случаев. Важно отметить, что группа исследования составила 9 пациентов, а предложенный авторами комбинированный имлантатат укрывался перемещенными лоскутами слизистой оболочки полости носа. Период наблюдения составил от 4 месяцев до 6 лет [82].

В исследовании, проведенном И.И. Морозовым и Н.С. Грачевым, ППН устраняли с применением перемещенных лоскутов СО. В исследование были включены 52 пациента, разделенные на две группы: группа исследования и контрольная. В группе контроля пластика ППН выполнялась однослойно с формированием лоскута по методике P.Castelnuovo. В группе исследования дефект перегородки носа закрывали двухслойно с формированием перемещенного лоскута по оригинальной методике с одной стороны, ротационным лоскутом- с противоположной. В область перфорации между листками слизистой оболочки устанавливали трансплантат височной фасции. Эффективность пластического закрытия перфорации в группе исследования составила 96%, в контрольной- 73%. Период наблюдения составил 12 месяцев. В рамках исследования авторы пришли к выводу, что при двухслойном закрытии ППН восстановление дыхания и транспортной функции мерцательного эпителия наступало значительно раньше. Более быстрое восстановление слизистой оболочки полости носа в сочетании с единичными случаями образования повторной перфорации подчеркивает эффективность двухслойного закрытия перфорации перемещенными лоскутами, однако об эффективности применения аутологичной фасции в данном случае судить весьма затруднительно ввиду выраженного отличия хирургических методик в предложенных группах [20].

Bansberg SF и соавт при проведении ретроспективной оценки 18 летнего опыта пластики ППН проанализировали результаты хирургического лечения 365 пациентов. Авторы пришли к выводу, что изолированное применение аутологичных материалов не приводит к закрытию ППН. Трансплантаты, не изолированные от полости носа перемещенными лоскутами СО, подвержены лизису и миграции. Аутоткани эффективны лишь при использовании комбинированных методик, то есть в сочетании с васкуляризированными перемещенными лоскутами СО полости носа. В рамках исследования статистическая разница в эффективности применения ауто-трансплантатов в сочетании с перемещенными лоскутами в сравнении с пластическим закрытие дефекта перегородки носа только перемещенными лоскутами СО не выявлена. В связи с чем, дискутабельным остается вопрос - необходимости применения ауто-тканей в пластике ППН [44].

1.3 Аллогенные трансплантаты.

Аллогенные трансплантаты остаются интересными и до конца не изученными в контексте пластического закрытия ППН. Конкурентным преимуществом данной категории материалов является биологическое происхождение, потенциально способное обеспечить высокую совместимость с тканями и клетками пациента. К положительным качествам относят и строение материала, так как его клеточный состав обладает необходимым набором характеристик, обеспечивающих ускорение регенерации ткани за счет активации фибробластов, образования коллагена и инициации фиброзного процесса в области дефекта тканей [22]. К недостаткам относят сложность подготовки материала для последующей безопасного использования: депротеинизация, делипидизация, девитализация, децеллюляризация, лиофилизация или криоконсервирование, а также стерилизация гамма -лучами на завершающем этапе. В совокупности выше перечисленные процессы обеспечивают снижение реактогенности аллогенного материала и длительность его хранения. При этом готовые аллогенные трансплантаты могут быть использованы гетеротопически – т.е. в области применения отличной от

донорской. Однако, даже при условии выполнения всех этапов и строгом соблюдении технических требований к подготовке трансплантата, сохраняется риск иммунного ответа в организме реципиента [14].

В оториноларингологию аллогенные трансплантаты биологического происхождения пришли из травматологии и ортопедии, где их успешное применение оправдано зоной имплантации, ее гистологическим строением и типом кровоснабжения. Исходя из своего микроскопического строения трансплантат обладает необходимым клеточным составом для ускорения регенерации костной ткани. Однако, при установке в область четырехугольного хряща, где кровоснабжение преимущественно диффузное, а прорегенераторные клетки располагаются в надхрящнице, аллогенные имплантаты оказывают лишь опорную функцию и, по своей сути, не отличаются от своих синтетических аналогов.

Экспериментальное иследование, проведенное Дайхесом Н.А., Хамидовым А.Г. и соавт., показало, что аллогенный транспланатта деминерализованной кости эффективен и безопасен при реконструкции поврежденной перегородки носа. В данной работе после проведения резекции хрящевой части перегородки носа у кроликов породы «Шиншилла», в область образовавшегося дефекта устанавливали трансплантат деминерализованной лиофилизированной кости. Гистоморфологическую оценку материала проводили через 14 дней, 1,3,6 и 9 месяцев после операции. Авторами отмечено, что полный лизис трансплантата происходил через 3 месяца с момента проведения операции. В области контакта трансплантата с костной частью перегородки носа выявлены трабекулы новообразованной костной ткани, с единичными участками грануляционной ткани, очагами кроветворения и скоплениями клеток остеобластического и макрофагального ряда. 6 месяцев наблюдения показали, что область дефекта представляла собой ретикулофиброзную костную ткань. Авторы пришли к выводу, что имплантат лиофилизированный деминерализованной костной ткани обладает регенеративным потенциалом за счет наличия факторов роста, стимулирующих цепь реакций первичного остеогенеза, как следствие данный материал был

оценен как перспективный и пригодный для устранении дефектов перегородки носа [35].

Дворянчиковым В.В. и соавт. проведено хирургическое лечение 108 пациентов с дефектом перегородки носа. 55 пациентам, составлявшим группу исследования, в зону ППН было предложено устанавливать комбинированный аллогенный трансплантат, состоявший из аллофасции и аллохрящ, обработанных по антигендеактивирующей технологии («Аллоплант»). Зону дефекта перегородки носа с одной стороны закрывали лоскутом слизистой оболочки на решетчатой артерии, с противоположной стороны- за счет сведения краев мобилизованной слизистой оболочки. Между листками слизистой устанавливали предложенный вариант комбинированного аллотрансплантата. В группе сравнения, представленной 53 пациентами, хирургическое лечение проведено только с применением собственных тканей пациента: лоскутов СО и хряща перегородки носа или реберного хряща. Послеоперационную область изолировали от полости носа силиконовыми септальными шинами на 14 дней. В течение 1 года наблюдения отмечено, что 100% положительный результат удавалось достичь во всех группах вне зависимости от типа применяемого трансплантата, при условии интраоперационного возникновения сквозного дефекта, его размера от 5 до 10 мм и округлой формы. В случае изменения формы краев, увеличения размеров интраоперационного дефекта от 10 до 25 мм, положительные результаты определялись в 87,5% в группе исследования, в 85,7% в группе контроля. В исследовании отмечается, что при хирургическом лечении сформированных перфораций через 1 месяц после операции успех выше в сравнении с результатами через 1 год наблюдения, в том числе и в группах, где применяли аллогенный трансплантат. Отрицательные результаты отмечены в случаях хирургического лечения «хронических» перфораций с применением ауто-тканей размерами от 10 до 25 мм. У данной категории пациентов положительные результаты через 1 год исследования достигнуты в 66,7%, в группе исследования эффективность составила 91,3%. В результате, авторами показано, что применение комбинации аллогенных трансплантатов

более эффективно в сравнении с использованием ауто-тканей при пластике ППН [12].

В зарубежных исследованиях наиболее часто встречающимся аллогенным трансплантатом является дермальный матрикс. Lee K.C. и соавт. в своем исследовании проводили оценку эффективности применения данного материала при пластике ППН. Область перфорации закрывали перемещенными лоскутами СО, а между ними устанавливали аллогенный дермальный матрикс. Послеоперационную область шинировали силиконовыми сплинтами сроком до 8 недель. Авторами не уточнен период наблюдения, однако достижение положительных результатов в виде полного закрытия ППН отмечено в 10 случаях из 11. О нежелательных реакциях в исследовании не заявлено [73].

Однако не все исследователи считают необходимым использовать аллогенные материалы в качестве интерпозиционных графтов. Sharma A и соавторы после мобилизации мукоперихондриальных лоскутов СО по краям дефекта и максимального их сближения без фиксации шовным материалом, закрывали область перфорации предварительно размоченным аллогенным дермальным матриксом. Послеоперационную область закрывали силиконовыми септальными шинами до полного восстановления слизистой оболочки или до полного лизиса дермального матрикса. В исследование вошли 13 пациентов, эффективность составила 69%. По мнению авторов, методика наиболее эффективна у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии и вредных привычек [95].

Cavada M.N. и соавторы придерживались аналогичной тактики. Пластика ППН выполнялась с одной стороны перемещенными васкуляризированными лоскутами СО дна и латеральной стенки полости носа, с противоположной стороны область дефекта закрывали свободным лоскутом СО нижней носовой раковины в сочетании с аллогенным трансплантатом на основе коллагена I типа или только аллогенным материалом. Предложенный трансплантат также укладывали поверх перемещенного лоскута и в области донорского участка дна полости носа. Послеоперационную область изолировали силиконовыми септальными шинами. В исследовании приняли

участие 13 пациентов, размер перфорации составлял от 0,3 до 3,5 см. По данным, представленным в исследовании, полной эпителизации слизистой оболочки в области перфорации удалось достичь в течение 90 дней [46].

Исходя из указанного выше, применение аллогенных трансплантатов при пластике ППН позволяет интраоперационно расчитывать на опорную функцию трансплантата, а также стимуляцию фибротического процесса в области дефекта. Что мало отличается от процессов, лежащих в основе восстановления послеоперационной области при пластике перфорации с применением перемещенных лоскутов слизистой оболочки, где в основе приживления трансплантатов и закрытия перфорации лежит процесс образования рубца между листками лоскутов слизистой оболочки. Также нельзя не учитывать период лизиса трансплантата, который может не совпадать со сроками образования рубцовой ткани в области дефекта, что, в свою очередь может сопровождаться образованием повторных перфораций.

1.4 Синтетические трансплантаты

Применение аллогенных трансплантатов при пластическом закрытии ППН стало особенно актуально после публикации данных о возможности закрытия перфораций размеров с применением перемещенных лоскутов СО полости носа. Рядом авторов в своих работах подчеркивалась высокая эффективность данного подхода, однако в позднем послеоперационном периоде была выявлена потенциальная необходимость укрепления костно-хрящевого каркаса в области обширного дефекта ввиду возможной флотации лоскутов слизистой оболочки, как следствие образования реперфорации перегородки носа, и возникновение жалоб пациентов на затруднение носового дыхания в послеоперационном периоде. В данном аспекте применение аутотканей-малоэффективно, ввиду их дефицита. Некоторыми авторами предлагается использование широкой фасции бедра в качестве опорной ткани в области дефекта перегородки носа, однако риск образования реперфорации, а также определенные ограничения, связанные с применением аутотканей, перечисленные выше, сохраняются [14,10].

В качестве альтернативных аутотканям вариантов, были предложены методики комбинированного применения синтетических материалов в сочетании с перемещенными лоскутами слизистой оболочки полости носа. С учетом накопленного мирового опыта, в отношении синтетических материалов в интересах пациентов и минимизации риска нежелательных явлений сформулированы ряд требований, позволяющие применять данные материалы в ринохирургии: безопасность, доступность, биодеградируемость, пористость, возможность адаптировать под конкретную клиническую ситуацию [42].

Подобные требования позволили исключить из перечня потенциально применимых в ринохирургии ряд материалов, например, биоактивное стекло и силикон. Эти материалы были одними из первых синтетических материалов, использованных для закрытия ППН, показавших неудовлетворительные результаты в отдаленном послеоперационном периоде. Например, силикон, не смотря на высокую инертность и минимальную тканевую реакцию, не обладает пористостью, и достаточной ригидностью для реконструкции дефектов, как следствие, не соответствует требованиям, предъявляемым к трансплантатам. Также некоторыми авторами показано, что в отдаленном послеоперационном периоде, силикон обрастает фиброзной капсулой, способствующей бактериальной инфильтрации послеоперационной области [65].

Технологический прогресс, а также опыт успешного применения челюстно-лицевыми хирургами сетчатых конструкций на основе биоинертных металлов, способствовал появлению исследований, направленных на оценку эффективности применения данной категории материалов в пластике ППН.

В работах Deng C. и соавт., Daneshi A. и соавт. в качестве интерпозиционных графтов применяли титановые мембраны. Пластику ППН выполняли наружным доступом, конструкцию формировали исходя из размеров перфорации и устанавливали между васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки. В группу исследования вошли 11 пациентов, состоятельность лоскута отмечена в 100% случаев. О нежелательных реакциях, образовании повторной перфорации в исследованиях не сообщается, контрольные группы не формировались. Период наблюдения составил 12

месяцев. Результаты лечения в отдаленном послеоперационном периоде авторами не представлены, что в сочетании с малыми группами исследования и отсутствием контрольных групп не дают возможность сделать окончательных выводов об эффективности данной технологии в пластике перфорации перегородки носа [49,50].

В литературе имеются данные о недостаточной биоинертности титана. Например, авторами отмечены возможное обнажение участков имплантата через тонкую слизистую оболочку, а также его склонность к коррозии, что удалось установить по результатам гистологического исследования удаленных имплантатов при повторных хирургических вмешательствах. Ввиду плотности материала и необходимости применения исключительно открытого доступа, конструкции на основе титана в настоящее время не используются в пластике перфорации перегородки носа [40,69,100].

Неудовлетворительные результаты исследований, направленных на оценку безопасности и эффективности применения синтетических материалов в пластике ППН, способствовали поиску более пригодных для данной цели материалов. В течение последних 10-ти лет наиболее изучаемым и применяемым материалом, используемым в качестве интерпозиционного графта, при пластическом закрытии дефектов перегородки носа является полидиоксанон (PDS). Данный полимер хорошо себя зарекомендовал в разных областях хирургии в качестве основы рассасывающегося шовного материала, а имплантаты на основе PDS соответствуют всем современным требованиям, предъявляемым к имплантатам: биодеградируемый, безопасный, доступный, моделируемый, пористый.

Epprecht L. И соавт., в своей работе использовали PDS, обернутый височной фасцией, СО от костно-хрящевого остова по краям перфорации, имплантат устанавливали в область дефекта под слизистую. Края полимерной пластины фиксировали к остаткам четырехугольного хряща швами. Послеоперационную область закрывали силиконовыми септальными шинами. Устранение больших дефектов выполнялось открытым способом для более точной установки имплантата. Средний размер перфорации составил 13,5 мм.

Группа исследования включала 20 пациентов, период наблюдения составил 24 месяца. В результате, в 1 случае отмечено образование реперфорации ввиду присоединения вторичной инфекции. У 1 пациента период биодеградация полидиоксаноновой пластины оказался значительно меньше срока эпителизации области перфорации, что в отдаленном послеоперационном периоде стало причиной повторного образования дефекта. Таким образом, эффективность предложенного метода пластики перфорации перегородки носа составила 90% [51].

Аналогичный подход представлен в работе Flavill E. и Gilmore J.E. Закрытие перфорации выполнялось открытым способом для более удобного доступа к области дефекта. Авторы предложили свой вариант сэндвич-графта, где с одной стороны пластины PDS устанавливалась поверхностная височная фасция, а с другой- глубокая височная фасция. Слои графта фиксировались между собой швами, после чего трансплантат устанавливали в область дефекта. Формирование перемещенных лоскутов СО не выполнялось, таким образом послеоперационная область заживала первичным натяжением. Группа исследования составила 8 пациентов, единственный критерий исключения-курение. В работе отмечено отсутствие образования повторных перфораций в период наблюдения от 4,5 до 17 месяцев. Интерес представляет период шинирования перегородки носа. В рамках исследования установка силиконовых септальных шин осуществлялась в течение 12-17 недель. При этом у одного пациента отмечено полное заживление лишь с одной стороны-области установки поверхностной фасции, с обнажением пластины PDS. Данный исход устранен после удаления пластины PDS, закрытия обнаженной области аллогенным внеклеточным матрасом и продления шинирования на 3 недели. Группа сравнения авторами не формировалась, однако в 1 случае имплантат был видоизменен путем замещения поверхностной фасции на аллогенный дермальный матрикс. Через 2 месяца после операции аллогенный дермальный матрикс лизировался, обнажив пластину PDS. Последующий период наблюдения в течение 7 месяцев показал формирование щелевидной «немой» перфорации. Таким образом, ретроспективная оценка 9 случаев

показала 100% эффективность применения сэндвич-графтов на основе поверхностной височной фасции и пластины PDS без применения перемещенных лоскутов СО, в двух случаях с обнажением полидиоксаноновой пластины. Малочисленные группы исследования, а также противоречивые результаты применения аллогенных трансплантатов и эффективное заживление послеоперационной области вторичным натяжением только за счет височной фасции после удаления PDS, не дают возможности провести окончательную оценку эффективности данного подхода, формулируя новые вопросы и потребность в дальнейшем изучении проблемы [55].

В исследовании, проведенном Morse J. и соавт., применяли комплексный подход при закрытии ППН. Авторы предложили использовать пластину PDS в качестве основы интерпозиционного графта в сочетании с височной фасцией и васкуляризированными лоскутами СО полости носа. Группа исследования включала 17 пациентов. Период наблюдения составил 6 месяцев. Авторы отмечают, что закрытие ППН удавалось достичь в 100% случаев. Положительные результатов отмечены даже у пациентов с сопутствующей ревматологической патологией [80].

Rossi Meyer M.K и соавт., прибегли к аналогичному способу закрытия перфорации перегородки носа. Авторами использовалась пластина PDS в сочетании с височной фасцией. После установки интерпозиционного графта, область дефекта закрывали васкуляризированными перемещенными лоскутами СО. Группа исследования составила 31 человек, период наблюдения 11,5 месяцев. После удаления силиконовых септальных шин, приживление трансплантатов отмечено в 90% случаев [88].

Опубликованные авторами результаты показывают, что применение васкуляризированных лоскутов в сочетании с PDS и височной фасцией, может быть рассмотрено как эффективный способ закрытия ППН. Однако, представленные в литературе работы, направленные на оценку эффективности пластического закрытия перфорации только методом перемещенных лоскутов или лоскутов в сочетании с височной фасцией, отражают аналогичные результаты или выше.

По данным Kim S.W. И соавт., Moon I.J. И соавт., эффективность применения PDS статистически не доказана, а успешность закрытия ППН при применении данных материалов определяется типом перемещенного лоскута СО, закрывающего область дефекта [79,67].

Таким образом, учитывая достижения результатов схожих с более простыми и проверенными способами, в сочетании со стоимостью современных синтетических материалов, необходимость их применения в качестве интерпозиционных графтов по-прежнему вызывает сомнения.

1.5 Тканеинженерные и биокомпозитные конструкции

В последние годы среди врачей-оториноларингологов наблюдается повышенные интерес к практическому применению технологий регенеративной медицины и тканевой инженерии. Применение этих принципов и подходов в пластике ППН за счет инициации репаративных процессов в области дефекта направлено на упрощение хирургического этапа, ускорение заживления послеоперационной области и сокращению периода реабилитации пациента [81].

Запуск репаративной регенерации возможен при условии соблюдения следующих условий: сохранение клеток, за счет которых будет осуществляться процесс восстановления в области повреждения, или необходимость их трансплантации. Исходя из этого, в регенеративной медицине выделяют две основных тактики [43]:

- Заместительная
- Стимуляторная

Заместительная регенерация- стимуляция восстановления клетки или ткани за счет трансплантации столовых клеток или их ассоциатов с соматическими клетками. В ее основе лежит необходимость добиться самостоятельной миграции клетки и колонизации ею области повреждения, либо- искусственно ее перенести из здоровых участков.

Для самостоятельной миграции и колонизации области дефекта клетками действия врача направлены на насыщение области повреждения хемоаттрактантами, активирующим этот процесс, и создание благоприятных условия для дальнейшего деления клетки за счет использования:

- биологических покрытий
- девитализированных или децеллюляризованных тканей человека.

Стимуляторная регенерация- восстановление целостности и функции тканей и органов за счет активации деления резидентной прогенеторной клетки путем введения в область поражения факторов роста или биоактивных молекул в окружающие ткани, или трансплантации биокомпозитных конструкций, включающих и биоактивные молекулы, и биодеградируемый носитель, являющийся основой конструкции Такой подход подразумевает использование в области повреждения аутологичных депо клеток, содержащих юные низко дифференцированные клетки, например мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, зрелые специализированные клетки из тех же тканей, но из других областей. Для упрощения реализации данной тактики предложено применять технологии тканевой инженерии.

Тканевая инженерия- относительно молодое направление регенеративной медицины. Впервые определенная R.Langer и P.Vacanti в 1993 году, объединяющая принципы регенерации тканей и инженерии для разработки биологических заменителей, способных восстановить, поддержать или улучшить функцию тканей [72]. Концептуально предложенные стратегии регенерации тканей способны решить проблемы отторжения трансплантатов, компенсировать недостающие ткани, упростить хирургический этап лечения пациентов, запуская процесс естественной регенерации за счет установки в область повреждения тканеинженерных конструкций (ТИК), что делает изучение таких подходов в пластике ППН актуальным [3].

В настоящее время к тканеинженерным конструкциям сформулированы ряд требований- правил [38]:

- наличие скаффолда- основы конструкции,
- сигнальных факторов, стимулирующих регенеративный процесс,

• наличие в составе тканеинженерной конструкции прогенераторных клеток, из которых в дальнейшем будет сформирована ткань.

Эффективность применения ТИК при регенерации тканей зависит от тщательного выбора ее компонентов. Первым, и во многом определяющим успешность в реконструкции тканей, становится выбор скаффолда- матрицы или основы будущей биоинженерной конструкции (БИК). Он обеспечивает прикрепление прогенераторных клеток, их рост и формирование необходимой ткани.

Выбор материала для скаффолда остается наиболее дискутабельным вопросом среди исследователей. В качестве матрицы могут быть использован синтетические биодеградируемые материалы и биополимерные материалы. Последние, по данным некоторых авторов, в наибольшей степени удовлетворяют основным требованиям, предъявляемым к матрицам в составе ТИК: биосовместимость изделия и продуктов его деструкции, наличие биостимулирующих свойств, возможность регулировать время биодеградация, способность к неоваскуляризации и неоиннервации, выполнение функции каркаса и питательной среды для клеточных компонентов ТИК, наличие адгезивных свойств к клеточным культурам и стимулирование их пролиферации, возможность стерилизации без изменения свойств конечного продукта [4,31,1,27].

