

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Епифанов Сергей Александрович**

**Инновационные технологии в реконструктивной хирургии носа  
(клинико-экспериментальное исследование)**

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**14.01.17 - Хирургия**

Научный консультант:  
Заслуженный врач РФ  
д.м.н., профессор О.Э. Карпов

Москва - 2016

## Оглавление

Введение .....	5
ГЛАВА I. Обзор литературы .....	15
1.1 Функциональная и эстетическая хирургия носа .....	15
1.2 Имплантационные материалы в хирургии носа .....	18
1.3 Патофизиологические аспекты заживления раны в хирургии .....	33
1.4 Применение компонентов аутокрови в хирургии .....	39
1.5 Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию .....	40
1.6 Методика получения обогащенной тромбоцитами плазмы .....	43
1.7 Применение обогащённой тромбоцитами плазмы в реконструктивной хирургии .....	48
II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	53
2.1. Методика получения фибринового матрикса .....	53
2.2. Материалы и методы экспериментального исследования <i>in vivo</i> .....	59
2.3. Общая характеристика пациентов .....	62
2.4. Клинические методы исследования .....	64
2.4.1. Исследование функциональной активности носа и верхних дыхательных путей .....	65
2.4.2. Операционная микроскопия .....	66
2.4.3. Оптическая эндоскопия .....	67
2.4.4. Компьютерная томография носа .....	68
2.4.5. Передняя активная риноманометрия .....	69
2.5. Статистическая обработка результатов исследований .....	70
ГЛАВА III. Экспериментальное исследование <i>in vitro</i> .....	71
3.1. Методы исследования <i>in vitro</i> .....	71
3.2. Результаты экспериментальных исследований <i>in vitro</i> .....	74
3.3. Морфологическая оценка геля, полученного после активации процесса дегрануляции тромбоцитов с использованием 10%-ого раствора кальция хлорида .....	81

ГЛАВА IV. Сравнительная морфологическая оценка результатов применения различных имплантатов и трансплантатов в эксперименте <i>in vivo</i> .....	87
4.1. Модель экспериментального исследования <i>in vivo</i> .....	88
4.1.1. Образцы, использованные в эксперименте .....	88
4.1.2. Подготовка обогащенной тромбоцитами плазмы крови .....	88
4.1.3. Подготовка образцов .....	89
4.1.4. Формирование групп .....	89
4.1.5. Подготовка к имплантации .....	90
4.1.6. Проведение имплантации .....	90
4.1.7. Наблюдение за животными.....	91
4.1.8. Этапы исследования .....	91
4.2. Результаты исследования .....	93
ГЛАВА V. Хирургическое лечение больных с деформацией наружного носа и его перегородки.....	137
5.1. Гидропрепаровка и инфльтрационная анестезия.....	138
5.2. Реконструкция перегородки носа.....	138
5.3. Методики получения костных и аутохрящевых трансплантатов для реконструктивной хирургии носа .....	138
5.4. Методика хирургического вмешательства с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса.....	143
5.5. Диссекция мягкотканного лоскута.....	149
5.6. Методика хирургического вмешательства на спинке носа .....	149
5.7. Методика хирургического вмешательства на кончике носа .....	157
5.8. Закрытие раны.....	158
5.9. Иммобилизация.....	159
ГЛАВА VI. Хирургическое лечение больных с перфорацией перегородки носа .....	160
ГЛАВА VII. Результаты хирургического лечения больных.....	166
Заключение .....	188

Выводы .....	198
Практические рекомендации .....	198
Список литературы .....	200

## Введение

### Актуальность

Реконструктивная хирургия средней зоны лица и носа является мультидисциплинарной проблемой, в решении которой вовлечены представители многих специальностей – оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, пластические хирурги, офтальмологи, травматологи, нейрохирурги, эндоскописты и другие (Решетов И.В. и соавт. 2015).

Основные принципы современной хирургии носа - это полное анатомо-функциональное восстановление деформированных и утраченных структур.

Анализ данных литературы, посвященной реконструктивной хирургии деформаций носа и внутриносовых структур, показывает, что выбор методов хирургической коррекции дефектов носа и профилактики послеоперационных осложнений по-прежнему остается предметом дискуссий, о чем свидетельствует высокая частота неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных (Добряков Б.Б., и соавт. 2003; Русецкий Ю.Ю., 2009; Оганесян С.С., 2009; Алексанян Т.А., 2011; Rohrich R. et al., 2000).

Реконструктивная хирургия носа практически всегда сопряжена с необходимостью использования дополнительных пластических материалов, при этом в большинстве случаев неудовлетворительные результаты связаны именно с применением различных имплантатов и трансплантатов (Millard D.R., 1969; Juri J., 1993; Sheen J.H., 1993; Elshahy N., 2000; Daniel R.K., 2002).

Требования к пластическим материалам, используемым в хирургии, различны и, во-многом, определяются специфическими особенностями тканей и структур, для замещения которых они предназначены. Так, помимо биологической совместимости или, как минимум, инертности, имплантаты должны обладать соответствующей гибкостью или, напротив, нести каркасную функцию, а иногда – выполнять обе задачи одновременно (Решетов И.В., Батухтина Е.В., Васильев А.В., Киселева Е.В., 2013).

В качестве пластического материала для реконструктивной хирургии

носа и внутриносовых структур применяют аутооткани (Кицера А.Е., Борисов А.Д., 1986; Стукер Ф.Д., 1994; Shultz-Coulon H., 1983; Conley J., 1985), аллотрансплантаты (Кицера А.Е., Борисов А.А., 1986, 1987; Богданов В.В., Балабанцев А.Г., 1990; Hellmich S., 1989; Магомедов М.М., 1998), синтетические материалы (Курилин И.А., Федун Н.Ф., 1967; Федун Н.Ф., 1968, 1970; Hayward P., Mackay, 1987).

Большинство специалистов едины во мнении, что наилучшими свойствами обладают аутооттрансплантаты, т.е. изготавливаемые из собственных тканей человека. Однако, зачастую, дефицит собственных тканей (в частности, хрящей) или отказ пациентов от взятия аутооттрансплантатов в областях, находящихся за пределами зоны выполнения основного вмешательства, вынуждают хирургов заниматься поиском новых пластических материалов (Rech A., Cannon I.M., Gitenet P., 1976; Peck G.C., 1983; Sheen J.H., 2000).

В качестве аутооттрансплантатов, применяемых в реконструктивной хирургии носа, чаще всего используют удаленные участки хряща и кости структур носа (Хасанов С.А. и соавт., 1980; Кокорев Г.П., 1981; Кицера А.Е., Борисов А.А., 1987; Кварая Д.Д., 1983; Скуратовский Б.Е., 1989; Gubisch W. et al., 1989; Huizing E. et al., 1989). Однако, далеко не всегда возможно сформировать трансплантат, достаточный по величине и размерам, из удаленной части костно-хрящевого скелета носа, к тому же деформированной (Горбачевский В.Н. и соавт., 1991). Более того, фрагменты реимплантируемого хряща, как правило, лишены надхрящницы, в этих условиях нарушенной трофики хрящ при заживлении скручивается и деформируется, сводя на нет результат операции (Huizing E., 1988). В свою очередь, реимплантируемые аутокостные структуры подвержены значительной и неконтролируемой резорбции (Goldberg V.M., 1987; Marx R.E., 2005).

Алломатериалы для имплантации представлены, в основном, костной и хрящевой тканью, полученной из трупного материала, прошедшего процессы высокотемпературной обработки и гамма-облучения, деминерализации и

лиофилизации, обработки оксидом этилена и прочие. Несмотря на высокую степень обработки алломатериалов, а также тщательный контроль перед их использованием, в литературе описаны осложнения, вызванные передачей гепатитов В и С, ВИЧ, а также случаи остеонекроза и остеоартрита, связанные с применением аллотрансплантатов (Назаренко М.Ю., 1990, Ломницкий И.Я., 1991; Сысолятин П.Г., 1998; Лосев Ф.Ф., 2000; Friedlaender G.E., 1983).