В настоящее время в литературе не так много исследований, описывающих биотехнологический подход к устранению дефектов перегородки носа. Яркий пример пластики перфорации с применением технологий тканевой инженерии- работа G.K.Sandor и соавт. В рамках исследования 2 пациентам с ППН в область дефекта были установлены ТИК, где скаффолдом являлся биоразлагаемый полиэфир- поликапролактона и трикальцийфосфата. В качестве прогенераторной клетки использовали мультипотентную стволовую клетку, которую после предварительного культивирования, высаживали на матрицу. Сформированный таким образом трансплантат устанавливали в область дефекта, после чего укрывали перемещенными лоскутами СО. Послеоперационную область закрывали силиконовыми септальными шинами.

Период наблюдение составил 28 месяцев. В одном случае перфорация не рецидивировала в течение всего периода наблюдения, в другом- через 12 месяцев ТИК была удалена пациентом во время не аккуратного самостоятельного туалета полости носа [92].

H.Wang и соавт. предложили использовать биоконструкции на основе коллагена I типа в комбинации с мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из пуповины. В рамках исследования хирургическое лечение проведено 7 пациентам. В 100% случаев достигнуто полное закрытие перфорации [99].

Небольшое количество работ по данной тематике показывает, что развитие и применение технологий тканевой инженерии в рамках заместительный стратегии регенеративной медицины в практической оториноларингологи нам предстоит увидеть в недалеком будущем. В свою очередь стимулирующая тактика в настоящее время более распространена и уже активно применяется в мировой практике.

1.6 Применение стимуляторов регенеративного процесса в восстановлении структур полости носа.

Стимулирующая стратегия регенерации реализуется за счет факторов роста человека. Источником их получения могут быть культивированные прогенеторные клетки человека, тромбоциты или бактериальные клетки с измененным геномом (рекомбинантные факторы роста). Выбор среди них, как правило, обусловлен материально-техническим оснащением лечебного учреждения, а также наличием квалифицированных специалистов. По данным литературы к наиболее применяемым стимуляторам регенерации относятся богатая тромбоцитами плазма и ее производные и стромально-васкулярная фракция.

SVF, или стромально-васкулярная фракция- гетерогенная популяция клеток, выделенных из жировой ткани путем ферментативный диссоциации и цетрифугирования. Содержит в своем составе множество различных клеток, в

том мезенхимальные стволовые клетки, секретирующие факторы роста человека, что обеспечивает их более длительный регенеративный эффект [25]

Свистушкиным В.М., Тимашевой П.С., Лобачевой В.В. и соавт., проведено экспериментальное исследование на животной модели, направленное на оценку эффективности применения биоконструкции на основе коллагена в сочетании со стромально- васкулярной фракцией, при устранении дефекта перегородки носа, восстановлении хряща и слизистой оболочки перегородки носа. По данным проведенного исследования, предложенная биоконструкция способствует закрытию острой (интраоперационной) перфорации перегородки носа у животных через 3 месяца после имплантации. [29]. Однако, не смотря на высокий потенциал предложенной методики лечения, SVF обладает рядом недостатков, значительно ограничивающих ее активное клиническое применение, в том числе при образовании острых интраоперационных дефектов перегородки носа. В частности, весьма затруднительный и относительно дорогостоящий способ получения материала: забор жировой ткани пациента, ферментация, фильтрация, центрифугирование.

Одним из наиболее распространенных примеров применения стимулирующей стратегии регенеративной медицины является использование богатой тромбоцитами плазмы, или ее лизата, который сочетает в себе биостимулирующие свойства и минимальную иммуногенность, за счет содержания целого набора факторов роста: «PDGF» – тромбоцитарный фактор роста, обладающий митогенной и ангиогенной активностью, а также регулирующий деятельность других факторов роста (митогенный эффект приводит к образованию большого количества клеток, участвующих в заживлении, а ангиогенный способствует построению новых капилляров); «TGF» – трансформирующий фактор роста (α и β); «VEGF» – фактор роста эндотелия сосудов; фактор роста эпителия «EGF» и адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин, витронектин). Они воздействуют на рецепторы клеточных мембран стромальных стволовых клеток с высокой степенью аффинности, вызывая их пролиферацию. Этот метод, активно изучаемый в

последнее десятилетие, демонстрирует высокий потенциал в ускорении восстановления структур полости носа [9].

По данным литературы, использование богатой тромбоцитами плазмы мало изучено в лечении пациентов с перфорацией перегородки носа. Данный вариант стимулятора регенеративного процесса с успехом применяется с 1968 года в кардиохирургии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии, офтальмологии и хирургии [8,39,13].

Работа Hanci D. И соавт.- одна из немногих, где предложено использовать богатую тромбоцитами плазму в сочетании с установкой в область перфорации перегородки носа трансплантата широкой фасции бедра. Данную биоконструкцию размещали между перемещенными лоскутами слизистой оболочки. В исследовании приняли участие 25 пациентов с средним размером перфорации 17 мм на 18 мм. Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев. Ретроспективная оценка результатов показала эффективность предложенной методики на уровне 92% (23 из 25). По мнению авторов, в 2 случаях не удалось добиться положительного эффекта ввиду зависимости пациентов от курения табака [60].

В исследовании Н.В. Боровкой, И.А. Филатовой и соавт. биокомпозитные конструкции на основе коллагена I типа и ЛБТП использовались в лечении пациентов с эрозией роговицы или посттравматическим рубцеванием тканей век. Данный подход позволил добиться уменьшения жалоб на боль, светобоязнь, слезотечение, уменьшить воспаление на 3 сутки, добиться полной эпителизации эрозии роговицы на 14 сутки. В случаях лечения посттравматического рубцевания век, применение лизата богатой тромбоцитами плазмы позволило добиться улучшения косметического и функционального состояния в сравнении с группой контроля, где применялись общепринятые методики [7].

Однако, не смотря на доказанную эффективность применения стимуляторов регенеративного процесса в различных хирургических дисциплинах [92], в настоящее время исследователями еще не определена истинная точка приложения стимуляторов, в частности богатой тромбоцитами

плазмы и ее производных в пластике перфорации перегородки носа, что делает исследования в данном направлении весьма актуальными и перспективными [61,76].

Регенерация слизистой оболочки полости носа донорского участка после проведения реконструктивных операций, требующих формирования перемещенных васкуляризированных лоскутов- одно из таких возможных направлений. При пластическом закрытии дефектов перегородки носа средних и больших размеров, требуется большой объем донорской слизистой оболочки, перемещение которой подразумевает оголение большой площади костных стенок полости носа. В дальнейшем донорский участок заживает путем вторичного натяжения, что сопряжено с длительным восстановление, продолжительным воспалительным процессом, образованием корок в носу, образование грубых рубцов и спаек [66,98]. Следствием столь насыщенного послеоперационного периода является повышение риска образования повторной перфорации перегородки носа, за счет персистирующих воспалительных цитокинов IL-6, TNF-a, подавляющих пролиферация клеток и стимулирующих апоптоз, риска вторичного инфицирования ввиду продолжительного сохранения корок, нарушения мукоцилиарного клиренса и застоя слизи. В свою очередь, фиброз и образование рубцовой ткани приводят к нарушению архитектуры слизистой оболочки, как следствие, развитие затрудненного носового дыхания и нарушением адекватной эвакуации отделяемого из полости носа [74,101].

Введение увлажняющей и ирригационной терапии, в свое время, позволило снизить частоту развития инфекционно-воспалительных осложнений и повысить эффективность операции на перегородке носа, а также сократить период восстановления слизистой оболочки до 40% [75,86]. Однако, не смотря на активное применения в раннем послеоперационном периоде изотонических растворов, топических антисептических средств и увлажняющих мазей, по данным разных авторов, период восстановления слизистой оболочки полости носа после пластического закрытия перфорации перегородки носа составляет от 8 до 16 недель [45]. Столь длительный этап восстановления значительно

снижает качество жизни пациента, нивелируя успехи хирургического этапа лечения.

Немногие исследователи, в настоящее время, уделяют внимание вопросам упрощения и сокращения послеоперационного периода. По данным литературы, существует несколько современных экспериментальных работах на животной модели, оценивающих эффективность восстановления слизистой оболочки полости носа за счет применения комбинации богатой тромбоцитами плазмы (PRP) и коллагена I типа. По данным литературы, полное заживление дефектов достигалось за 14–21 день при совместном применении этих компонентов, что на 30–50% быстрее естественной регенерации. Частичное восстановление наблюдалось уже через 7–10 дней после начала терапии. Ключевой механизм ускорения регенерации связан с синергией факторов роста PRP (PDGF, VEGF, TGF-β), стимулирующих ангиогенез и пролиферацию эпителиальных клеток, а также структурной поддержкой коллагеновой матрицы, которая предотвращает рубцевание и обеспечивает миграцию клеток в зону дефекта [154,102]. Клинические данные подтверждают, что метод эффективен даже при дефектах до 2 см, однако требует повторных аппликаций для поддержания концентрации биоактивных веществ.

***

Таким образом, несмотря на многообразие хирургических методик и применение различных материалов в пластике ППН, эффективность их остается в диапазоне 70-92%. При этом, многие авторы отмечают, что применение трансплантатов статистически не подтверждает их преобладающую эффективность над общепризнанными методиками пластики перфорации с применением перемещенных васкуляризированных лоскутов слизистой оболочки. Применение регенеративных технологий, концептуально, способно изменить современное представление специалистов о трудности пластического закрытия дефектов перегородки носа, однако на данном этапе развития науки и технологий еще не представлен универсальный вариант биокомпозитных и тканеинженерных конструкций для имплантации в область

ППН, что делает актуальной проблему пластики ППН с использованием регенеративных технологий, а также создает потребность в поиске новых вариантов использования активаторов регенеративного процесса в области дефекта перегородки носа, проведения оценки эффективности их применения в лечении пациентов с ППН.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Диссертационное исследование выполнено в ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» ДЗМ с 2021 года по 2025 год.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Диагноз: перфорация перегородки носа
- 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 на основе аллогенной деминерализованной кости, пропитанной лизатом богатой тромбоцитами плазмы, для закрытия перфорации перегородки носа
- 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

С учетом выше изложенных критериев, в исследование включено 116 пациентов, 6 из которых были исключены на различных этапах: у 2 пациентов в рамках догоспитального исследования выявлены высокие показатели p,c-anca, 3 пациентами были проигнорированы рекомендации по уходу за полостью носа в рамках консервативного этапа лечения, 1 пациент отказался от участия в исследовании. Итого в исследование было включено 110 пациентов в возрасте от 19 до 60 лет. Мужчин - n=62, женщин- n=48.

2.2 Схема исследования

Исследование выполнено в формате проспективного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) с четырьмя параллельными группами, сформированными исходя из предложенного способа лечения. Распределение пациентов по группам осуществлялось методом стратифицированной случайной выборки с использованием программного обеспечения Randomizer.org. Стратификация проведена по площади перфорации.

Расчет площади перфорации (S) проводили по формуле $S=\pi ab$, где a— 1/2 размера высоты, b — 1/2 размера длины, π —число «Пи», равное 3,14. Диаметр перфорации до 5 мм (S перфорации < 19,625 мм2)- малые перфорации, диаметр перфорации от 5 мм до 20 мм (19,625 мм2 < S перфорации < 176,625 мм2) - средние перфорации, диаметр перфорации более 20 мм (S перфорации > 176,625 мм2)- большие перфорации. В зависимости от применяемого в процессе операции материала, пациенты были разделены на 4 группы:

группа I (n=35) - пациенты, хирургическое лечение которых проводились только методом пластического закрытия перфорации перегородки носа перемещенными васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки полости носа.

группа II (n=20) - пациенты, хирургическое лечение которых осуществлялось методом пластического закрытия перфорации перегородки

носа перемещенными васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки полости носа с применением биокомпозитной конструкции на основе аллогенного трансплантата деминерализованной кости, пропитанной лизатом богатой тромбоцитами плазмы.

группа III (n=35) - пациенты, хирургическое лечение которых проводилось методом пластического закрытия перфорации перегородки носа перемещенными васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки полости носа с применением биокомпозитной конструкции на основе коллагена I типа, пропитанного лизатом богатой тромбоцитами плазмы.

группа IV (n=20)- пациенты, хирургическое лечение которых проводилось методом пластического закрытия перфорации перегородки носа перемещенными васкуляризированными лоскутами слизистой оболочки полости носа с применением коллагена 1 типа (рисунок 1).

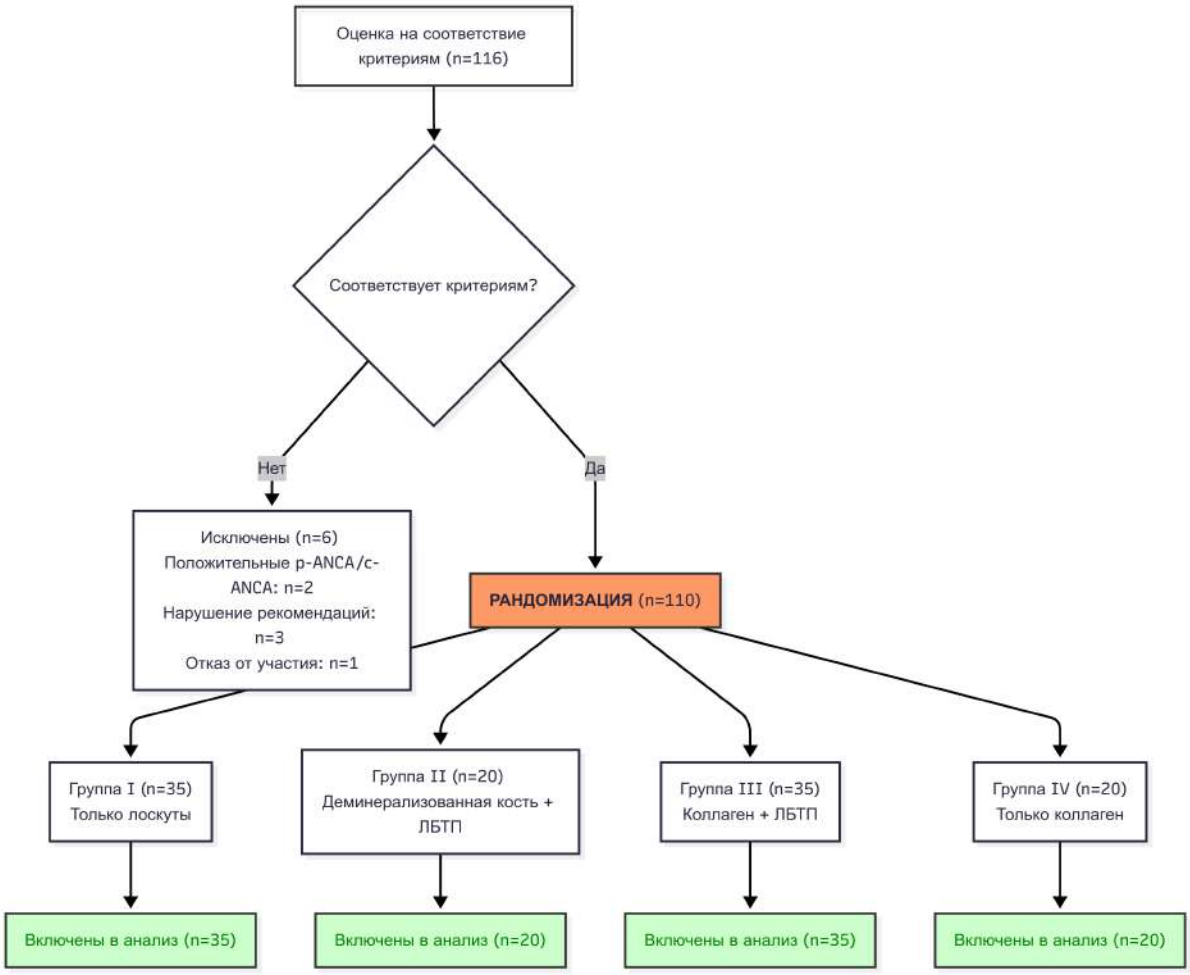


Рисунок 1- схема исследования

2.3 Методы обследования пациентов

Обследование пациентов проводилось в соответствии с общими стандартами подготовки пациента к плановому оперативному вмешательству в соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации №931н от 15.11.2012, учитывая особенности ринохирургических вмешательств.

1. Клинико- анамнестическое обследование:

• Сбор жалоб и анамнез

- Фиксация симптомов (затруднение носового дыхания, образования корок, носовые кровотечения и др.)

- Выяснение возможных причин развития перфорации перегородки носа(перенесенные ринохирургические вмешателства, травмы носа и др.)

- Применение интраназальных деконгестантов и топических стероидов

- Наличие сопутствующей соматической патологии

• Оценка эффективности лечения проведенного ранее

- Анализ данных о проведенном ранее консервативном лечении (медикоментозное лечение, шинирование перегородки носа)

• Анкетирование пациентов по шкале SNOT-22

- Перед операцией, с 1 по 10 неделю после операции

- Цель- клиническая оценка жалоб пациента на разных этапах лечения

• Анкетирование пациентов по шкале оценки нейрогенных нарушений после ринохирургических вмешательств (ШОН-РХ).

- После проведенного хирургического лечения, с 1 по 10 неделю.

- Цель- оценить наличие и продолжительность жалоб на онемение и парестезии в области переднего отдела твердого неба и зубов 1-3 со стороны забора лоскута.

2. Инструментальная диагностика

• Эндоскопическое исследование полости носа

- Оборудование: ригидный эндоскоп KARL STORZ 00,300 (Германия). Система архивации KARL STORZ AIDA

- Цели: визуальная локализация и размеры дефекта, оценка состояния слизистой оболочки (атрофия, воспаление), сохранение графических материалов исследования.

• Компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ ППН) (General Electric, США)

• Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) (General Electric, США)

• Электрокардиограмма (ЭКГ)

3. Лабораторные исследования

• Общий анализ крови

• Биохимический анализ крови

• Коагулограмм

• Скрининг на маркеры инфекционных заболеваний

• ВИЧ (ИФА, определение антител к HIV-1,2)

• Сифилис (ИФА антител к Treponema pallidum)

• Гепатиты B,C (HBsAg, Anti-HCV)

• Общий анализ мочи

- Цель- оценка риска интра- и послеоперационных осложнений

4. Иммунологическое исследование:

• Анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (P-ANCA/C-ANCA)

- Цель- исключение системных васкулитов

5. Биопсия слизистой оболочки краев перфорации перегородки носа

- Цель- исключить системные васкулиты

6. Бактериологическое исследование отделяемого полости носа

- Цель- исключить влияние инфекционных агентов на результат хирургического лечения

- Выполнялось перед первым этапом лечения (шинирование перегородки носа) и через 3 недели после второго этапа (пластическое

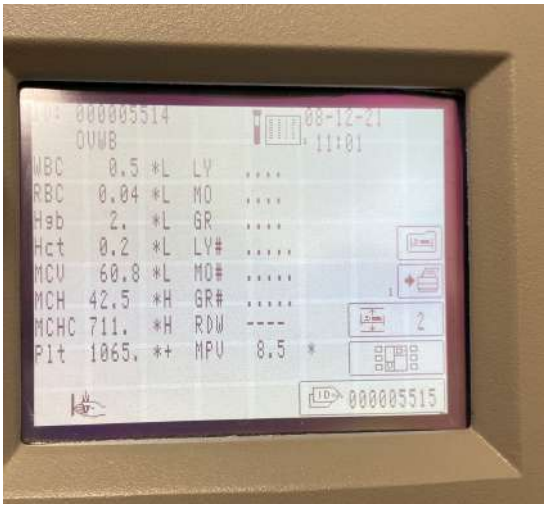


Рисунок 2- лабораторная оценка содержания тромбоцитов в крови

закрытия перфорации перегородки носа) при удалении силиконовых септальных шин.

2.4 Методы хирургического лечения

Всем пациентам проведена двух этапное хирургическое лечение, где на первом этапе проводилась шинирование перегородки носа. Через 7 дней пациентов госпитализировали для проведения второго этапа. Силиконовые септильные шины удаляли в операционной и утилизировали, далее проводили пластическое закрытие перфорации перегородки носа с применением перемещенных лоскутов слизистой оболочки. Выбор способа формирования



Рисунок 3- микроскопическая оценка содержания факторов роста в тромбоците

лоскута осуществлялся, исходя из площади дефекта. При закрытии малых перфораций применялась методика встречных лоскутов с двух сторон (n=14). Средние и большие дефекты закрывали комбинированной методикой: лоскут слизистой оболочки костного отдела перегородки носа и дна полости носа на решетчатой артерии в сочетании с отворотом краев перфорации (n=96).

В зависимости от группы исследования, во время операций применяли аллогенные материалы, и/или в составе биокомпозитных конструкций с лизатом богатой тромбоцитами плазмы.

группа I (n=35) - микрохирургический инструментарий для проведения ринохирургических операций

группа II (n=20) - микрохирургический инструментарий для проведения ринохирургических операций, а также биокомпозитная конструкция на основе аллогенного трансплантата деминерализованной кости (Россия), пропитанной лизатом богатой тромбоцитами плазмы.

группа III (n=35) - микрохирургический инструментарий для проведения ринохирургических операций, а также биокомпозитная конструкция на основе коллагена I типа (Россия, РУ № ФСР 2009/06370 от 8 декабря 2014), пропитанного лизатом богатой тромбоцитами плазмы.

группа IV (n=20)- микрохирургический инструментарий для проведения ринохирургических операций, а также биокомпозитная конструкция на основе коллагена I типа (Россия, РУ № ФСР 2009/06370 от 8 декабря 2014)

Лизат богатой тромбоцитами плазмы получали из собственной крови пациентов. За 7-14 дней до запланированной даты проведения хирургического лечения осуществляли забор 10 мл крови в стерильную пробирку ЭДТА. Собранный материал доставляли в лабораторию отделения Биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского». Доставленный материал подвергался лабораторной оценке содержания тромбоцитов в крови (BECKMAN COULTER AC T diff 2, США) (Рисунок 2), а также микроскопической оценке содержания факторов роста в тромбоците (Микроскоп NIKON ECLIPSE 80i, Япония) (Рисунок 3).



Рисунок 4- насыщение трансплантата аллогенной деминерализованной кости ЛБТП

Далее Материал подвергали двухэтапному центрифугированию (BECKMAN COULTER, Allegra X-I5R Centrifuge, США). Первым этапом проводили центрифугирование в течение 5 минут с ускорением 300 g, далее осуществляли отбор всю супернатантной плазмы с тромбоцитами в отдельную стерильную пробирку. Вторым этапом отобранную плазму центрифугировали 17 минут с ускорением 700 g с целью осаждения тромбоцитов. Третьим этапом в стерильных условиях из пробирки отбирали надосадочную жидкость, бедную тромбоцитами, затем ресуспендировали осадок тромбоцитов в оставшемся объеме плазмы. Полученный материал подвергали заморозке до - 70 градусов

Цельсия, хранение осуществляли в условиях лаборатории. В день операции лизат размораживали и доставляли в операционную.

2.5 Подготовка и применение биокомпозитных конструкций

В качестве основы для развития регенерата и биологического носителя ростостимулирующих факторов использовали деминерализованную биологическую повязку на основе коллагена I типа человека (Россия, РУ № ФСР 2009/06370 от 8 декабря 2014) и аллогенный трансплантат на основе деминерализованной компактной костной ткани.

Деминерализованная кость и биологическая повязка на основе коллагена I типа человека разработаны и изготовлены отделением Биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского» ДЗМ. Материал передавали в ГБУЗ «НИКИО имени Л.И. Свержевского» ДЗМ в рамках договора о научно- практическом сотрудничестве.

Деминерализованный аллогенный трансплантат на основе компактной костной ткани представляет собой стерильную лиофилизированную пластину толщиной 1-1,2 мм. Трансплантат был изготовлен путем последовательного осуществления депротеинизации, делипидизации, деминерализации и лиофилизации фрагмента компактной костной ткани, эксплуатированной от донора (человека) посмертно и прошедшего обследование, карантинизацию, подтверждающие их безопасность. В условиях операционной трансплантат деминерализованной кости насыщали лизатом богатой тромбоцитами плазмы в течение 30 минут для формирования биокомпозитной конструкции. Признаком насыщения являлось изменение цвета трансплантата со стандартного белого на желтый, а также приобретение биоконструкцией дополнительных физических свойств: гибкость, пластичность. На завершающем этапе подготовки трансплантата выполняли его коррекцию в соответствии с размерами костно-хрящевого дефекта, далее по краям при помощи скальпеля формировали пазы - насечки для удобства установки. Подготовленную биоконструкцию размещали в область костно-хрящевых границ перфорации перегородки носа таким

образом, чтобы остатки скелета перегородки носа размещались в сформированных пазах трансплантата (рисунок 4).

Биологическая повязка на основе коллагена I типа человека представляет собой стерильное лиофилизированное медицинское изделие толщиной 100-120 мкм, имеющее сетчатую структуру из волокон коллагена. В свою очередь, коллаген был выделен методом кислотной экстракции из сухожилий, эксплуатированных от донора (человека) посмертно и прошедших обследование, карантинизацию, подтверждающие их безопасность. В условиях операционной биологическую повязку на основе коллагена I типа насыщали лизатом богатой тромбоцитами плазмы из расчета 1 мл лизата на 1 см2 повязки. Признаком насыщения являлось изменение цвета трансплантата со стандартного белого на желтый, а также приобретение биоконструкцией дополнительных физических свойств: пластичность (рисунок 5).



Рисунок 5- деминерализованная биологическая повязка на основе коллагена I типа

На заключительном этапе операции, после закрытия дефекта перегородки носа васкуляризированным лоскутом слизистой оболочки, поверх лоскута на перегородке носа, а также в область обнаженного донорского участка укладывали подготовленную биокомпозитную конструкцию так, чтобы костные стенки были закрыты на всем протяжении, а также заправляли под сохраненные участки слизистой оболочки полости носа (рисунок 6).

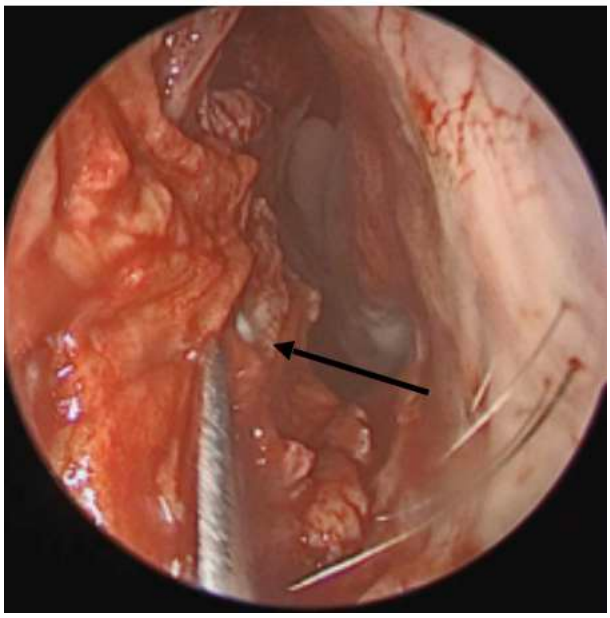


Рисунок 6- стрелкой указана область размещения БИК поверх перемещенного лоскута и в донорском участке.

2.6 Оценка регенерации донорского участка слизистой оболочки

Для проведения оценки восстановления слизистой оболочки донорского участка из группы I и группы III из 96 пациентов, прооперированных комбинированным методом: лоскут слизистой оболочки костной части перегородки носа и дна полости носа на решетчатой артерии в сочетании с отворотом краев перфорации, были отобраны 40 пациентов. Для обеспечения репрезентативности выборки и минимизации потенциальной систематической ошибки формирование группы для анализа регенерации донорского участка проводилось методом простой случайной выборки с использованием генератора случайных чисел (платформа www.randomizer.org).

Далее отобранные пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы в зависимости от использования/ не использования БИК (рисунок 7):

- Группа А (n=20): контрольная, заживление донорского участка проходило вторичным натяжением
- Группа Б (n=20): опытная, в область донорского участка слизистой оболочки устанавливали биокомпозитную конструкцию с ЛБТП

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось ежедневная ирригационная и увлажняющая терапия по стандартной методике.

Скорость и качество регенерации донорского участка слизистой оболочки оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в период с 1 по 10 неделю после операции по следующим критериям:

- Покрытие эпителием (0-2 балла)
- Геморрагическое отделяемое (0-2 балла)
- Наличие корок (0-2 балла)
- Локальное воспаление (0-2 балла)

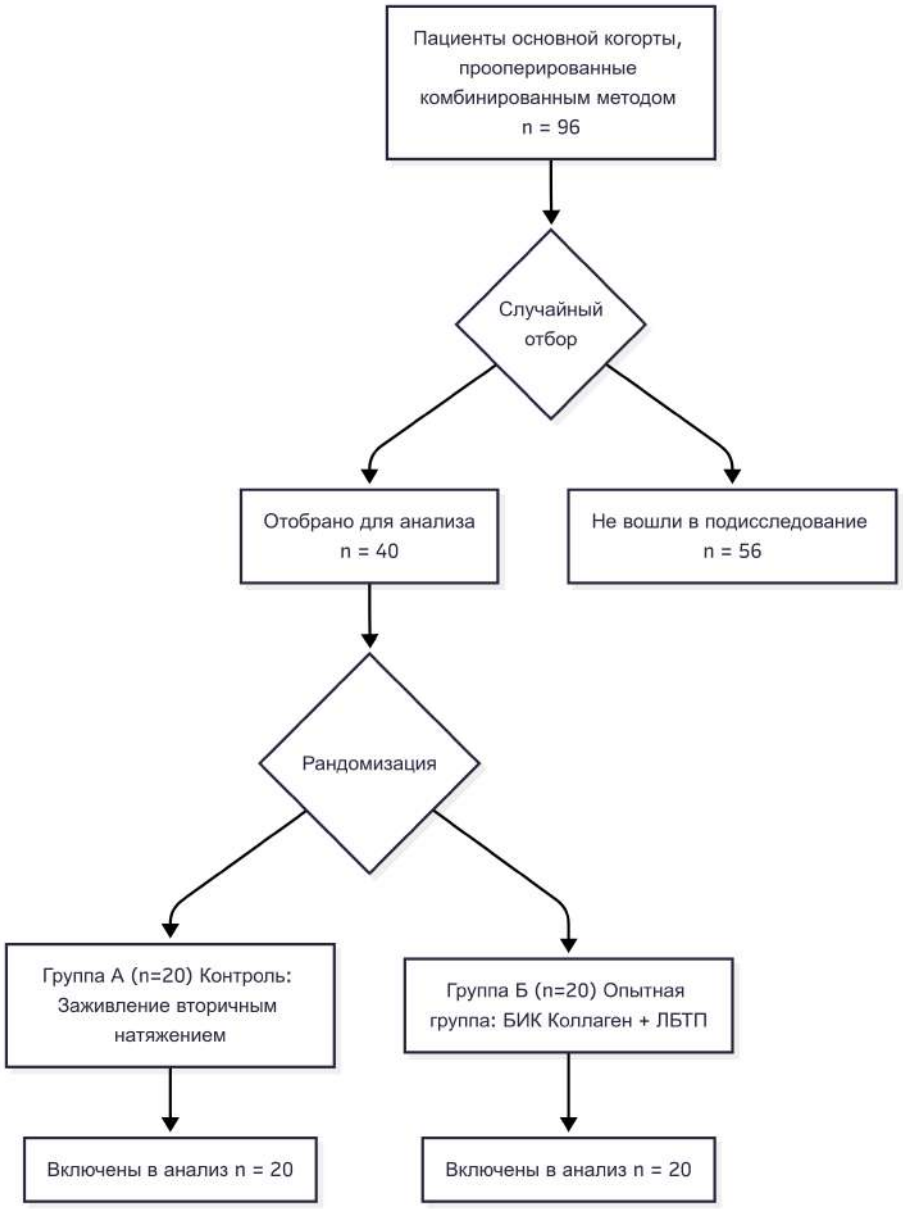


Рисунок 7- схема формирования групп для анализа регенерации слизистой оболочки донорского участка

• Интеграция с окружающими тканями (0-2 балла)

Интерпретацию баллов осуществляли следующим образом:

• Неудовлетворительное восстановление - 8-10 баллов

• Удовлетворительное восстановление - 4-7 баллов

• Хорошее восстановление - 0-3 балла

Оценка результатов восстановления донорского участка по ВАШ осуществлялась специалистом, не участвовавшим в лечении пациентов, а также не осведомленным о принадлежности пациентов к группам.

Проводилось анкетирование пациентов по шкале SNOT-22 до операции, а также в период с 1 по 10 неделю после проведенного хирургического лечения. Результаты опроса по шкале SNOT-22 сопоставляли с результатами ВАШ.

Перед операцией, а также в период с 1 по 10 неделю проводили цитологическое исследование области донорского участка слизистой оболочки полости носа.

Период наблюдения в послеоперационном периоде составил 24 месяца.

2.7 Оценка нейрогенных нарушений

Для оценки динамики разрешения послеоперационной нейропатии ветвей тройничного нерва было отобрано 20 пациентов, перенесших пластику перфорации перегородки носа с забором слизисто-надкостничного лоскута со дна полости носа. Для объективного анализа динамики нейрогенных нарушений была сформирована отдельная репрезентативная когорта. Из общего числа пациентов, перенесших забор слизисто-надкостничного лоскута со дна полости носа (n=96), методом простой случайной выборки было отобрано 20 человек. Далее пациенты были рандомизированы на две группы (рисунок 8):

• Группа 1 (контрольная, n=10): контрольная, заживление донорского участка проходило вторичным натяжением.

• Группа 2 (основная, n=10): в область донорского участка слизистой оболочки устанавливали биокомпозитную конструкцию с ЛБТП

Для объективизации жалоб пациентам обеих групп еженедельно в течение 10 недель предлагалось заполнять опросник- шкала оценки нейрогенных нарушений после ринохирургических вмешательств (ШОН-РХ), включающий:

• Индекс онемения (ИО) по оригинальной шкале от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие онемения, 10 — максимально выраженное онемение.

• Оценку влияния на качество жизни (ВКЖ) по трем параметрам: прием пищи (еда), речь, гигиена полости рта.

• Оценку качества ощущений: наличие покалывания, жжения, боли, чувства искажения в зоне иннервации.

Первичными конечными точками исследования были определены:

• Время до полного разрешения онемения (первая неделя со стабильным ИО=0).

• Суммарная нагрузка онемением, рассчитанная как площадь под кривой (AUC) для графика «Интенсивность онемения (ИО) — Время (недели)» для каждого пациента.

Вторичными конечными точками были:

• Интенсивность онемения (ИО) и показатель ВКЖ на 2-й неделе наблюдения.

• Доля пациентов с полным отсутствием онемения (ИО=0) к 4-й неделе.

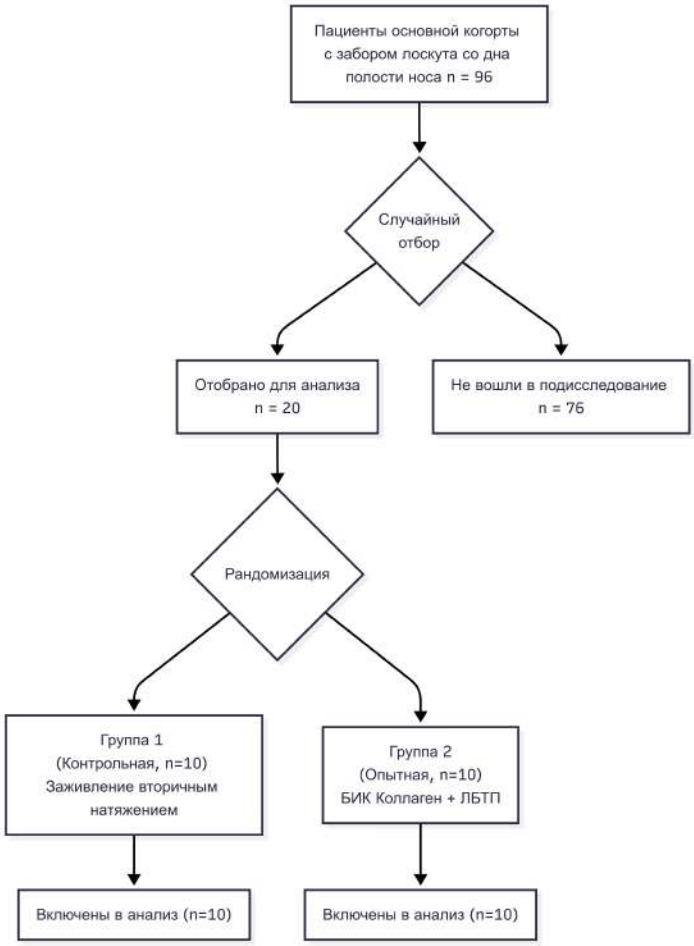


Рисунок 8- схема формирования групп для анализа нейрогенных нарушений

2.8 Статистический анализ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation, https://www.python.org/).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В случае описания количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, в качестве центра распределения была определена медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух не связанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более не связанных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При сравнении более двух зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин двух не связанных выборок рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения трех и более не связанных выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ. При сравнении средних показателей, между двумя сравниваемыми парными выборками (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения 3-х и более связанных групп пациентов применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs), для дихотомических переменных – коэффициент корреляции Мэтьюса (Rm). Интерпретация полученных значений корреляции производится по Шкале Чеддока: слабая —

от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали двусторонний p-уровень значимости.

Описанные выше методы одномерной статистики позволили выявить статистически значимые различия между группами сравнения и установить наличие корреляционных связей. Однако для комплексной оценки совместного влияния множества факторов (как планируемых вмешательств, так и исходных клинико-анамнестических характеристик, показавших неравномерное распределение) на вероятность успешного исхода операции потребовалось применение методов многомерного математического моделирования. Построение прогностической модели преследовало две основные цели: во-первых, нивелировать потенциальное смещение, вызванное исходной неравномерностью распределения пациентов, и оценить независимый вклад каждого фактора, во-вторых, создать инструмент для прогнозирования индивидуального риска реперфорации на основе характеристик конкретного пациента.

На первом этапе исходная выборка была разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80:20.

На втором этапе был применен корреляционный анализ, при котором был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs) для количественных переменных и коэффициент корреляции Мэтьюса (Rm) для дихотомических переменных. Если пара переменных сильно ($r>0.7$) коррелировали между собой, то для дальнейшего анализа оставлялась одна переменная (наиболее значимая), вторая переменная из дальнейшего анализа исключалась.

На третьем этапе была применена однофакторная логистическая регрессия для выявления переменных, значимо влияющих на исход.

На четвертом этапе для отбора наиболее статистически значимых признаков, совместно влияющих на исход, были применен метод Lasso.

На пятом этапе для построения модели предсказания наличия/ отсутствия исхода были применен алгоритм машинного обучения, позволяющий построить легко интерпретируемую (открытую) модель: многофакторная логистическая регрессия (MLR).

На шестом этапе построенные модели были протестированы с использованием независимого тестового набора. Для оценки качества построенных моделей были использованы следующие метрики качества на обучающей и тестовой выборках: точность, чувствительность, специфичность и ROC-AUC. Метрики были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (ДИ). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров. Также для максимизации чувствительности и специфичности было рассчитано пороговое значение для определения наличия/отсутствия изучаемого исхода. Эффективность калибровки оценивается с помощью оценки Брайера, (чем меньше, тем лучше).

2.9 Этические аспекты

Исследование проведено в строгом соответствии с международными и национальными этическими нормами. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «НИКИО имени Л.И. Свержевского» ДЗМ (протокол № 1 от 2021 года). Этическая экспертиза подтвердила соответствие работы Хельсинской декларации (2013 г.), Федеральному закону РФ «Об основах охраны здоровья граждан» (№323-ФЗ, ст. 20).

Каждому участнику исследования был предоставлен информационный лист о проводимом исследовании, а также брошюра исследования. Все участники подписали добровольное информационное согласие, включающее описание рисков, методов анонимизации и права на отказ, перед включением в исследование.

Персональные данные пациентов (ФИО, контакт) были анонимизированцы и заменены уникальными идентификационным номером (например, «id 1»). Медицинская документация хранится в Единой Медицинской Информационной Автономной Системе в электронном виде с ограниченным доступом.

Все хирургические вмешательства выполнялись в условиях ГБУЗ «НИКИО имени Л.И. Свержевского» с соблюдением стандартов асептики и антисептики.

Лизат Богатой Тромбоцитами плазмы (ЛБТП) получали из аутологичной крови пациентов, что исключало риск иммунных реакций.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1 Клиническая характеристика пациентов

В рамках исследования проведено хирургическое лечение 110 пациентов с диагнозом перфорация перегородки носа в возрасте от 19 до 60 лет. Медиана возраста участников исследования 35.0 [27.0;42.0]. Мужчин в исследовании 62 человека (56,4%), женщин- 48 (43,6%) (рисунок 9, 10).

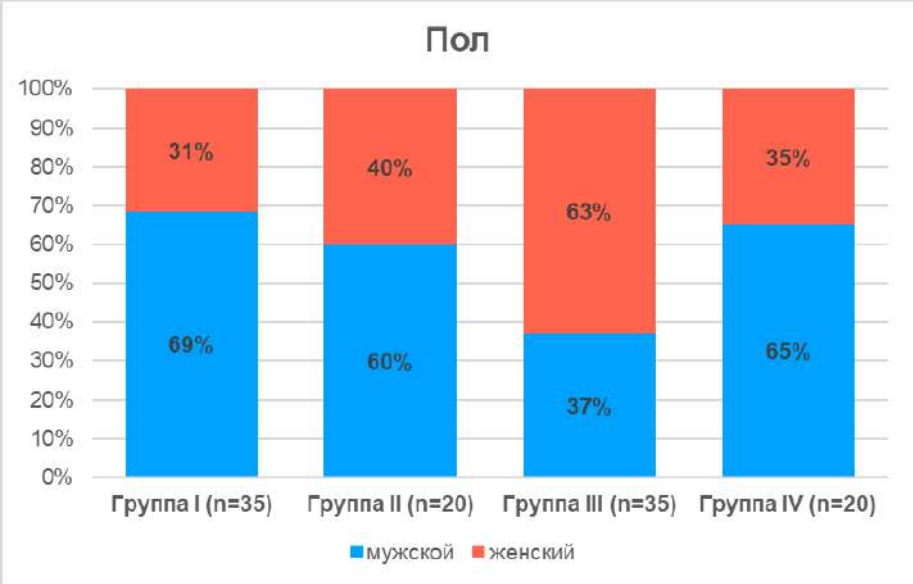


Рисунок 9- распределение пациентов по полу

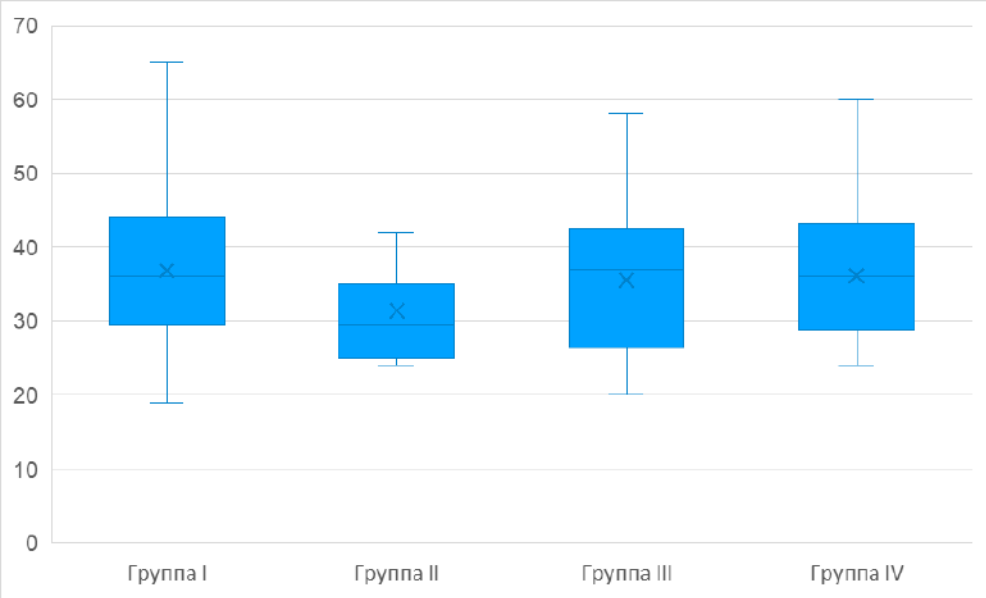


Рисунок 10- распределение пациентов по возрасту

3.1.1 Этиология и проявления перфорации перегородки носа

Исходя из анализа анамнестических данных, у 50 пациентов (45,5%) в анамнезе имеется хотя бы 1 эпизод проведенного хирургического лечение носа (p=0.094), у 14 пациентов (12,7%) две операции и более (p=0.035). Однако, о том, что перфорация возникла в результате проведенного хирургического лечения носа сообщили 38 пациентов (34,5%) (p=0.140). Чаще всего перфорация перегородки носа являлась исходом атрофического ринита- 40 пациентов (36,4%) (p=0.012). О появлении перфорации в результате травмы носа сообщили 19 пациентов (17,3%) (p=0.039). Идиопатический характер перфорации перегородки носа отмечен у 13 пациентов (11,8%) (p=0.216).