Использование синтетических материалов (пластмассы, силикон, углеродные конструкции и др.) ограничено ситуациями, сопровождающими устранение поверхностных деформаций носа и его перегородки, так как в большинстве случаев наблюдается их инфицирование, прорезывание швов, смещение, образование свищей (Брусова Л.А., 1996; Затолока Д.А. и соавт., 1999; Yi C.X., 1991; Yaremchuk M.J., 1998; Guyuron B., 2003).

По данным специальной литературы, частота осложнений после хирургической коррекции перегородки носа колеблется от 10% до 27%. Из характерных осложнений отмечены перфорация и флотация перегородки носа, встречающиеся в 20% и 18% наблюдений, соответственно. Вторичная деформация внутриносовых структур имеет место от 8% до 15% случаев. Повреждения слизистой оболочки во время пластики перегородки носа встречаются в 30% случаев, и из них около 7% приводят к образованию перфорации. По данным ряда авторов, осложнения ринопластики составляют от 1,7% до 18% наблюдений (Протасевич Г.С., 1981; Пшениснов П.К., 2001; Гюсан А.О., 2009; Вахрамеев И.Н., 2011; и др.).

Интеграция в современную медицинскую науку клеточных технологий позволила по-новому взглянуть на существующие методики применения различных имплантационных материалов для реконструктивной хирургии. Одним из таких материалов, нашедшим достаточно широкое применение во многих разделах медицины, является аутологичный фибриновый матрикс, получаемый из плазмы крови и известный под названием «тромбоцитарный концентрат» или «тромбоцитарный гель» (Иванов С.Ю. и соавт. 2004; Брехов В.Л., 2005;

Лалабекян Б.А., 2006; Pertungaro P., 2000; Marx R.E., 2005). Биологический эффект технологии основан, среди прочих, на активации системы гемостаза, в результате чего тромбоциты изменяют свою форму и выделяют значительное количество специфических биологических факторов роста, которые индуцируют миграцию и пролиферацию мезенхимальных клеток-предшественников, стимулируют неоангиогенез и регенерацию не только твердых, но и мягких тканей. Кроме факторов роста, фибриновые матриксы содержат некоторые белки плазмы - фибриноген, протромбин и др., которые также оказывают влияние на процессы регенерации, являясь матрицей для миграции клеток (Choi В.Н., et al., 2005). Весьма перспективным является получение трехмерных фибриновых матриксов, обладающих заданной формой и плотностью.

Обогащённая тромбоцитами плазма, вне сомнения, представляет большой практический интерес в плане ее применения в хирургии. Однако нерешенность таких задач, как стандартизация процессов приготовления препарата, научная и практическая обоснованность применения той или иной его формы, получение статистически значимых данных - требует анализа практического опыта и продолжения научных исследований в этой области в рамках доказательной медицины. Нет четкого ответа на следующие вопросы: какой тип препарата использовать предпочтительнее – гель или матрицу; как сильно отличается клинический эффект при использовании различных форм препаратов?

На сегодняшний день в доступной специальной литературе отсутствуют публикации, посвященные применению аутологичных тканевых фибриновых матриксов в реконструктивной хирургии в целом и, в частности, в хирургии носа и внутриносовых структур.

Таким образом, до настоящего времени проблема поиска адекватного пластического материала, отвечающего предъявляемым требованиям, имеющегося в достаточном количестве, остается весьма актуальной в реконструктивной хирургии носа вследствие недостаточной освещенности многих вопросов, связанных с их получением и применением.