Среди пациентов с ППН в результате проведенного хирургического лечения (38 пациентов), септопластика проведена в 26 случаях (68,4%) (p=0.010), подслизистая резекция четырехугольного хряща в 9 случаях (23,6%) (p=0.04), коагуляция кровоточащего сосуда перегородки носа в 3 случаях (8%). У 8 пациентов (29,6%) в анамнезе 1 попытка пластического закрытия дефекта перегородки носа, не увенчавшаяся успехом (p<0.001).

ППН, как исход атрофического ринита- наиболее часто встречающаяся причина развития дефекта (40 пациентов). 16 пациентов (40%) сообщили, что до появления перфорации пользовались интраназальными деконгестантами 2 года и более (p=0.436). О применении ИГКС более 1 года сообщили 6 пациентов (15%) (p=0.066).

О наличии травмы носа в анамнезе сообщили 37 пациентов (33,6%). Репозиция костей носа проводилась 11 пациентам (10%) (p=0.310). При этом только 19 пациентов (17,3 %) подтвердили, что травма стала причиной образования ППН (p=0.067).

В 13 случаях (11,8%) не удалось установить причину образования ППН. Сбор жалоб и анамнеза исключили наличие у пациентов перенесенных ринохирургических вмешательств, травм носа, применение интранзальных деконгестантов и ИГКС. Пациенты отрицали самостоятельный туалет полости носа. По результатам проведенного дообследования на догоспитальном этапе ни в одном случае не было выявлено сопутствующей патологии, в том числе

системных васкулитов, в связи с чем, все 13 пациентов были включены в исследование (p=0.535).

Статистический анализ, представленный в таблице 1, выявил наличие статистически значимых различий между группами сравнения по ряду анамнестических характеристик, а именно: по количеству предшествующих операций, частоте посттравматических ППН, а также исходу атрофического ринита ($p < 0.05$). Учитывая, что стратификация проводилась исключительно по размеру перфорации, данная неравномерность в распределении этиологических факторов является случайной (рисунок 11).

Таблица 1- Результаты статистического сравнения групп на основании данных анамнеза

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*
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 субатрофическог о 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

Для коррекции этого потенциального смещения и оценки независимого влияния применяемого хирургического метода на исход лечения при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа в качестве ковариат были включены выявленные значимые факторы (вид

предыдущего вмешательства, этиология перфорации). Это позволило изолировать эффект вмешательства и получить скорректированные показатели эффективности (скорректированные отношения шансов), представленные в разделе «Многофакторный анализ и построение прогностический модели».

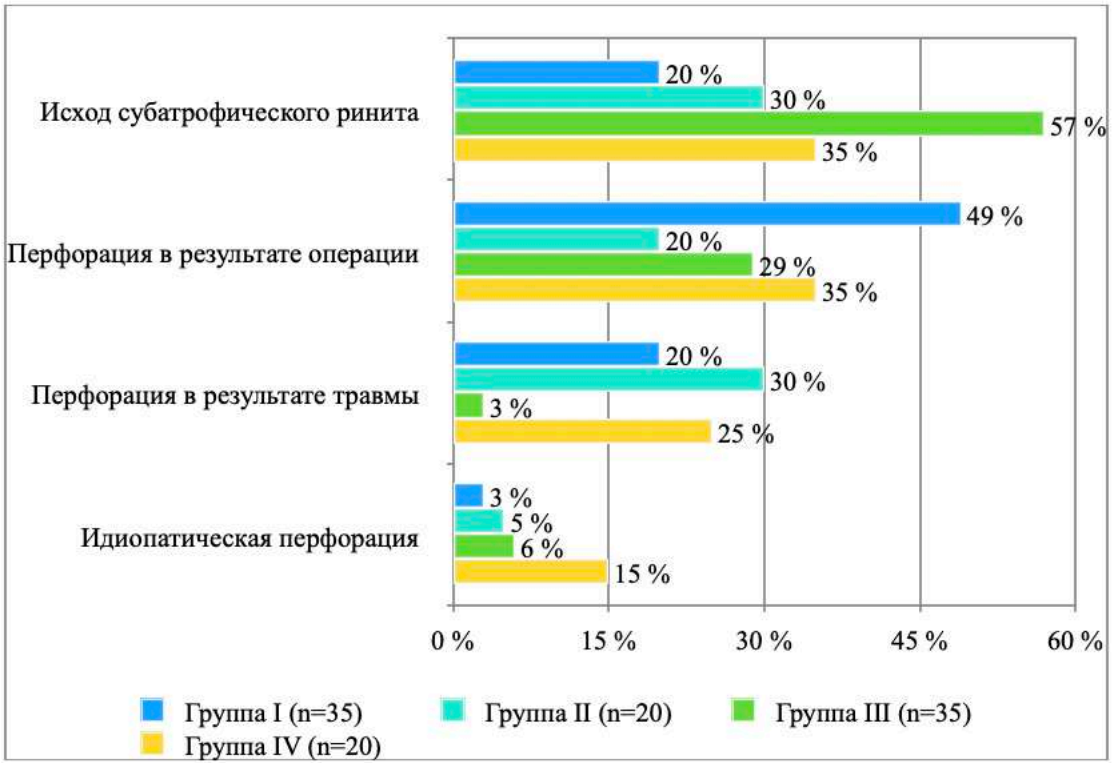


Рисунок 11- распределение пациентов по группам по данным анамнезе

Анализ причин обращения пациентов за помощью к оториноларингологу показал, что затруднение носового дыхания является наиболее частой жалобой, связанной с наличием ППН (92 пациента, 83,6%). Об образовании корочек в носу сообщили 89 пациентов (80,9%). Свист при дыхании беспокоил 68 пациентов (61,8%). Эпизоды носовых кровотечений отмечали 48 пациентов (43,6%). 15 пациентов (13,6%) сообщили о наличии жалоб на стекание слизи по задней стенке глотки, 11 пациентов (10%) о наличии храпа, 7 пациентов (6,4%) беспокоили частые головные боли
(рисунок 12).

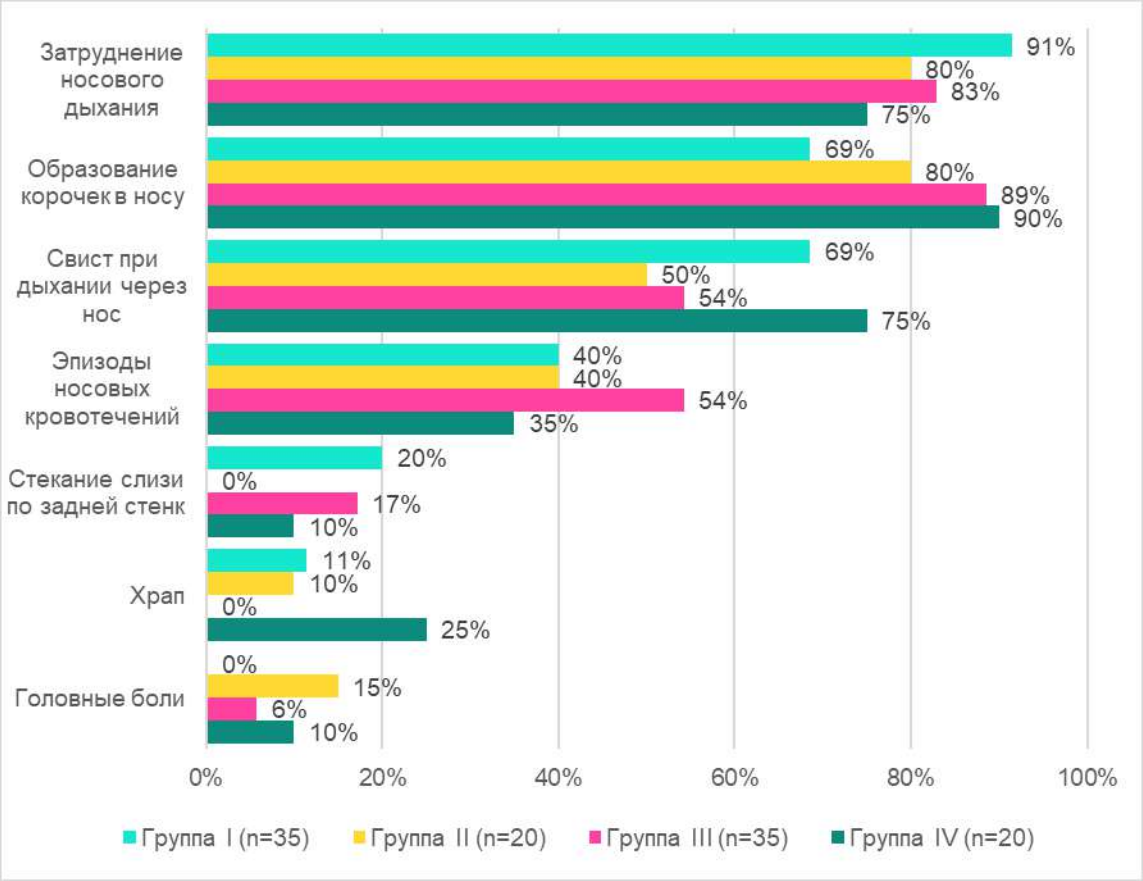


Рисунок 12- жалобы пациентов по группам

3.1.2 Распределение пациентов по группам

Расчет площади ППН всех участников исследования позволил классифицировать их по размеру дефекта. Из 110 пациентов, у 14 (12,7%) диаметр перфорации не превышал 5 мм, а площадь составляла до 19,625 мм2. Эти дефекты были отнесены в категорию «малые» (p=0.949). Диаметр перфорации 88 пациентов (80%) превышал 5 мм, но не достигал 20 мм, площадь дефекта находилась в диапазоне от 19,626 мм2 до 176,625 мм2. Данные показатели позволили отнести подобные дефекты к категории «средние» (p=0.921). У 8 пациентов диаметр перфорации более 20 мм, а площадь дефекта превышала 176,625 мм2. Дефекты с выше описанными размерами были отнесены к категории «большие» (p=0.923). Определение размера перфорации перегородки носа позволило разделить пациентов на страты по данному показателю для проведения рандомизации, как следствие,

гарантировать, что в каждой группе исследования будут представлены все типы дефектов.

Стратификация по площади перфорации показала следующее распределение по группам (рисунок 13):

Группа I (n=35): малая перфорация- 5 пациентов (14%), средняя перфорация- 27 пациентов (77%), большая перфорация- 3 пациента (9%). Медиана площади перфорации составила 50,24 мм2 [28,26;81,64].

Группа II (n=20): малая перфорация- 2 пациента (10%), средняя перфорация- 17 пациентов (85%), большая перфорация- 1 пациент (5%). Медиана площади перфорации составила 44,35 мм2[32,58;71,83].

Группа III (n=35): малая перфорация- 4 пациента (11%), средняя перфорация- 28 пациентов (80%), большая перфорация- 3 пациента (9%). Медиана площади перфорации составила 62,8 мм2[38,47;105,97].

Группа IV (n=20): малая перфорация- 3 пациента (15%), средняя перфорация- 16 пациентов (80%), большая перфорация- 1 пациент (5%). Медиана площади перфорации составила 38,47 мм2[28,06;62,8].

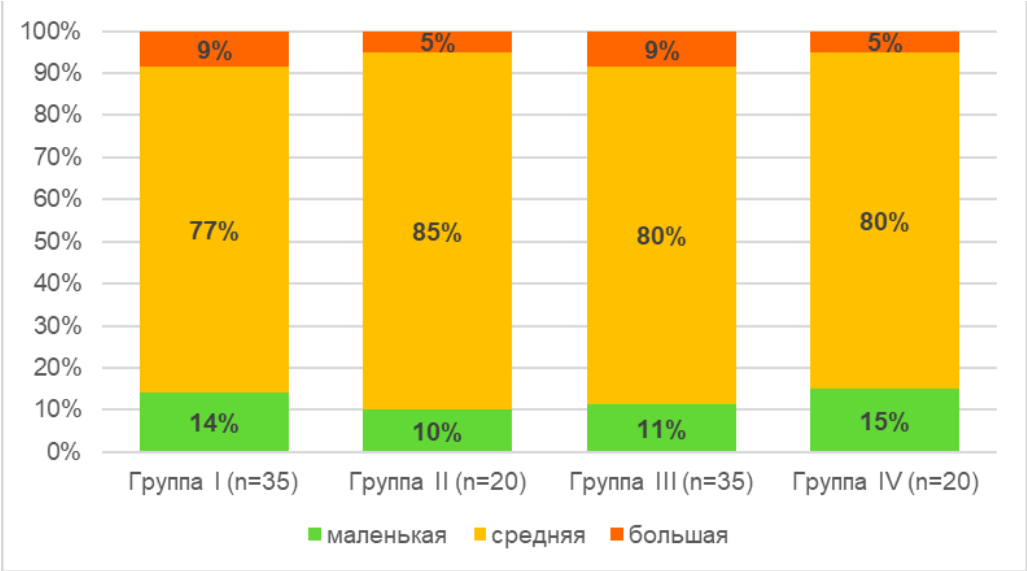


Рисунок 13- распределение пациентов по группам по площади перфорации

Результаты проведенного статистического анализа, систематизированные в таблице 2, объективно подтверждают отсутствие существенных различий между исследуемыми группами по ключевому стратификационному признаку – площади перфорации ($p > 0.05$). Достигнутая сбалансированность распределения пациентов минимизирует влияние размера дефекта на оценку эффективности лечения, что позволяет рассматривать последующие различия в исходах как следствие применяемых методов вмешательства .

Таблица 2- Результаты статистического сравнения групп по площади перфорации

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

3.2 Сравнительный анализ различных хирургических методик

Общая эффективность пластического закрытия ППН по всем группам исследования составила 69,1% (76 из 110 пациентов). Однако, результаты значимо варьировали между группами (p<0,001), демонстрируя решающее влияние методики хирургического лечения и типа БИК на исход операции (Таблица 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*

В группах I (n=20) и IV (n=20) показатели эффективности были сопоставимы (74% p=0.038). Однако в группе I отмечена тенденция к возникновению рецидива перфорации в течение первых 6 месяцев после операции. У 7 пациентов (20%) отмечено образование повторной перфорации, соответствующей предоперационным параметрам. Частичное приживление трансплантатов и образование точечной перфорации выявлено у 2 пациентов (6%). Не смотря на бессимптомное течение реперфорации и точечных дефектов у пациентов данной группы, эффект регенерации был расценен как

неудовлетворительный и все эпизоды несостоятельности лоскутов были отнесены к негативным исходом.

В группе II (n=20), где в качестве интрепозицияонного графта использовалась БИК на основе деминерализованной кости, были получены наихудшие результаты. В раннем послеоперационном периоде наблюдались явления лизиса трансплантат, что приводило к реперфорации. Так, через 3 недели после операции полное закрытие дефекта отмечали лишь у 8 пациентов (40%). В 4 случаях (20%) наблюдали образование одностороннего точечного свищевого хода в области фиксации лоскута или в проекции сформированного отворота краев. У 8 пациентов (40%), при удалении силиконовых септальных шин отмечали признаки отторжения лоскутов с формированием повторной перфорации перегородки носа. Через 2 месяца после операции состоятельность лоскутов слизистой оболочки отмечали в 6 случаях (30%). В 10 случаях отмечали полное отторжение трансплантатов, сопровождаемое частичным или полным лизисом БИК с формированием дефекта перегородки носа, соответствующего предоперационным параметрам (рисунок 14).

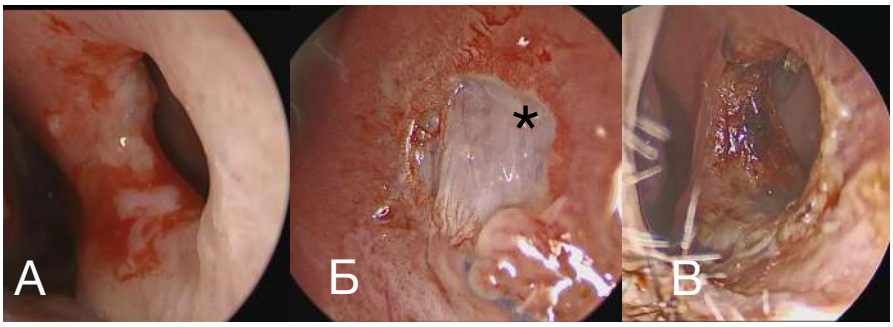


Рисунок 14- перфорация перегородки, пациент группы II
А- перфорация перегородки носа до операции
Б- состояние перегородки носа через 6 недели
**отмечено расположение БИК деминерализованная кость*
В-рецидив перфорации через 6 месяцев после операции

У 4 пациентов образовавшийся в первые недели свищевой ход, оформлялся в точечную ППН бессимптомного характера (рисунок 15). Таким образом, неудовлетворительное приживление трансплантатов отмечено в 14 случаях (70%). Через 6 месяцев образование повторного дефекта отмечали в 18

случаях (90%). У 2 пациентов (10%) область перфорации была закрыта в полном объеме p<0,001). Частота рецидивов через 24 месяца составила 90%

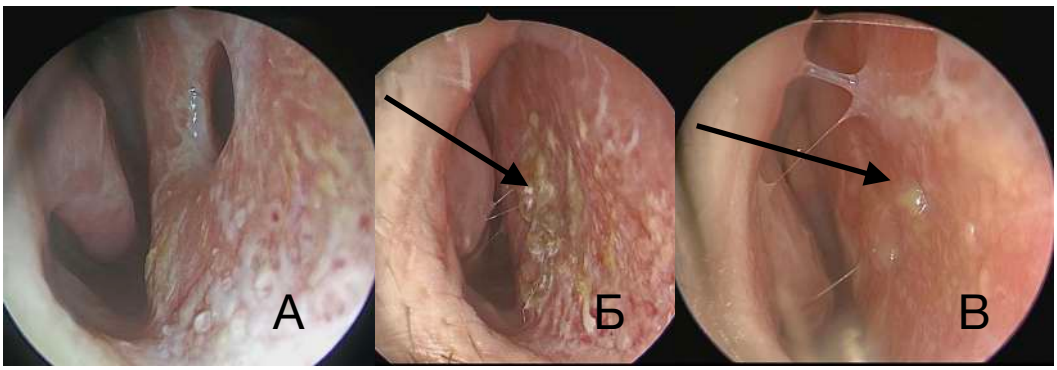


Рисунок 15- перфорация перегородки носа, пациент группы II
А-перфорация перегородки носа до операции
Б-состояние перегородки носа через 3 недели
В-состояние перегородки носа через 5 недель
Стрелкой отмечена область образования свищевого хода

Наилучшие результаты были продемонстрированы в группе III (n=35) при удалении силиконовых септальных шин полное закрытие ППН отмечено у всех 35 пациентов (100%). Однако в двух случаях наблюдали сохранение явлений воспаления в области фиксации лоскутов с последующим формированием точечных дефектов перегородки носа в течение 3 месяцев после операции. В 1 случае в области фиксации отворота краев, в 1 случае- в месте фиксации лоскута в проекции переднего края перфорации, что расценивалось как неудовлетворительный результат регенерации тканей. Полное закрытие дефекта перегородки носа отмечено в 33 случаях (94%, p<0,001), что было статистически значимо в сравнении с результатами в группах I,II,IV.

Результаты оценки динамики симптомов по шкале SNOT-22 подтвердили значимые различия в эффективности методов между группами. В группе III, где использовали БИК на основе коллагена I типа с ЛБТП, наблюдалась наиболее выраженная положительная динамика. Уже к 3-й неделе после операции медиана SNOT-22 снизилась с 44.0 [37.0;49.5] до 31.83 [27.87;39.15], что на 27.3% превышало показатели группы I (p<0.001). К 10-й неделе значения

достигли 1.0 [0.0;1.0], демонстрируя полный регресс симптоматики. (Рисунок 16).

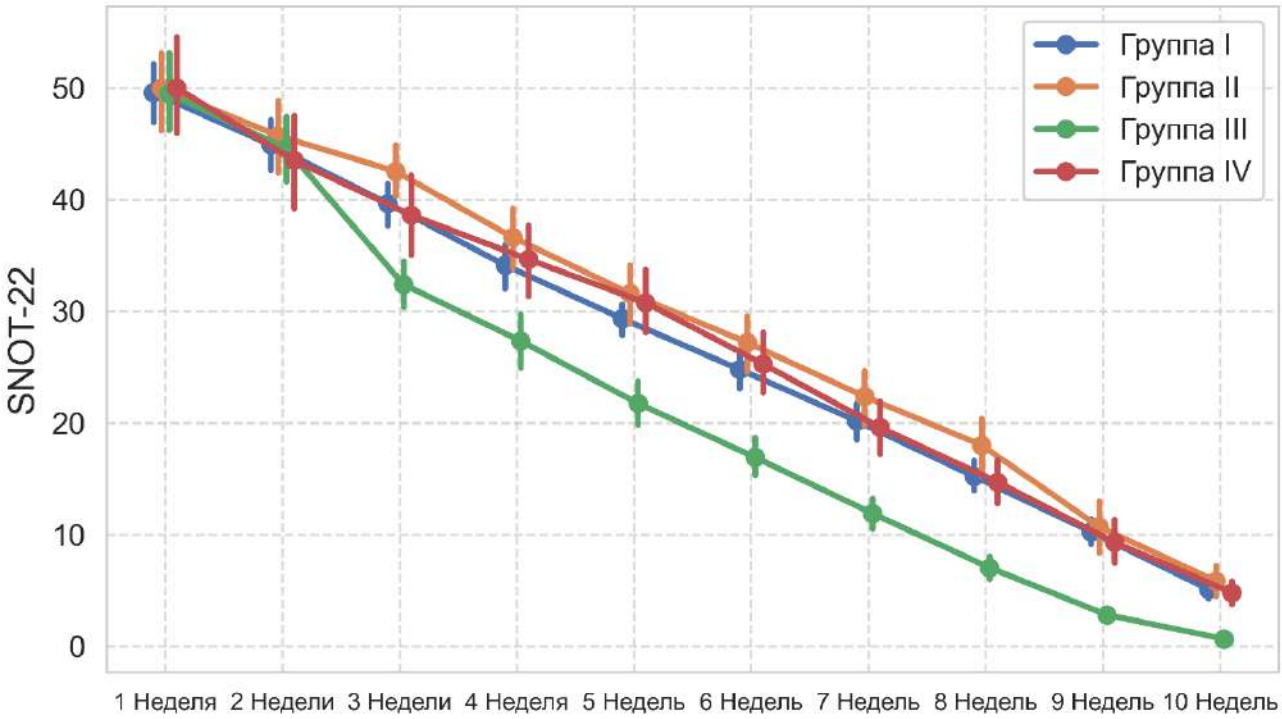


Рисунок 16- динамика показателей по шкале SNOT-22 в послеоперационном периоде

В группе II, несмотря на сопоставимое с другими группами улучшение с 1 по 3 недели (медиана SNOT-22 снизилась с 41.0 [33.75;46.5] до 43.2 [38.41;45.89]), дальнейшие темпы регресса жалоб значительно замедлились ввиду лизиса БИК и отторжения трансплантатов в раннем послеоперационном периоде.

Группы I и IV продемонстрировали сопоставимую динамику симптомов со снижением медианы SNOT-22 в течение первых 3 недель после проведенного хирургического лечения с 49.26 [45.09; 54.16] (группа I) и 49.79 [44.49; 55.64] (группа IV), до 40.51 [35.79; 44.46] и 39.4 [33.77; 43.92] соответственно (p=0.606) с дальнейшим регрессом жалоб с 3 по 10 недели со снижением медианы до 5.23 [3.75; 6.93] и 4.79 [2.62; 6.45], (p=0.606).

Сочетание БИК на основе коллагена I типа, насыщенного ЛБТП, способа ее размещения и двухслойного закрытия перфорации перегородки носа перемещенными лоскутами слизистой оболочки стали важным предиктором

снижения проявления жалоб во всех временных точках, а также достижения быстрого уменьшения проявления симптомов в группе III до легкой степени (8-20 баллов) уже к 6 неделе после операции (Me 17.0 [13.59; 20.98]) в сравнении с группами I и IV (Me 25.75 [22.87; 27.61] и Me 25.2 [22.23; 30.08]), где аналогичные результаты удавалось достичь через 9-10 недель.

3.3 Осложнения и безопасность предлагаемого хирургического лечения

Мониторинг нежелательных явлений позволил объективно оценить профиль безопасности различных методик пластики ППН. Реперфорация была основным негативным исходом, зафиксированным в 34 случаях (30,9%). Статистический анализ показал, что частота реперфораций достоверно варьировала в зависимости от применявшейся хирургической методики и типа БИК ($p < 0.001$), что подтверждает их определяющее влияние на результат.

- Наибольшая частота реперфораций (90%) была отмечена в группе II, где в качестве интерпозиционного графта использовалась БИК на основе деминерализованной кости в сочетании с ЛБТП.
- Наименьшая частота (5.7%) — в группе III, где применялась БИК на основе коллагена, пропитанного ЛБТП.

Подробное распределение случаев представлено в Таблице 4.

Вторым по частоте осложнением стало формирование синехий в области донорского участка (12 пациентов, 11%), отмеченное в группах, где не использовались БИК, способствующие деликатной реэпителизации (рисунок 17).

Нейрогенные нарушения оказались наиболее частым субъективным нежелательным явлением. У всех 96 пациентов (100%), оперированных с использованием васкуляризированного лоскута со дна полости носа, в первые 24 часа отмечалось онемение в области передних зубов и твердого неба на стороне забора лоскута.

Для стандартизированной оценки этого состояния было проведено ретроспективное анкетирование с использованием оригинальной Визуально-Аналоговой Шкалы Оценки Нейрогенных нарушений в Ринохирургии (ШОН-

РХ) (полная версия опросника представлена в Приложении №2). Учитывая высокую частоту и потенциальное влияние на качество жизни, данному симптому был посвящен отдельный детальный анализ, результаты которого представлены в разделе 3.5.

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 (деминерализованная кость и ЛБТП)	20	18 (90%)	4 (20%)	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)

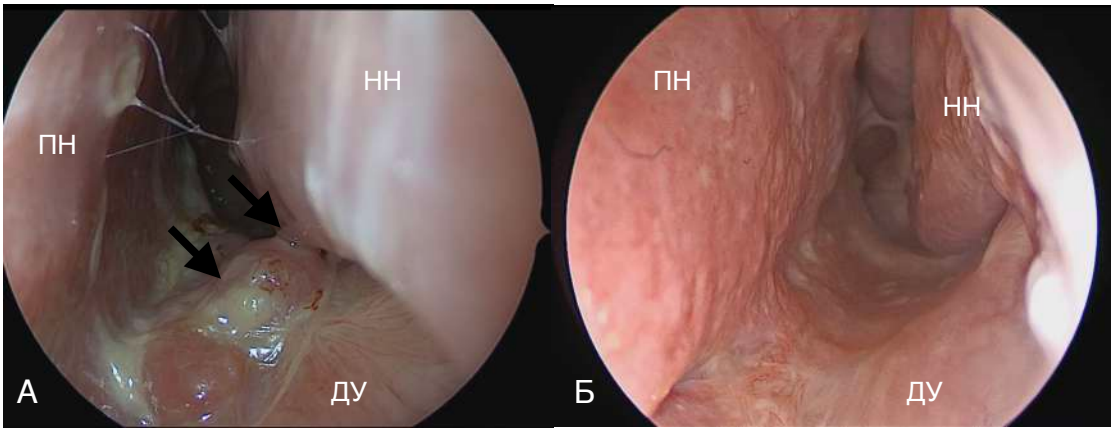


Рисунок 17- донорский участок слизистой оболочки дна полости носа, 10 недель.
А- группа А (заживление вторичным натяжением)
Стрелками указаны области образования грануляционной ткани и синехий
Б- группа Б (в донорском участке устанавливали БИК коллаген + ЛБТП)

3.4 Регенерация донорского участка слизистой оболочки полости носа

Для объективной оценки влияния БИК на основе коллагена I типа, насыщенного ЛБТП, на заживление донорского участка СО полости носа, было проведено проспективное сравнительно исследование. Из группы I и III случайным образом были отобраны 40 пациентов, хирургическое лечение которых проводилось с применением лоскута СО костной части перегородки носа и дна полости носа (n=40). Пациенты были рандомизированы на 2 группы:

Группа А (контрольная, n=20)- хирургическое лечение проводили без использования БИК.

Группа Б (основная, n=20)— хирургическое лечение проводили с применением БИК на основе коллагена I типа, пропитанного ЛБТП, которую размещали поверх лоскутов и в области донорского дефекта.

Динамическую оценку восстановления донорского участка проводили еженедельно с 1 по 10 неделю при эндоскопическом осмотре с помощью оригинальной визуально аналоговой шкалы (ВАШ) по 5 параметрам: эпителизации, наличия геморрагического отделяемого, корок, воспалительной реакции, интеграции тканей (рисунок 18, рисунок 19). Полная версия ВАШ

представлена в приложении №1. Результаты визуальной оценки сопоставляли с динамикой симптомов по опроснику SNOT-22.

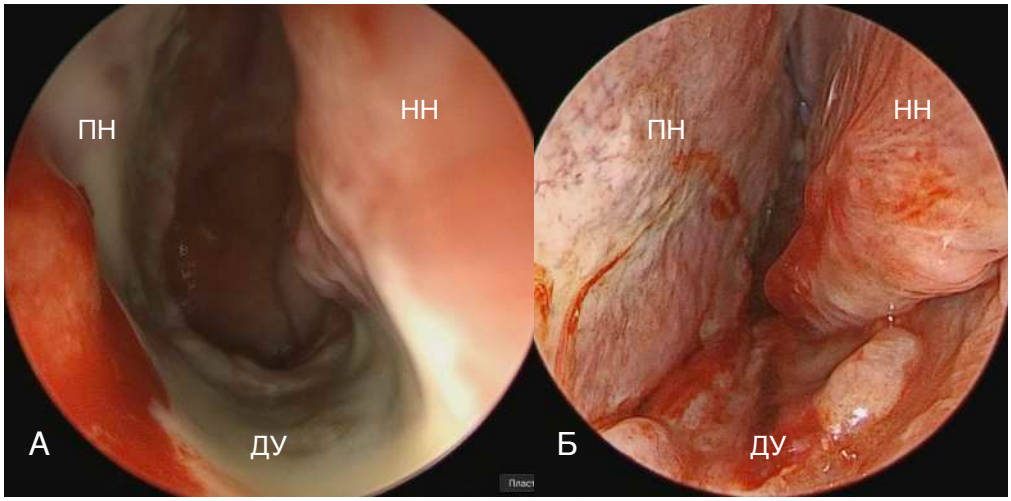


Рисунок 18- эпителизация донорского участка дна полости носа. Группа А.
А- 3 недели после операции
Б-6 недель после операции

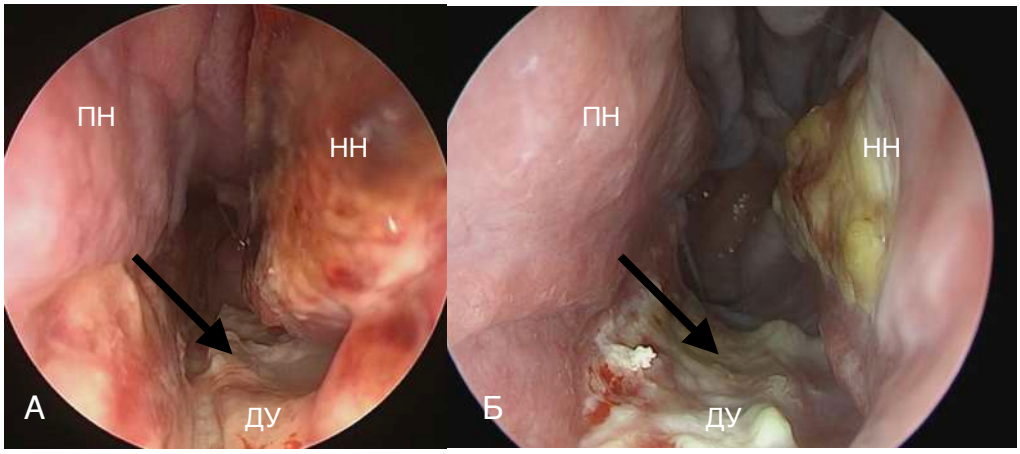


Рисунок 19- эпителизация донорского участка дна полости носа. Группа Б.
А- 3 недели после операции
Б- 6 недель после операции
Стрелкой отмечено расположение БИК

Эндоскопический мониторинг выявил статистически значимые различия в скорости и качестве регенерации СО. По данным, представленным в таблице 5, отмечается, что в группе Б к 3-й неделе наблюдалось более быстрое купирование отека и воспаления. К 6-й неделе полная эпителизация была

достигнута у 85% пациентов против 45% в группе А (p<0.001). К 10-й неделе в группе Б был зафиксирован стабильный результат, в то время как у 25% пациентов в группе А сохранялись явления локального воспаления и признаки формирования синехий.

Таблица 5- Динамика регенерации донорского участка по ВАШ

Показатель/Срок оценки	**Группа А**	**Группа Б**	**p**
1 Неделя	10.0 [10.0; 10.0], (n=20)	9.0 [8.0; 9.0], (n=20)	p <0.001*
2 Недели	9.0 [9.0; 10.0], (n=20)	8.0 [7.0; 8.0], (n=20)	p <0.001*
3 Недели	8.0 [8.0; 9.0], (n=20)	5.5 [5.0; 7.0], (n=20)	p <0.001*
4 Неделя	7.0 [6.0; 8.0], (n=20)	5.0 [4.0; 5.0], (n=20)	p <0.001*
5 Недель	6.0 [4.0; 7.0], (n=20)	4.0 [3.0; 4.0], (n=20)	p <0.001*
6 Недель	5.0 [4.0; 6.0], (n=20)	3.0 [2.0; 4.0], (n=20)	p <0.001*
7 Недель	4.5 [3.0; 5.0], (n=20)	2.0 [1.0; 3.0], (n=20)	p <0.001*
8 Недель	3.5 [3.0; 5.0], (n=20)	2.0 [0.0; 2.0], (n=20)	p <0.001*
9 Недель	2.0 [2.0; 3.0], (n=20)	0.0 [0.0; 1.0], (n=20)	p <0.001*
10 Недель	1.0 [0.0; 2.0], (n=20)	0.0 [0.0; 0.0], (n=20)	p <0.001*

*Примечание *: p-value рассчитано с помощью U-критерия Манна-Уитни*

Динамика снижения баллов по шкале SNOT-22, представленная в таблице 6, сильно коррелировала с заживлением донорской зоны (коэффициент корреляции Спирмена Rs=0.82; p<0.001), что свидетельствует о том, что скорость восстановления донорского участка СО напрямую влияла на улучшение качества жизни пациентов (таблица 6).

Таблица 6- Динамика изменения качества жизни

Показатель/Срок оценки	Группа А	Группа Б	p
SNOT-22_1 Неделя	49.26 [45.09; 54.16], (n=35)	46.13 [41.7; 58.11], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_2 Недели	46.3 [40.39; 49.78], (n=35)	43.94 [37.22; 50.85], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_3 Недели	40.51 [35.79; 44.46], (n=35)	31.83 [27.87; 39.15], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_4 Неделя	35.04 [29.61; 37.85], (n=35)	27.54 [21.71; 32.32], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_5 Недель	30.04 [26.99; 32.25], (n=35)	22.01 [16.99; 26.53], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_6 Недель	25.75 [22.87; 27.61], (n=35)	17.0 [13.59; 20.98], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_7 Недель	20.01 [16.48; 23.58], (n=35)	11.54 [9.33; 14.67], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_8 Недель	14.72 [12.06; 18.51], (n=35)	6.59 [4.33; 9.34], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_9 Недель	9.8 [7.58; 13.51], (n=35)	2.54 [1.72; 3.81], (n=35)	p <0.001*
SNOT-22_10 Недель	5.23 [3.75; 6.93], (n=35)	1.0 [0.0; 1.0], (n=35)	p <0.001*

*Примечание *: p-value рассчитано с помощью U-критерия Манна-Уитни*

По данным проведенного цитологического исследования, 3 неделя после проведенного хирургического лечения являлась определяющей для направления дальнейшей регенерации донорского участка. В группе А обращало на себя внимание наличие группы клеток с признаками гиперплазии на фоне фибриновых масс с большим количеством лейкоцитов и макрофагов с гранулами, а также перифокальное и центральное расположение клеток фибробластического ряда, что соответствовало начальным стадиям формирования грануляционной ткани. (Рисунок 20)

В группе Б к 3 неделе отмечали увеличения числа фиброцитов, а также появление не измененных, молодых сохранных клеток цилиндрического эпителия с признаками пролиферативной активности. (Рисунок 21)

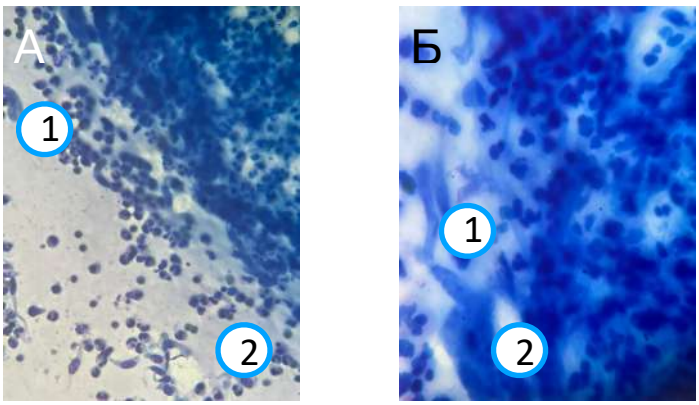


Рисунок 20- Цитологическое исследование слизистой оболочки дна полости носа. Неделя 1.
А-Увеличение х20. Окраска- гематоксилин-эозин
Б-Увеличение х100. Окраска гематоксилин-эозин
1- Группа клеток с признаками гиперплазии
2- Фибриновый массы с большим количеством лейкоцитов

Применение БИК на основе коллагена I типа с ЛБТП сократить срок восстановления пациентов на 7-14 дней, уменьшить проявление симптомов в раннем послеоперационном периоде, минимизировать риски образования рубцов и синехий между донорским участком и локальными анатомическими структурами полости носа. Это привело к статистически значимому и клинически важному более быстрому улучшению качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

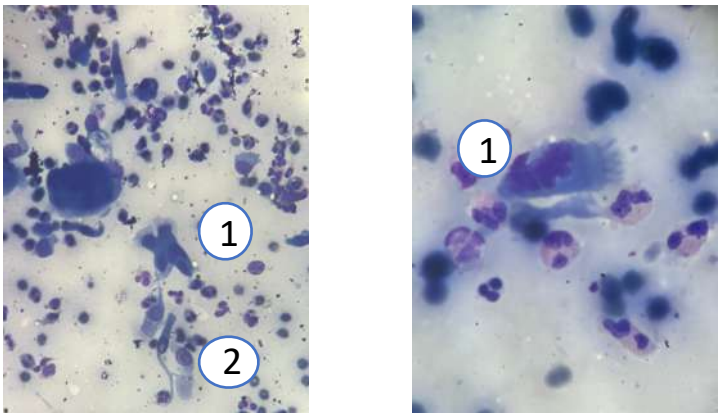


Рисунок 21- цитологическое исследование слизистой оболочки дна полости носа. Неделя 3.
А-Увеличение х20. Окраска гематоксилин- эозин.
Б- Увеличение х100. Окраска гематоксилин-эозин.
1- клетки цилиндрического эпителия с 4 ядрами
2- не измененные молодые клетки цилиндрического эпителия

3.5 Анализ нейрогенных нарушений в области донорского участка

Для объективной оценки динамики послеоперационной нейропатии было проведено проспективное исследование на отдельной репрезентативной когорте пациентов. Методом простой случайной выборки из 96 пациентов, перенесших забор слизисто-надкостничного лоскута со дна полости носа, было отобрано 20 человек, которые затем были рандомизированы на две группы по 10 пациентов:

- Группа 1 (контрольная): заживление донорского участка проходило вторичным натяжением.
- Группа 2 (основная): на донорский участок устанавливалась биокомпозитная конструкция на основе коллагена, обогащенная лизатом тромбоцитов (ЛБТП).

Для оценки динамики разрешения онемения использовалась оригинальная шкала ШОН-РХ. Анализировалось время до полного исчезновения симптомов (индекс онемения, ИндО = 0) и суммарная нагрузка онемением (рассчитанная как площадь под кривой «интенсивность онемения (ИО) — время (недели)» для каждого пациента).

Медиана времени до полного разрешения онемения в группе 2 (коллаген + ЛБТП) составила 3.0 [3.0; 4.0] недели, что статистически значимо меньше, чем в группе 1 (контроль) — 8.0 [4.0; 10.0] недель ($p < 0.001$). Рисунок 22 демонстрирует значительно более быструю динамику восстановления в группе вмешательства, где большинство пациентов достигли показателя ИО=0 в первые 4 недели, в то время как в контрольной группе этот процесс был существенно замедлен.

Суммарная нагрузка онемением (AUC) в группе 2 была достоверно ниже (медиана 2.5 [1.5; 3.5]), чем в группе 1 (медиана 25.5 [2.5; 38.5]) ($p < 0.001$, U-критерий Манна-Уитни). Результаты представлены в Таблице 7.

При сравнении интенсивности онемения, отмечено, что на 2-й неделе наблюдения ИО в группе 2 была значимо ниже (медиана 1.0 [1.0; 1.0]) по сравнению с группой 1 (медиана 7.0 [1.5; 8.0]) ($p < 0.01$). Доля пациентов с полным отсутствием онемения (ИО=0) к 4-й неделе в группе 2 составила 80%

(8/10), что значимо выше, чем в группе 1 — 30% (3/10) (p = 0.03, точный критерий Фишера).

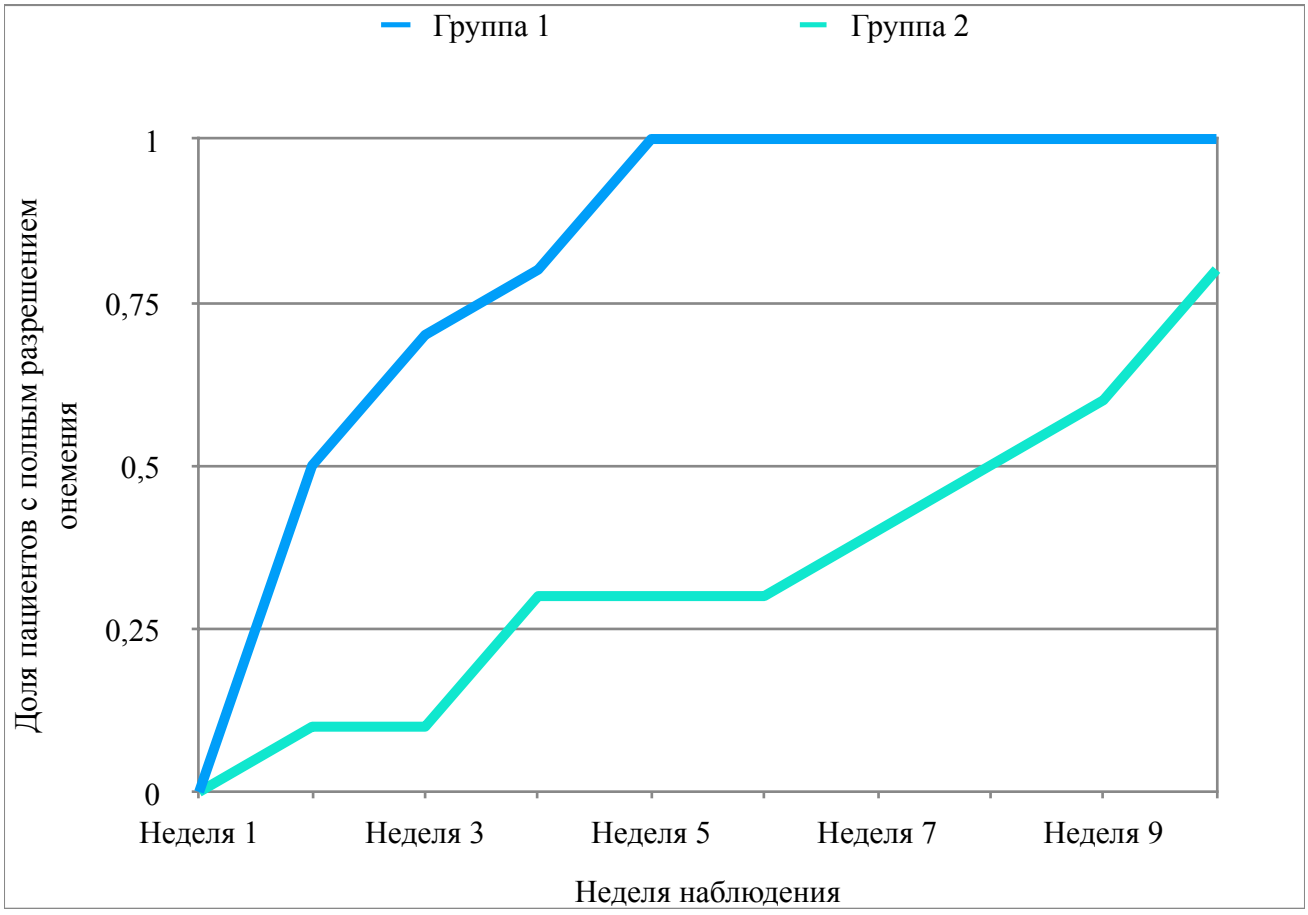


Рисунок 22- Динамика полного разрешения онемения

Таким образом, применение коллагена с обогащенной тромбоцитами плазмой достоверно ускоряет разрешение послеоперационной нейропатии и снижает общую нагрузку симптомами онемения. Полученные результаты подтверждают эффективность предложенного метода лечения для профилактики ятрогенной нейропатии после забора лоскута со дна полости носа.

Таблица 7- Сравнение динамики разрешения онемения в группах по переменным

Переменная	**Группа 1 (контроль, n=10)***	**Группа 2 (коллаген + ЛБТП, n=10)***	**p-value**
Время до разрешения (недели) Me [Q1; Q3]	8.0 [4.0;10.0]	3.0 [3.0; 4.0]	< 0.001
Суммарная нагрузка онемением (AUC) Me [Q1; Q3]	19.0 [3.9;33.4]	2.0 [1.5; 4.1]	< 0.001
Интенсивность онемения на 2 неделе Me [Q1; Q3]	4.5 [1.5; 8.0]	1.0 [1.0; 1.0]	< 0.01
Доля пациентов с ИО=0 к 4 неделе	3 (30%)	8 (80%)	0.03

**- Данные представлены как медиана и межквартильный размах [25-й; 75-й процентили] для количественных показателей. Для сравнения использовались U-критерий Манна-Уитни и точный критерий Фишера.*

3.6 Предшествующее лечение и его влияние на результаты

Из 110 пациентов, включенных в исследование, 50 (45.5%) указали на наличие в анамнезе того или иного хирургического вмешательства на структурах полости носа. Из них 38 пациентов смогли уточнить конкретный вид выполненной ранее операции, которая, по их мнению, могла привести к формированию перфорации (таблица 8). Еще 12 пациентов из 50 сообщили о наличии операции в анамнезе, но не смогли уточнить ее вид или характер, в связи с чем, эти пациент были исключены из данного суб-анализа, но включены в общий анализ эффективности методик в своих группах лечения.

Как видно из таблицы 8, распределение пациентов с различным хирургическим анамнезом по группам лечения было неравномерным.

Наибольшее количество пациентов с септопластикой в анамнезе (n=10) и подслизистой резекцией четырехугольного хряща (n=6) было сконцентрировано в Группе I. В Группе II все пациенты (n=4) с послеоперационной перфорацией ранее перенесли септопластику, и во всех случаях был отмечен рецидив. В то же время, в Группе III, демонстрирующей 100% эффективность, преобладали пациенты после септопластики (n=9), а в Группе IV количество пациентов после септопластики (n=3) и послизистей резекцией четырехугольного хряща (n=3) было равным. Результаты пластического закрытия перфорации у пациентов с послеоперационным дефектом представлены на рисунках

Отдельно стоит отметить пациентов, перенесших коагуляцию сосудов перегородки носа (n=3). Несмотря на малый размер подгруппы, во всех трех случаях, независимо от группы лечения (I, III, IV), был достигнут положительный результат. Это позволяет предположить, что данный вид вмешательства, приводящий к точечному повреждению тканей, может являться менее значимым негативным прогностическим фактором.

Учитывая, что применяемая хирургическая тактика являлась ключевым фактором, определяющим исход ($p<0.001$), а распределение типов предыдущих операций по группам было неравномерным, проведение прямого сравнительного анализа исходов после септопластики и подслизистой резекции на всей выборке является некорректным.

Тем не менее, можно констатировать, что сам факт наличия в анамнезе хирургического вмешательства на перегородке носа является значимым прогностическим фактором. Данные однофакторного анализа, представленные в таблице 9, показывают, что такие переменные, как «Операция в анамнезе_Септопластика» ($p=0.010$) и «Операция в анамнезе_Подслизистая резекция» ($p=0.004$), достоверно ассоциированы с отрицательным результатом лечения, причем риск неудачи после резекции является наиболее высоким.

Проведенный анализ позволяет стратифицировать риск в зависимости от «отягощенности» хирургического анамнеза. Наличие хотя бы одного предыдущего вмешательства (n=50) повышает вероятность негативного исхода.

Таблица 8- Распределение пациентов с послеоперационными перфорациями по группам лечения и исходам

Группа	Вид предыдущей операции	Всего пациентов (n=38)	Положительный результат (n)	Отрицательный результат (n)
Группа I	Септопластика	10	5	5
	Подслизистая резекция	6	2	4
	Коагуляция сосуда	1	1	0
	Итого по группе	17	8	9
Группа II	Септопластика	4	0	0
	Подслизистая резекция	0	0	0
	Коагуляция сосуда	0	0	0
	Итого по группе	4	0	4
Группа III	Септопластика	9	9	0
	Подслизистая резекция	0	0	0
	Коагуляция сосуда	1	1	0
	Итого по группе	10	10	0
Группа IV	Септопластика	3	1	2
	Подслизистая резекция	3	0	3
	Коагуляция сосуда	1	1	0
	Итого по группе	7	2	5
ВСЕГО		38	20	18

Однако наличие в анамнезе двух и более операций (n=14) является статистически значимым предиктором (p=0.032) и ассоциировано с существенно более высоким риском рецидива, формируя группу наибольшего риска. Согласно данным таблицы 9, лишь 6 из 14 пациентов (42.9%) с повторными вмешательствами достигли успешного результата, в то время как в общей выборке (n=110) доля успешных исходов составила 69.1%.

Таблица 9- 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

Таким образом, пациенты с послеоперационными перфорациями, особенно после подслизистой резекции и с историей двух и более предыдущих вмешательств, представляют собой наиболее сложную группу. Это диктует

необходимость применения в их случае с самого начала наиболее эффективных и надежных методик.

Особый интерес представляет группа пациентов с перфорацией, развившейся на фоне атрофического ринита (n=40). Важно отметить, что у 16 пациентов (40%) из этой группы в анамнезе отмечалось длительное бесконтрольное применение интраназальных деконгестантов, а у 6 (15%) — топических кортикостероидов, что, по всей видимости, явилось одним из ключевых ятрогенных факторов, способствовавших развитию атрофии слизистой оболочки и последующему формированию перфорации.

После отмены потенциально повреждающих препаратов и проведения курса ирригационной и увлажняющей терапии, данной категории больных было выполнено пластическое закрытие дефекта. Показатель успешного исхода в этой группе оказался одним из самых высоких — 85% (34 пациента). Статистический анализ подтвердил, что двухэтажное хирургическое лечение пациентов с перфорацией перегородки носа в следствие атрофического ринита является значимым защитным фактором в отношении неудачи лечения: отношение рисков (ОР) неудачи составило 0.375 (95% ДИ [0.18; 0.78]), что означает снижение риска неудачи более чем в 2.5 раза по сравнению с пациентами с перфорациями иной этиологии (травма, ятрогенные причины), что подтверждается данными представленными в таблице 9.

3.7 Влияние бактериальной флоры на результаты хирургического лечения

На этапе предоперационного обследования всем пациентам (n=110) проводилось бактериологическое исследование отделяемого полости носа с целью оценки потенциального влияния микробиологического статуса на исходы хирургического лечения (таблица 10).

Таблица 10- Бактериологические показатели в группах с разным исходом лечения

Переменные	**Все**	**Результат лечения отрицательный**	**Результат лечения положительный**	**p**	**Отношение шансов***	**Отношение рисков**
Staphylococcus aureus	64 (58.2%) (n=110)	19 (56.0%) (n=34)	45 (59.0%) (n=76)	p=0.744	1.15 [0.51; 2.6]	1.1 [0.63; 1.93]
Staphylococcus epidermidis	7 (6.4%) (n=110)	1 (3.0%) (n=34)	6 (8.0%) (n=76)	p=0.433	2.83 [0.33; 24.47]	2.24 [0.36; 14.05]
Neisseria sp	10 (9.1%) (n=110)	2 (6.0%) (n=34)	8 (11.0%) (n=76)	p=0.721	1.88 [0.38; 9.36]	1.6 [0.45; 5.71]
S.Viridans	11 (10.0%) (n=110)	4 (12.0%) (n=34)	7 (9.0%) (n=76)	p=0.735	0.76 [0.21; 2.79]	0.83 [0.36; 1.92]
Staphylococcus aureus концентрация выше 10^5	36 (32.7%) (n=110)	11 (32.0%) (n=34)	25 (33.0%) (n=76)	p=0.955	1.02 [0.43; 2.42]	1.02 [0.56; 1.85]
Staphylococcus epidermidis концентрация выше 10^5	0 (0%) (n=110)	0 (0%) (n=34)	0 (0%) (n=76)	p=1.000	0.45 [0.01; 23.15]	0.62 [0.09; 4.49]
Neisseria sp_ концентрация выше 10^5	0 (0%) (n=110)	0 (0%) (n=34)	0 (0%) (n=76)	p=1.000	0.45 [0.01; 23.15]	0.62 [0.09; 4.49]
S.Viridans концентрация выше 10^5	0 (0%) (n=110)	0 (0%) (n=34)	0 (0%) (n=76)	p=1.000	0.45 [0.01; 23.15]	0.62 [0.09; 4.49]
S.Epidermidis _ концентрация выше 10^5	0 (0%) (n=110)	0 (0%) (n=34)	0 (0%) (n=76)	p=1.000	0.45 [0.01; 23.15]	0.62 [0.09; 4.49]

Результаты бактериологического исследования показали, что у 98 пациентов (89,1%) была выявлена различная условно-патогенная микрофлора. Наиболее часто идентифицировались Staphylococcus epidermidis (46,4%), Staphylococcus aureus (38,2%) и стрептококки группы Viridans (25,5%). У 12 пациентов (10,9%) роста микрофлоры выявлено не было. У части пациентов была обнаружена недопустимая концентрация микроорганизмов (>10^5 КОЕ/мл). Статистический анализ не выявил значимых различий в бактериологических показателях между группами пациентов с положительным и отрицательным результатом лечения. Как следует из данных таблицы 10, все проанализированные переменные, включая: наличие любого бактериального роста (p=0,589); наличие недопустимой концентрации бактерий (>10^5 КОЕ/мл) (p=1,000); наличие конкретных видов микроорганизмов (S. aureus, p=0,744; S. epidermidis, p=0,955; Neisseria sp., p=0,184; S. Viridans, p=0,661); продемонстрировали p-value > 0,05, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи между этими параметрами и исходом операции.

Корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 11, дополнительно подтвердил отсутствие влияния бактериологического фактора на исход хирургического лечения.

Таблица 11- 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

Коэффициент корреляции Мэтьюса (Rm) между результатом лечения и всеми бактериологическими переменными был статистически не значим и близок к нулю (таблица 11). Логистический регрессионный анализ окончательно исключил бактериологические переменные из числа значимых предикторов исхода оперативного лечения. На основании проведенного анализа установлено, что наличие, вид и концентрация условно-патогенной микрофлоры в полости носа не оказывают статистически значимого влияния на результат пластики перфорации перегородки носа. Эффективность операции определялась другими факторами, такими как применяемая хирургическая методика и тип биокомпозитного материала (таблица 12).

Таблица 12- 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

3.8 Многофакторный анализ и построение прогностической модели исходов лечения

Для установления силы и направленности взаимосвязей между исходом операции и комплексом потенциально влияющих клинико-анамнестических факторов, а также для оценки прогностической значимости различных хирургических методик был проведен корреляционный анализ с последующим построением логистических регрессионных моделей.

Комплексный статистический анализ данных 110 пациентов позволил выявить ключевые факторы, достоверно влияющие на исход пластического закрытия перфорации перегородки носа. Данные однофакторного анализа, представленные в Таблице 13, демонстрируют, что ряд клинико-анамнестических характеристик достоверно ассоциирован с исходом операции. Наибольшее негативное влияние на шансы успеха оказывали наличие в анамнезе подслизистой резекции перегородки носа (ОШ=10.0, 95% ДИ [1.96; 50.0]; Rm = -0,303; p=0,004) и септопластики (ОШ=3.03 [1.3; 7.14]; Rm = -0,246; p=0,010), а также ятрогенная этиология перфорации (ОШ=3.12 [1.33; 7.14]; Rm = -0,259; p=0,007). К благоприятным прогностическим факторам относились формирование перфорации как исход субатрофического ринита (ОШ=0.26 [обратное значение 3.78]; Rm = 0,260; p=0,006).

Таблица 13- Результаты однофакторного логистического регрессивного анализа

Фактор	**Отношение шансов**	**95% доверительный интервал**	**p**
Неблагоприятные факторы			
Подслизистая резекция в анамнезе	0.1 (10.0)	[0.02; 0.51]*	p=0.004*
Септопластика в анамнезе	0.33 (3.03)	[0.14; 0.77]*	p=0.035*
Перфорация в результате операции	0.32 (3.12)	[0.14; 0.75]*	p=0.007*
Благоприятные факторы			
Исход субатрофического ринита	3.78 (0.26)	[1.4; 10.18]*	p=0.006*
Применяемые методики			
БИК деминерализованная кость	0.02 (50)	[0.0; 0.09]*	p<0.001*
БИК ЛБТП	12.28 (0.081)	[2.74; 54.97]*	p<0.001*
Коллагеновая повязка	6.61 (0.151)	[2.55; 17.14]*	p<0.001*

При этом важно отметить, что наличие травмы носа в анамнезе, применение топических стероидов или деконгестантов, а также размер перфорации оказали статистически менее значимое влияние на результат лечения ($p > 0,05$). Как следствие, статистически значимой разницы в эффективности между различными техническими приемами закрытия перфорации также не было отмечено ($p=0,219$)

Таким образом, результаты корреляционного и однофакторного анализа подтвердили наличие статистически значимых связей между исходом операции и целым рядом факторов, включая анамнез и выбранный метод лечения. Однако для оценки независимого вклада каждого из этих факторов при одновременном учете всех остальных, а также для нивелирования потенциального смещения, вызванного выявленной исходной неравномерностью в распределении пациентов, был применен многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистическая оценка сравнительной эффективности применяемых биокомпозитных материалов при проведении пластического закрытия перфорации позволило выявить значимые предикторы негативного и позитивного исхода лечения (рисунок 23).

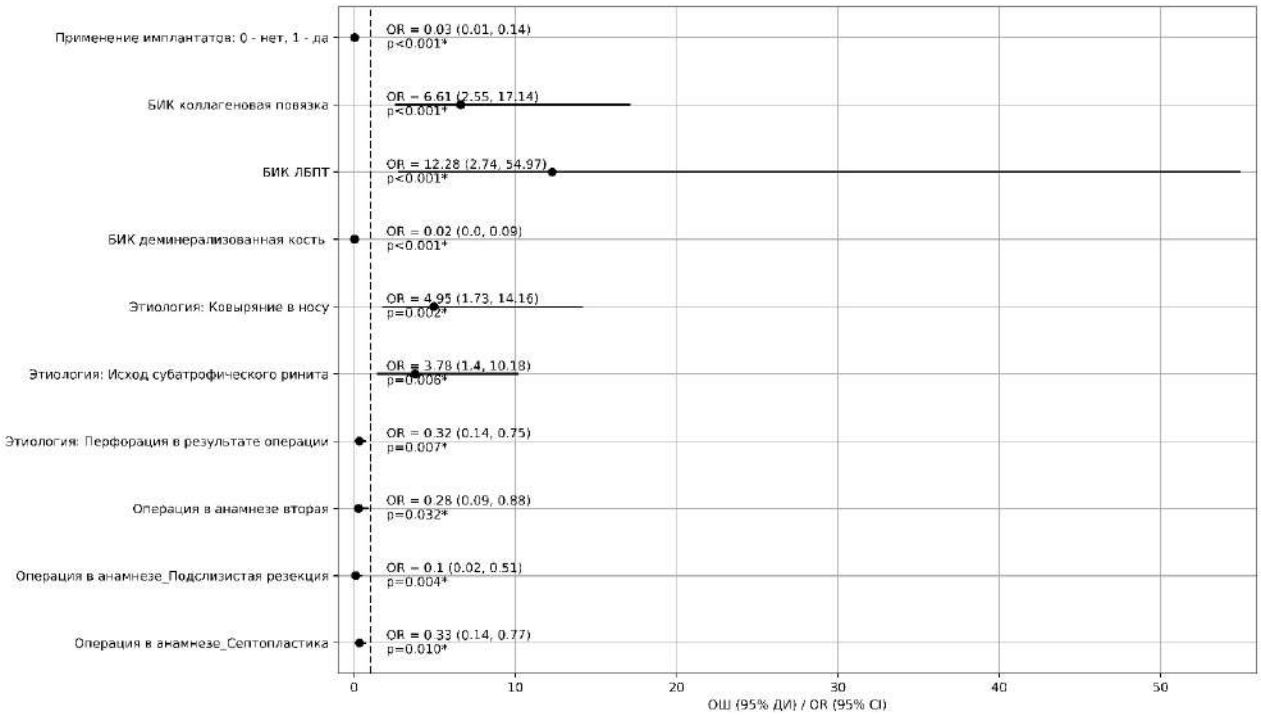


Рисунок 23- результаты статистических сравнений по наиболее значимым предикторам

Применение БИК на основе деминерализованной кости (в качестве интерпозиционного графта продемонстрировало наиболее сильную отрицательную корреляцию с успехом операции (Rm = -0,603; p<0,001). Отношение шансов (ОШ) успешного исхода при его использовании составило 0,02 (95% ДИ [0,005; 0,114]). Данный результат оставался статистически значимым и устойчивым при выполнении многофакторного анализа. Согласно результатам многофакторной логистической регрессионной модели, после корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы, БИК деминерализованная кость сохранил свою прогностическую ценность как независимый предиктор отрицательного исхода операции с скорректированным отношением шансов 0,015 (95% ДИ [0,0; 0,09]; p < 0,001), что указывает на статистическую неэффективность методики и высокий риск реперфорации.

Применение коллагеновой повязки без ЛБТП (БИК коллагеновая повязка) само по себе показало высокую положительную корреляцию с успешным исходом (Rm = 0,393; p<0,001; ОШ=6,61), что свидетельствует о ее самостоятельной эффективности, сопоставимой с пластическим закрытием перфорации перегородки носа только васкуляризированными лоскутами.

Наиболее сильное положительное влияние на результат операции оказало применение БИК на основе коллагена, пропитанного ЛБТП. Данный фактор показал одну из самых высоких положительных корреляций с успешным исходом (Rm = 0,372; p<0,001). Шансы на положительный результат лечения при использовании ЛБТП были в 12,28 раза выше (ОШ=12,28; 95% ДИ [2,74; 54,97]) в сравнениями со случаями, где данная биоконструкция не применялась, что позволяет рассматривать ЛБТП как независимый предиктор успешного исхода, повышающий эффективность операции вне зависимости от других клинических переменных.

На основании результатов многофакторного анализа была разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения (рисунок 24).

В структуру уравнения модели были включены наиболее значимые предикторы положительного и отрицательного результата лечения.

Рисунок 24 - уравнение регрессии для расчета линейного предиктора

$$
\begin{aligned}
x = {} & 3.640 \\
& + 45.598 \times I(\text{Эт.травма}) \\
& + 26.962 \times I(\text{Эт.атроф.ринит}) \\
& + 3.472 \times I(\text{БИК ЛБТП}) \\
& + 3.345 \times I(\text{Метод.2}) \\
& + 1.921 \times I(\text{Бакт.конц.}) \\
& + 1.367 \times I(\text{Оп.в анамн.2}) \\
& - 0.019 \times S(\text{пл.}) \\
& - 1.186 \times I(\text{БИК коллаген}) \\
& - 1.409 \times I(\text{Анамн.септопл.}) \\
& - 2.732 \times I(\text{Анамн.ПРХ}) \\
& - 3.970 \times I(\text{Премедикация}) \\
& - 48.619 \times I(\text{БИК кость})
\end{aligned}
$$

I(·) — индикаторная функция (принимает значение 1, если условие истинно, и 0 в противном случае).

S(пл.) — площадь перфорации в мм².

Характеристики прогностической модели на тестовой выборке представлены в таблице 14.

Таблица 14- Характеристики прогностической модели

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	

Вероятность положительного исхода лечения рассчитывается по формуле, представленной на рисунке 25.

Рисунок 25- уравнение расчета вероятности положительного исхода

$$ВПР = \frac{1}{1 + \exp(-x)}$$

ВПР- вероятность положительного результата лечения
exp- основание натурального логарифма (2.71828)
x- линейный предиктор, рассчитанный по формуле

Для перевода непрерывной вероятности в бинарную классификацию определено пороговое значение 0.7:

- ВПР < 0.7 - прогнозируется отрицательный результат
- ВПР ≥ 0.7 - прогнозируется положительный результат

Анализ финальной модели выявил включение предикторов, чье появление имеет важное клинико-статистическое значение (рисунок 26).

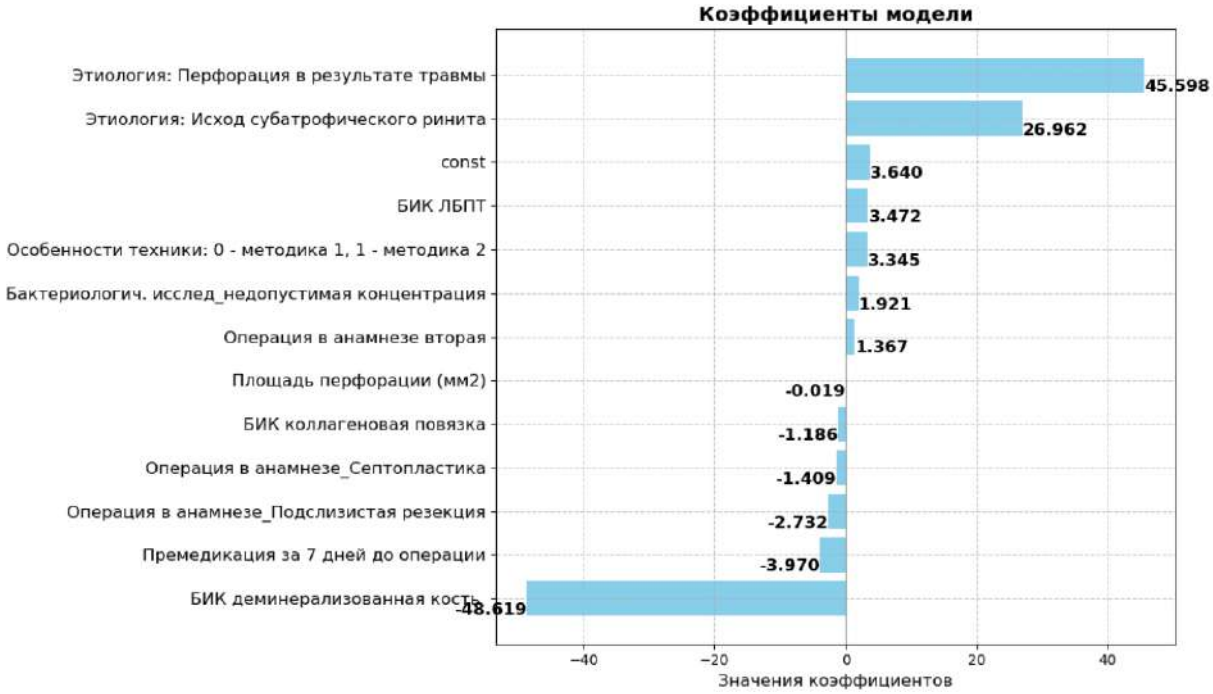


Рисунок 26- Анализ важности критериев при построении математической модели.

Речь идет о факторах «недопустимая концентрация микроорганизмов» и «проведение премедикации за 7 дней до операции. Крайне показательно, что вклад этих факторов в общий прогноз (судя по величине их коэффициентов +1.921 и -3.970) на порядок ниже, чем вклад ключевых переменных, таких как применение БИК деминерализованной кости (коэффициент -48.619) или БИК ЛБТП (коэффициент +3.472).

Это подтверждает, что выбор хирургической методики является ключевым драйвером успеха операции, способным нивелировать влияние второстепенных рисков.

Анализ кривой принятия решения, проведенный путем расчета чистых преимуществ прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования, подтвердил клиническую полезность модели в диапазоне пороговых вероятностей от 0 до 1. Модель превосходит стратегии «лечить всех» и «не лечить никого» в этом диапазоне (рисунок 27).

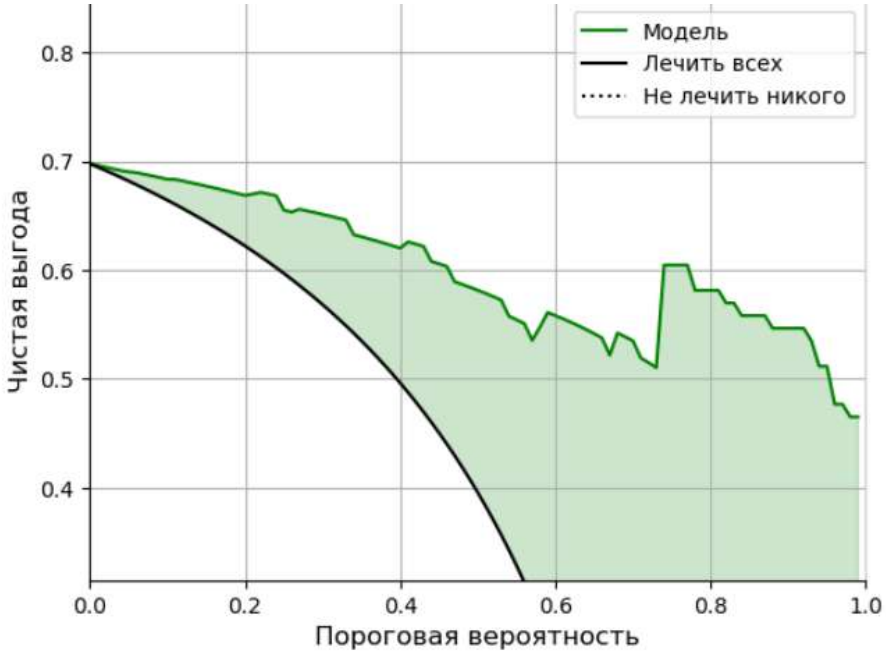


Рисунок 27- анализ кривой принятия решений

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное проспективное рандомизированное исследование позволило получить ряд важных результатов, существенно дополняющих современные представления о ППН и позволяющих пересмотреть некоторые устоявшиеся подходы.

Главным результатом нашего исследования является четкое определение ключевых факторов, определяющих успех хирургического лечения ППН. Полученные данные убедительно демонстрируют, что в современных условиях техническое исполнение операции, хотя и остается важным, уступает по значимости применению биологически активных материалов, целенаправленно стимулирующих регенерацию. Как показал наш анализ, сама по себе хирургическая техника не оказывала решающего влияния на исход ($Rm = 0,137$; $p=0,219$). Этот вывод важен, так как указывает на то, что оба примененных нами метода формирования и перемещения васкуляризированных лоскутов являются технически состоятельными и их выбор может определяться площадью дефекта и предпочтениями хирурга.

В свою очередь, выбор интерпозиционного материала оказался критическим фактором, определяющим прогноз лечения. Наиболее значимым и неожиданным результатом стала полная неэффективность БИК на основе деминерализованной кости при выполнении пластического закрытия перфорации перегородки носа. Показатель отношения шансов (ОШ=0,02) и сильнейшая отрицательная корреляция ($Rm = -0,603$; $p<0,001$) однозначно свидетельствуют о том, что его применение не только не улучшает результаты, но и является статистическим предиктором неудачи. Данный факт требует пересмотра существующих рекомендаций [34, 67] и полного отказа от использования подобных материалов в пластике дефектов перегородки носа. Мы предполагаем, что причина неудачи кроется в несоответствии скорости резорбции трансплантата и темпов его реваскуляризации и формирования рубцовой ткани между лоскутами, что приводит к его лизису.

В противовес этому, наиболее перспективным направлением отчетливо определилось применение БИК на основе коллагена I типа, пропитанного ЛБТП. Показатель ОШ=12,28 является одним из самых высоких в современной литературе, посвященной пластике ППН [61, 63, 69]. Столь выраженный эффект ЛБТП, по нашему мнению, обусловлен синергическим действием нескольких факторов. Создание высокой локальной концентрации факторов роста (PDGF, TGF-β, VEGF, EGF), которые стимулируют ангиогенез, хемотаксис фибробластов и пролиферацию клеток слизистой оболочки полости носа [84, 87]. Барьерная функция и остеокондуктивные свойства коллагеновой матрицы, которая служит каркасом для направленной миграции клеток. Ускорение реэпителизации как области перфорации, так и донорского участка, что сокращает "окно уязвимости" для формирования реперфорации.

Проведенный корреляционный анализ внес ясность во влияние этиологии на исход. Тот факт, что перфорации, возникшие после подслизистой резекции и септопластики, имеют наихудший прогноз (Rm = -0,303 и Rm = -0,246 соответственно), объясняется обширным рубцеванием, нарушением микроциркуляции и дефицитом пластического материала в зоне вмешательства, что создает неблагоприятный фон для репарации. Неожиданным оказался более позитивный прогноз прогноз для перфораций, возникших как исход субатрофического ринита и перфораций в результате привычки к «ковырянию в носу» (Rm = 0,260 и Rm = 0,301). Мы объясняем это тем, что дефект формируется в изолированной зоне на фоне сохранной слизистой оболочки, а также- отсутствием грубых рубцовых изменений и сохраненным потенциалом к регенерации окружающих тканей.

Важными для клинической практики являются данные об отсутствии статистически значимого влияния размера перфорации на исход операции, что подчеркивает весьма высокую вероятность успешного закрытия даже крупных дефектов перегородки носа при условии технически верного исполнения мобилизации лоскутов и использовании эффективных биокомпозитов (ЛБТП).

Отсутствие статистически значимой корреляции между бактериологическим статусом полости носа и отдаленными исходами пластики

перфорации перегородки носа также является важным результатом исследования. Ни качественный состав микрофлоры, ни наличие высокой концентрации микроорганизмов (>10^5 КОЕ/мл) не оказали влияния на частоту реперфораций, отторжения трансплантатов или инфекционных осложнений (p > 0,05 для всех проанализированных переменных). Данный вывод имеет важное практическое значение и ставит под сомнение целесообразность рутинной предоперационной антибиотикопрофилактики и санации полости носа у пациентов без клинических признаков острой инфекции. Наши результаты согласуются с принципами рационального использования антимикробных препаратов и позволяют избежать необоснованной терапии, снижая риски развития антибиотикорезистентности. Полученные данные свидетельствуют о том, что ключевыми факторами успеха являются не микробиологический фон, а техническое совершенство операции (адекватная мобилизация и отсутствие натяжения лоскутов) и применение современных регенеративных технологий. Высокая эффективность биокомпозитных конструкций на основе коллагена I типа с ЛБТП, продемонстрированная в нашем исследовании, вероятно, связана с их способностью стимулировать местные репаративные процессы и создавать биологический барьер, нивелирующий потенциальные риски, связанные с условно-патогенной флорой. Таким образом, основные усилия следует сосредоточить на оптимизации хирургической техники и послеоперационного ведения, а не на борьбе с комменсальной микрофлорой.

Отдельного обсуждения заслуживает выраженный положительный эффект применения биокомпозитной конструкции на основе коллагена и ЛБТП на заживление донорского участка и купирование нейропатии ветвей тройничного нерва после забора лоскута слизистой оболочки дна полости носа. Сокращение сроков регенерации донорской зоны на 30-50%, и значительное ускорение разрешения нейропатии в группе исследования (3.0 [3.0; 4.0]в сравнении с контрольной группой (8.0 [4.0; 10.0] недель, $p < 0.001$). кардинально улучшает качество жизни пациентов в критическом послеоперационном периоде.

Предложенная нами методика адресно воздействует на оба указанных аспекта. Коллагеновая мембрана служит идеальным каркасом (матриксом) для направленной регенерации аксонов, предотвращая образование рубцовой ткани, механически сдавливающей нерв. Лизат богатой тромбоцитами плазмы, в свою очередь, представляет собой концентрат ключевых факторов роста (PDGF, VEGF, IGF, TGF-β, NGF, BDNF и др.), которые стимулируют пролиферацию шванновских клеток, ангиогенез и ремиелинизацию. Фактически, ЛБТП создает оптимальное «тканевое микроокружение» вокруг поврежденного нерва, локально усиливая репаративные процессы и потенциально нивелируя негативное влияние системных метаболических факторов. Таким образом, применение ЛБТП позволяет не только повысить эффективность закрытия перфорации, но и существенно улучшить качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде за счет минимизации столь субъективно неприятного осложнения, как онемение.

Учитывая, что травматическое повреждение нерва запускает каскад реакций, успех которых зависит от адекватного биохимического фона проблема микронутриентного обеспечения при периферических нейропатиях требует дальнейшего углубленного изучения. Перспективным направлением будущих исследований представляется скрининг уровней витаминов группы В, гомоцистеина и метилмалоновой кислоты у пациентов перед проведением операций в полости носа с высоким риском нейропатии. Это позволит не только идентифицировать группы риска по развитию затяжных нарушений чувствительности, но и обосновать необходимость превентивной нутритивной поддержки в составе комплексной терапии.

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.

Заключение

Проведенное комплексное проспективное рандомизированное исследование, посвященное применению технологий регенеративной медицины в лечении пациентов с перфорациями перегородки носа, позволило достичь поставленной цели и решить все сформулированные задачи.

На основании полученных результатов можно констатировать, что современная ринохирургия переходит от сугубо механических подходов к закрытию дефектов к биологически обоснованным методам, направленным на активную стимуляцию репаративных процессов. Внедрение в хирургическую практику разработанных нами биокомпозитных конструкций на основе коллагена I типа и лизата аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (ЛБТП) демонстрирует принципиально новую тактику. Ключевым отличием и залогом высокой эффективности (94% успешных закрытий) явилось не интерпозиционное, а поверхностное расположение биокомпозита, что обеспечивает непрерывную доставку факторов роста к зоне репарации и создает оптимальные условия для реэпителизации.

Важным практическим результатом работы стала не только высокая эффективность метода, но и улучшение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. Доказанное ускорение заживления донорской зоны и значительное сокращение сроков разрешения ятрогенной нейропатии носонебного нерва с 8 до 3 недель решают одну из наиболее острых проблем, связанных с данными вмешательствами.

Полученные данные позволяют пересмотреть ряд устоявшихся парадигм. Во-первых, доказана неэффективность применения аллогенной деминерализованной кости в качестве интерпозиционного графта в данной области. Во-вторых, установлено, что размер перфорации и характер микробиома полости носа не являются определяющими факторами прогноза результата хирургического лечения, что меняет подходы к предоперационной подготовке.

Практические рекомендации

• Для пластического закрытия перфораций перегородки носа рекомендуется использовать биокомпозитные конструкции на основе коллагена I типа, обогащенные лизатом аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (ЛБТП).

• Размещение биокомпозитного материала следует осуществлять поверх перемещенных васкуляризированных лоскутов слизистой оболочки, а не в качестве интерпозиционного трансплантата между ними.

• В целях ускорения регенерации и снижения риска осложнений рекомендуется применять тот же биокомпозит (коллаген + ЛБТП) для покрытия обширной раневой поверхности в области донорского участка (дна полости носа) после формирования васкуляризированного лоскута.

• От использования интерпозиционных трансплантатов на основе аллогенной деминерализованной кости при пластике перфораций перегородки носа следует отказаться ввиду доказанного высокого риска реперфорации (90%).

• 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.

• 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).

Перспективы дальнейших исследований

• Изучение отдаленных результатов (5–10 лет) после применения разработанной методики. Оптимизация состава биокомпозитов (например, включение в них факторов, стимулирующих регенерацию хряща).

• Разработка стандартизированных протоколов получения и применения ЛБТП в ринохирургии.

• Проведение многоцентровых исследований для подтверждения высокой эффективности метода.

Таким образом, настоящее исследование вносит существенный вклад в развитие оториноларингологии и регенеративной медицины, предлагая научно обоснованный, высокоэффективный и воспроизводимый метод лечения пациентов с перфорациями перегородки носа, который рекомендуется для широкого внедрения в практику оториноларингологических отделений.

Список использованной литературы:

1.Агапов И.И., Мойсенович М.М., Васильева Т.В., Пустовалова О.Л., Коньков А.С., Архипова А.Ю. и др. Биодеградируемые матриксы из регенерированного шелка для медицинских целей // Доклады Академии наук. – 2010. – Т. 433, № 5. – С. 1–4.

2.Амангалиев А.Б., Жакенова С.С., Амангалиева Г.Е. Применение биопластического материала «Hyamatrix» при пластике перфорации носовой перегородки // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2-3.— С.8-9.

3.Биология стволовых клеток и клеточные технологии : в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева. – Москва : Медицина, 2009. – Т. 2. – 456 с.

4.Биосовместимые материалы : учеб. пособие / под ред. Севастьянова В.И., Кирпичникова М.П. – Москва : МИА, 2011. – 544 с.

5.Бойко Н.В., Залесская И.А., Панченко С.Н. Возрастные особенности строения хряща перегородки носа // Российская ринология. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 18–20.

6.Бойко Н.В., Стагниева И.В., Залесская И.А. Ультраструктурные изменения хряща перегородки носа после его механического выпрямления // Российская ринология. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 16–19.

7.Боровкова Н.В., Филатова И.А., Ченцова Е.В., Федосеева Е.В., Павленко Ю.А., Шеметов С.А., Петрова А.О., Пономарев И.Н. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) у пациентов с эрозией роговицы или посттравматическим рубцеванием тканей век // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 8–14. [электронный ресурс]. URL:https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-8-14

8.Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы : дис. … канд. мед. наук : 14.00.27 / Брехов Владимир Леонидович. – Курск, 2005. – 145 с.

9.Выбор и изготовление тромбоцитарных препаратов для использования в регенеративной медицине : метод. рекомендации № 23 / Н. В. Боровкова [и др.]. – Москва, 2022. – 27 с.

10.Горбунова Н.В., Широкая А.В., Сардаров Г.Г. Опыт использования ротационных лоскутов слизистой оболочки полости носа при закрытии послеоперационных перфораций перегородки носа // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2023. – Т. 3, № 3. – С. 36–41. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.36107/2782-1714_2023-3-3-36-41

11.Дайхес Н.А., Хамидов А.Г., Лекишвили М.В., Меланьин В.Д. Способ пластики деформированной перегородки носа с использованием импланта "Перфоост": пат.2009107461/14 Рос.Федерация: № 2009107461/14; заявл. 02.03.2009 ; опубл. 10.02.2010.

12.Дворянчиков В.В., Типикин В.П., Шелиховская М.А. Использование при пластике хронических и острых перфораций перегородки носа трансплантационных материалов, обработанных по технологии «Аллоплант» // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19, № 2 (105). – С. 21–27. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-21-27

13.Егоров Н.А. Лабораторные исследования терапевтического потенциала факторов роста аутологичной кондиционированной плазмы и стромально-васкулярной фракции для лечения заболеваний глаз // Мечниковские чтения-2022: материалы 95-ой Всерос. науч.-практ. студенческой конф. с междунар. участием. Т. II. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 68–69.

14.Исмагилов Ш. М., Гилялов М. Н., Салимов Л. И., Нурсаитова Р. М. Пластика дефекта перегородки носа // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 163–164.

15.Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасян А.С., Панасов С. А. Перфорация перегородки носа: современное состояние проблемы // Российская ринология. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 4–9. [электронный ресурс]. URL:https://doi.org/10.17116/rosrino20162414-9

16.Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология : учебник. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. – С. 164–167.

17.Лопатин А.С., Овчинникова Е.В. Особенности хирургического лечения перфораций перегородки носа // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 2. – С. 13–17.

18.Многотомное руководство по оториноларингологии / под ред. Лихачева А.Г.. – Москва, 1963. – Т. 3 : Заболевания верхних дыхательных путей / Лебеденского Б.Н. Заболевания носовой перегородки. – С. 44, 49.

19.Молоков К.В. Пластика перфорации носовой перегородки - необходимость, возможности и эффективность // Российская ринология. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 16–18.

20.Морозов И.И., Грачев Н.С. Результаты хирургического лечения послеоперационных перфораций перегородки носа // Российская ринология. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 197–204.

21.Морозов И.И., Грачев Н.С., Наседкин А.Н. Использование височной аутофасции в пластике стойких послеоперационных перфораций перегородки носа // Head and Neck. Голова и шея. – 2017. – № S1. – С. 77–78.

22.Муслимов С.А., Мусина Л.А., Лебедева А.И., Волгарева Е.А. Применение аллогенных биоматериалов для восстановления баланса в системе «клетки-строма» // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии : сб. материалов V Всерос. симп. с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 87–88.

23.Овчинникова Е.В., Лопатин А.С. Особенности и результаты хирургического лечения перфораций перегородки носа // Российская ринология. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 4–7.

24.Оториноларингология : учебник / Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М.. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-7198-2. – С. 70–81.

25.Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Казихинуров Р.А., Агавердиев М.А., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Мазоров Б.З. Стромально-васкулярная фракция: биология и потенциальное применение // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 92–99. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-92-99

26.Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Козлов В.С., Лопатин А.С. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия. – Москва, 2003. С. 208.

27.Попов В.К. Имплантаты в заместительной и регенеративной медицине костных тканей // Биосовместимые материалы : учеб. пособие / под ред. Севастьянова В.И., Кирпичникова М.П.. – Москва : МИА, 2011. – Гл. 2.4. – С. 253–294.

28.Просекин А. С. Септопластика с использованием биосовместимых эластичных проницаемых имплантатов : дис. … канд. мед. наук : 14.00.04 / Просекин Андрей Сергеевич. – Новосибирск, 2004. – 85 с.

29.Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Лобачева В.В., Золотова А.В., Свистушкин М.В., Кошелева Н.В., Шевчик Е.А., Никифорова Г.Н., Шпичка А.И., Никифорова А.Н., Тычкина И.А. Закрытие перфорации перегородки носа с применением стромально-васкулярной жировой фракции: экспериментальное исследование // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89, № 2. – С. 21–27.

30.Семенов Ф.В., Резников Р.В., Евглевский А.А. Патоморфологические изменения фасции височной мышцы при подготовке ее к использованию в качестве трансплантата барабанной перепонки // Российская оториноларингология. – 2016. – № 4 (83). – С. 69–73.

31.Сургученко В.А. Матриксы для тканевой инженерии и гибридных органов // Биосовместимые материалы : учеб. пособие / под ред. В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова. – Москва : МИА, 2011. – Гл. 2.1. – С. 199–228.

32.Титов Р.С., Файн А.М., Пономарёв И.Н., Боровкова Н. В., Мажорова И. И., Хамидова Л. Т., Евграфов П. Г., Ваза А. Ю., Скуратовская К. И. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) у пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 52–59. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.CLIN.2

33.Туровский А.Б., Чумаков П.Л. Перфорация перегородки носа: вопросы этиологии, патогенеза и лечения // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 1. – С. 54–57.

34.Фетисов И.С., Грачев Н.С., Наседкин А.Н., Морозов И.И. Импланты в реконструктивной хирургии носа // Head and Neck. – 2014. – № 4. – С. 58–63.

35.Хамидов А.Г., Дайхес Н.А., Бакуев М.М., Ахмедов Ш.М., Рябов А.Ю., Юрасова Ю.Б., Лекишвили М.В. Экспериментальная оценка деминерализованных костных имплантатов «Перфоост» в качестве материала, пригодного для реконструкции поврежденной носовой перегородки // Гены и клетки. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 56–61.

36.Хамидов А.Г., Лекишвили М.В., Бакуев М.М., Меланьин В.Д., Шахназаров М.А. Экспериментальное обоснование клинического применения деминерализованного костного импланта «Перфоост» для пластики перегородки носа // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6. – С. 117–123.

37.Царапкин Г.Ю., Кунельская Н.Л., Зайратьянц О.В., Товмасян А.С., Мусаева М.М., Кочеткова Т.А. Морфологические особенности мукоперихондрия у пациентов с посттравматической деформацией перегородки носа // Российская оториноларингология. – 2021. – Т. 20, № 2 (111). – С. 56–64.

38.Чаббаров Ю.Р., Кузнецов Н.С. Основные свойства тканеинженерных конструкций // GLOBAL SCIENCE : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. – Пенза, 2023. – С. 171–173.

39.Шубняков М.И., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Василькин А.К. Эффективность инъекционной терапии с использованием стромально-васкулярной фракции совместно с обогащенной тромбоцитами плазмы (ACP-SVF) в полость сустава у пациентов с терминальными стадиями артроза коленного и тазобедренного сустава // III конгресс ОРТОБИОЛОГИЯ 2022 «от исследования к клинической практике» : тезисы. – Воронеж, 2022. – С. 15–16.

40.Acero J. et al. The behaviour of titanium as a biomaterial: microscopy study of plates and surrounding tissues in facial osteosynthesis // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 1999. – Vol. 27. №2– P. 117–123.

41.Alobid I. Endoscopic closure of septal perforations. Cierre endoscópico de las perforaciones septales // Acta Otorrinolaringológica Española (English Edition). – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 165–174. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.02.001

42.Ansari K., Asaria J., Hilger P., Adamson P. A. Grafts and implants in rhinoplasty—techniques and long-term results // Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 42–58. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.otot.2008.06.001

43.Atala A., Lanza R., Thompson J., Nerem R. Principles of Regenerative Medicine. – 1st ed. – London, United Kingdom: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2019.. – 1119 p.

44.Bansberg S. F., Taylor C. M., Marino M. J., Courson A. M., Miglani A. Autologous Interposition Grafts for Mucosal Flap Septal Perforation Repair // Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine. – 2024. – Vol. 26, № 2. – P. 111–116. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1089/fpsam.2022.0179

45.Bugten V., Nordgård S., Steinsvåg S. The effects of debridement after endoscopic sinus surgery // Laryngoscope. – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 2037–2043. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000241368.74592.9b

46.Cavada M. N., Orgain C. A., Alvarado R., Sacks R., Harvey R. J. Septal Perforation Repair Utilizing an Anterior Ethmoidal Artery Flap and Collagen Matrix // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 256–262.[электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1177/1945892418816959

47.Climo S. The surgical closure of a large anterior perforation of the nasal septum // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1956. – Vol. 17, № 5. – P. 410–414.

48.Collawn S. S., Fix R. J., Moore J. R. et al. Nasal cartilage grafts: more than a decade of experience // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1998. – Vol. 101, № 6. – P. 1675–1683.

49.Daneshi A., Mohammadi S., Javadi M., Hassannia F. Repair of large nasal septal perforation with titanium membrane: report of 10 cases // American Journal of Otolaryngology. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 387–389. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.04.009

50.Deng C., Li R., Yang J., Huang Q., Xu L. Repairing large perforation of nasal septum with titanium membrane and local pedicled mucoperiosteum flap // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology. – 2006. – Vol. 20, № 8. – P. 358–359.

51.Epprecht L., Schlegel C., Holzmann D., Soyka M., Kaufmann T. Closure of nasal septal perforations with a polydioxanone plate and temporoparietal fascia in a closed approach // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 190–195. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4431

52.Fairbanks D. N. Closure of Large Nasal Septal Perforations // Archives of Otolaryngology. – 1970. – Vol. 91, № 5. – P. 403–406. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1097/00006534-195605000-00012

53.Fermin J. M., Bui R., McCoul E., Alt J., Avila-Quintero V. J., Chang B. A., Yim M. T. Surgical repair of nasal septal perforations: A systematic review and meta-analysis // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 1104–1119. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/alr.22965

54.Ferreira C. R. E. Q. et al. Use of platelet-rich plasma in the healing of nasal septal mucosa: experimental study in rabbits // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2022. – Vol. 88, № 6. – P. 843–849. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.013

55.Flavill E., Gilmore J. E. Septal perforation repair without intraoperative mucosal closure // Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124, № 5. – P. 1112–1117. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/lary.24386

56.Gendler E. Perforated demineralized bone matrix: a new form of osteoinductive biomaterial // Journal of Biomedical Materials Research. – 1986. – Vol. 20, № 6. – P. 687–697. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1002/jbm.820200603

57.Gollom J. Perforation of the Nasal Septum // Archives of Otolaryngology. – 1968. – Vol. 88, № 5. – P. 518–525.

58.Gravina A., Pai K. K., Shave S., Eloy J. A., Fang C. H. Endoscopic Techniques for Nasal Septal Perforation Repair: A Systematic Review // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2023. – Vol. 132, № 5. – P. 527–535. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1177/00034894221098704

59.Hanci D., Çelik C., Altun H., Uyar Y. Fascia Lata-Fat Island Graft in Septal Perforation Repair // Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine. – 2024. – Vol. 26, № 3. – P. 339–343. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1089/fpsam.2023.0163

60.Hanci D., Onaran Ö. İ., Altun H., Uyar Y. Innovative Repair Method for Septal Perforation Repair: The Fascia Lata and Platelet-Rich Plasma Fusion Technique // Aesthetic Plastic Surgery. – 2024.— Vol.48, №20 — P.4095-4098. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1007/s00266-024-04307-4

61.Hanci D., Uyar Y. A new method for septum perforation repair: fascia lata with platelet-rich plasma // Journal of Craniofacial Surgery. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. e102–e105. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001366

62.Imperatori C.J., Burman H.J. Diseases of the Nose and Throat. – Hagerstown, Md : Harper & Row Publishers Inc, 1935. – P. 122–124.

63.Imperatori C.J., Burman H.J. Diseases of the Nose and Throat. – 2nd ed. – Hagerstown, Md : Harper & Row Publishers Inc, 1939. – P. 123–124.

64.Jackson C., Coates G. M. Nose, Throat, and Ear and Their Diseases. – Philadelphia : WB Saunders Co, 1929. – P. 78–79.

65.Jung D. H., Kim B. R., Choi J. Y., Rho Y. S., Park H. J., Han W. W. Gross and pathologic analysis of long-term silicone implants inserted into the human body for augmentation rhinoplasty: 221 revision cases // Plastic and

Reconstructive Surgery. – 2007. – Vol. 120, № 7. – P. 1997–2003. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1097/01.prs.0000287328.20294.0a

66.Kim D. H., Kim S. W., Hwang S. H. Meta-analysis of the effect of nasal irrigation after functional endoscopic sinus surgery // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 502–510. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1177/1945892418792771

67.Kim S. W., Rhee C. S. Nasal septal perforation repair: predictive factors and systematic review of the literature // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 58–65. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32834dfb21

68.Klazen Y., Van der Cruyssen F., Vranckx M., Van Vlierberghe M., Politis C., Renton T., Jacobs R. Iatrogenic trigeminal post-traumatic neuropathy: a retrospective two-year cohort study // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2018. – Vol. 47, № 6. – P. 789–793. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.02.004

69.Kozakiewicz M., Elgalal M., Loba P. et al. Clinical application of 3D pre-bent titanium implants for orbital floor fractures // Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. – 2009. – Vol. 37, № 4. – P. 229–234. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.11.009

70.Kridel R. W. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations // Facial Plastic Surgery Clinics of North America. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 435–450.[электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1016/j.fsc.2004.04.014

71.Lanier B., Kai G., Marple B., Wall G. M. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2007. – Vol. 99, № 6. – P. 473–479. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60373-0

72.Langer R., Vacanti J. P. Tissue engineering // Science. – 1993. – Vol. 260, № 5110. – P. 920–926. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1126/science.8493529

73.Lee K. C., Lee N. H., Ban J. H., Jin S. M. Surgical treatment using an allograft dermal matrix for nasal septal perforation // Yonsei Medical Journal. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 244–248. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.2.244

74.Li X., Wang J., Ye Z., Li J. Levels of Th17-related cytokines in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 2327–2331. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.3892/etm.2017.4230

75.Low T. H., Woods C. M., Ullah S., Carney A. S. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2014. – Vol. 4, № 10. – P. 816–822. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/alr.21373

76.Martinez-Zapata M. J., Martí-Carvajal A. J., Solà I. et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – № 5. – Art. CD006899. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3

77.Meyer R. Nasal septal perforations must and can be closed // Aesthetic Plastic Surgery. – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 345–355. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1007/BF00451339

78.Mladina R., Cujić E., Subarić M., Vuković K. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study // American Journal of Otolaryngology. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 75–82. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.02.002

79.Moon I. J., Kim S. W., Han D. H., Kim S. T., Min Y. G., Lee C. H., Rhee C. S. Predictive factors for the outcome of nasal septal perforation repair // Auris Nasus Larynx. – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 52–57. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.anl.2010.05.006

80.Morse J., Harris J., Owen S., Sowder J., Stephan S. Outcomes of Nasal Septal Perforation Repair Using Combined Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Construct // JAMA Facial Plastic Surgery. – 2019. – Vol. 21,

№ 4. – P. 319–326. [электронный ресурс].URL: https://doi.org/10.1001/jamafacial.2019.0020

81.Niermeyer W. L., Rodman C., Li M. M., Chiang T. Tissue engineering applications in otolaryngology-The state of translation // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 630–648. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/lio2.416

82.Nuñez-Fernández D., Vokurka J., Chrobok V. Bone and temporal fascia graft for the closure of septal perforation // Journal of Laryngology and Otology. – 1998. – Vol. 112, № 12. – P. 1167–1171. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1017/S0022215100142744

83.Oberg D., Akerlund A., Johansson L., Bende M. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study // Rhinology. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 72–75.

84.Özer S., Süslü A. E., Yılmaz T., Önerci T. M. Sandwich graft technique outcomes in medium and large size nasal septal perforations // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2022. – Vol. 88, № 6. – P. 896–901. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.018

85.Pereira C., Santamaría A., Langdon C., López-Chacón M., Hernández-Rodríguez J., Alobid I. Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment // Current Allergy and Asthma Reports. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Art. 5. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1007/s11882-018-0754-1

86.Principi N., Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2017. – Vol. 14, № 11. – Art. 1383. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.3390/ijerph14111383

87.Quinn J. G., Bonaparte J. P., Kilty S. J. Postoperative management in the prevention of complications after septoplasty: a systematic review // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, № 6. – P. 1328–1333. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/lary.23848

88.Rossi Meyer M. K., Abtahi A. R., Owen S. R. Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Repair of Nasal Septal Perforation // Annals of

Otology, Rhinology & Laryngology. – 2024. – Vol. 133, № 1. – P. 63–68. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1177/00034894231183497

89.Rotter N., Tobias G., Lebl M. et al. Age-related changes in the composition and mechanical properties of human nasal cartilage // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2002. – Vol. 403, № 1. – P. 132–140. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/S0003-9861(02)00263-1

90.Rusetsky Y., Mokoyan Z., Elumeeva A. Repair of postoperative and recurrent nasal septal perforations using L-strut overlay flap // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2022. – Vol. 279, № 5. – P. 2701–2705. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1007/s00405-022-07332-8

91.Salyer K. E., Gendler E., Menendez J. L., Simon T. R., Kelly K. M., Bardach J. Demineralized perforated bone implants in craniofacial surgery // Journal of Craniofacial Surgery. – 1992. – Vol. 3, № 2. – P. 55–62. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1097/00001665-199209000-00002

92.Sándor G. K., Numminen J., Wolff J. et al. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with cranio-maxillofacial hard-tissue defects // Stem Cells Translational Medicine. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 530–540. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0173

93.Seda H. J. Closure of nasal septal perforation with composite flaps // Laryngoscope. – 1977. – Vol. 87, № 11. – P. 1942–1944. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/lary.1977.87.11.1942

94.Seeley R. C. Repair of the septal perforation; a rhinologic problem; a rhinoplastic approach; author's technique // Laryngoscope. – 1949. – Vol. 59, № 2. – P. 130–146. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1288/00005537-194902000-00003

95.Sharma A., Janus J., Diggelmann H. R., Hamilton G. S. 3rd. Healing septal perforations by secondary intention using acellular dermis as a bioscaffold // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2015. – Vol. 124, № 6. – P. 425–429. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1177/0003489414565002

96.Stoor P., Grénman R. Bioactive glass and turbinate flaps in the repair of nasal septal perforations // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2004. – Vol. 113, № 8. – P. 655–661. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1177/000348940411300811

97.Teixeira J., Certal V., Chang E. T., Camacho M. Nasal Septal Deviations: A Systematic Review of Classification Systems // Plastic Surgery International. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 7089123. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1155/2016/7089123

98.Tzelnick S., Alkan U., Mizrachi A. et al. Sinonasal Morbidity Following Endoscopic Skull Base Surgery: A Prospective Cohort Study // Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131, № 6. – P. E1822–E1829. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/lary.29265

99.Wang H., Zhu C., Xu Z. et al. Clinical application of collagen membrane with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to repair nasal septal perforation // Biomedical Materials. – 2021. – Vol. 17, № 1. – Art. 015023. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac33c0

100.Weyer N., Schon R., Voss P. et al. Accuracy of orbital floor reconstruction using resorbable and titanium materials // Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. – 2006. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 10.

101.Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // The Journal of Pathology. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 199–210. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1002/path.2277

102.Xie L., Chen J., Wang H., Zheng D., Zhu J. Application of platelet-rich plasma in oral and maxillofacial surgery: a literature review // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 9466–9474.

103.Zielnik-Jurkiewicz B., Olszewska-Sosińska O. The nasal septum deformities in children and adolescents from Warsaw, Poland // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 731–736. [электронный ресурс].URL:https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.09.014

Приложения

Приложение 1. Визуально-аналоговая шкала эндоскопической оценки эпителизации дна полости носа

	Характеристика	**Балл**	**Характеристика**	**Балл**	**Характеристика**	**Балл**	**Характеристика**	**Балл**
Оголенный участок кости	100% донорского участка	3 балла	Менее 100%, но более 50% площади донорского участка	2 балла	Менее 50% площади донорского участка	1 балл	Отсутствует	0 баллов
Корки	Геморрагические корки покрывают 100% площади донорского участка	3 балла	Геморрагические корки покрывают менее 100%, но более 50% площади донорского участка	2 балла	Геморрагические корки покрывают менее 50% площади донорского участка	1 балл	Отсутствуют	0 баллов
Фибрин	Фибрин покрывает 100% площади донорского участка	3 балла	Фибирн покрывает менее 100%, но более 50% площади донорского участка	2 балла	Фибрин покрывает менее 50% площади донорского участка	1 балл	Фибрин отсутствует	0 баллов

Грануляционная ткань	Грануляционная ткань покрывает донорский участок на 100%	3 балла	Гранулчционная ткань покрывает менее 100%, но более 50% площади донорского участка	2 балла	Грануляционная ткань покрывает менеее 50% площади донорского участка или сформирована по краям донорского участка	1 балл	Гранулчционная ткань отсутствует	0 баллов
Геморрагическое отделяемое	Геморрагической отделяемое в общем носовом ходе	3 балла	Геморрагической отделяемое при удалении корочек	2 балла	Геморрагической отделяемое при прикосновении к слизистой оболочке	1 балл	Геморрагической отделяемое отсутствует	0 баллов
Рубец	В области донорского участка имеется рубец	3 балла					Ребе отсутствует	0 баллов
Синехия	Нижняя носовая раковина спаяна с дном полости носа на 100%		Нижняя носовая раковина спаяна с дном полости носа на 50%	2 балла	В области заднего конца нижней носовой раковины синехия с дном полости носа	1 балл	Синехии отсутствуют	0 баллов

Приложение 2. Шкала оценки нейрогенных нарушений после ринохирургических вмешательств (ШОН-РХ)

*Обязательный вопрос

1. ФИО *

2. Дата заполнения *

Пример: 7 января 2019 г.

Интенсивность онемения

Пожалуйста, оцените Ваши ощущения в области твердого неба и верхних зубов на стороне операции за последние 24 часа по шкале от 0 до 10, где 0- полное отсутствие онемения, 10- самое сильное онемение, которое Вы можете представить. (Если операция была более 10 недель, пожалуйста, вспомните, что Вы ощутили в первые сутки)

3. Интенсивность онемения в области твердого неба и зубов со стороны операции *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

Влияние на качество жизни

Оцените насколько ощущения мешали Вам в следующих ситуациях (0- совсем не мешало, 10- делало действие невозможным)

4. Прием пищи (жевание, глотание) *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯

Совсем не мешало — Делало действие невозможным

5. Разговор *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯

Совсем не мешало — Делало действие невозможным

6. Чистка зубов/ полоскание рта *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯

Совсем не мешало — Делало действие невозможным

13. Неделя 2 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

14. Неделя 3 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

15. Неделя 4 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

16. Неделя 5 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

Качество ощущений

Оцените выраженность каждого симптома по шкале от 0 до 3, где

- 0 - отсутствуют
- 1 - слабо выражены (заметно только при сосредоточении)
- 2 - умеренно выражен (легко ощутим, но не доминирует)
- 3 - сильно выражен (доминирующее ощущение)

7. Онемение (заморозка у стоматолога) *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3
◯	◯	◯	◯

Отсутствуют Сильно выражены

8. Покалывание (мурашки) *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3
◯	◯	◯	◯

Отсутствуют Сильно выражены

9. Жжение *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3
◯	◯	◯	◯

Отсутствуют Сильно выражены

10. Боль *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3
◯	◯	◯	◯

Отсутствуют Сильно выражены

11. Искажение чувствительности (например, холодное кажется горячим) *

Отметьте только один овал.

0	1	2	3
◯	◯	◯	◯

Отсутствуют Сильно выражены

Как менялись Ваши ощущения в процессе восстановления

В период с 1 по 10 неделю с момента операции, Вы замечали:

- 1.- Значительное улучшение
- 2.- Небольшое улучшение
- 3.- Без изменений
- 4.- Небольшое ухудшение
- 5.- Значительное ухудшение

12. Неделя 1 *

Отметьте только один овал.

- ◯ Значительное улучшение
- ◯ Небольшое улучшение Без изменений
- ◯ Небольшое ухудшение
- ◯ Состояние как до операции (ощущений не было)

17. Неделя 6 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

18. Неделя 7 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

19. Неделя 8 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

20. Неделя 9 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)

21. Неделя 10 *

Отметьте только один овал.

- Значительное улучшение
- Небольшое улучшение Без изменений
- Небольшое ухудшение
- Состояние как до операции (ощущений не было)
- По прежнему ощущаю онемение

22. Если Вы по-прежнему ощущаете онемение, пожалуйста уточните его интенсивность по шкале от 0 до 10 и дату операции.