Вышеуказанные мотивы побудили провести настоящее экспериментальное и клиническое исследование, посвященное применению различных современных имплантатов и трансплантатов, традиционно используемых в реконструктивной хирургии носа, в том числе их сочетанному применению в комбинации с компонентами крови.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур, в том числе сочетающимися с поражением смежных анатомических областей, за счет разработки и внедрения аутологичных трансплантатов, созданных на основе фибриновых матриксов.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ причин специфических осложнений, возникающих в процессе хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур.

2. Разработать в эксперименте *in vitro* методику получения трехмерного фибринового матрикса.

3. Изучить в эксперименте *in vitro* влияние хлорида кальция в качестве активатора дегрануляции тромбоцитов, а также определить оптимальную скорость образования фибринового свертка в ходе получения трехмерного фибринового матрикса.

4. Изучить в эксперименте структуру фибринового матрикса и ее влияние на характеристики аутооттрансплантатов в динамике.

5. Провести в эксперименте *in vivo* морфологические исследования течения репаративных процессов после применения синтетических имплантатов, аутооттрансплантатов костной и хрящевой ткани, как в нативном виде, так и в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой.

6. Разработать методику хирургического лечения пациентов с деформациями носа и внутриносовых структур путем внедрения

инновационной технологии имплантации аутологичных тканевых фибриновых матриксов.

7. Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения аутологичных тканевых фибриновых матриксов с традиционными методами хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур .

### **Научные положения, выносимые на защиту**

- Тканевой фибриновый матрикс демонстрирует преимущества перед другими современными имплантатами и трансплантатами при использовании в реконструктивной хирургии – легкость и удобство приготовления и применения, универсальность, физиологичность, биосовместимость, возможность получения в требуемом количестве.

- Использование тканевого фибринового матрикса является эффективным способом профилактики специфических осложнений ближайшего и отдалённого периодов в реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур.

- Инновационная технология применения аутологичных тканевых фибриновых матриксов в реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур позволяет достичь более выраженного функционального эффекта по сравнению с традиционными методами.

### **Научная новизна**

1. В результате экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* проведен в динамике сравнительный анализ результатов и специфических осложнений, возникающих в процессе применения различных имплантатов и трансплантатов, наиболее часто используемых в реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур.

2. В результате проведённых *in vitro* и *in vivo* экспериментальных исследований обоснована возможность применения тканевых фибриновых

матриков в реконструктивной хирургии, в том числе, для восстановления костно-хрящевого скелета носа и его перегородки.

3. Разработана инновационная технология получения аутотрансплантата на основе тканевого фибринового матрикса и размельченных фрагментов четырехугольного хряща для восстановления костно-хрящевого скелета носа и его перегородки в ходе реконструктивных операций.

4. На значительном клиническом материале, включающем 233 пациентов, представлен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов реконструктивных операций на костно-хрящевом каркасе носа с применением традиционных методик, а также при использовании инновационной технологии применения аутотрансплантатов на основе тканевых фибриновых матриков.

5. Показана эффективность применения аутотрансплантатов на основе тканевых фибриновых матриков и их преимущества перед традиционно используемыми в реконструктивной хирургии имплантатами и трансплантатами, в том числе, для восстановления костно-хрящевого скелета носа и его перегородки.

6. Разработана в эксперименте и внедрена в клиническую практику методика получения трехмерного фибринового матрикса,

7. Определены оптимальные характеристики, влияющие на свойства аутотрансплантата на основе трехмерного фибринового матрикса, изучено влияние хлорида кальция в качестве активатора дегрануляции тромбоцитов в процессе его получения.

### **Практическая значимость работы**

1. Разработана инновационная технология получения тканевых фибриновых матриков для реконструктивной хирургии.

2. Разработан оригинальный способ хирургической коррекции деформации носа и внутриносовых структур с применением тканевых фибриновых матриков.

3. В рамках исследования проведен в динамике сравнительный анализ отдаленных результатов реконструктивных хирургических вмешательств у пациентов с деформацией носа и внутриносовых структур после традиционных операций и после применения аутотрансплантатов на основе тканевых фибриновых матриксов.

4. Доказано, что аутотрансплантаты на основе тканевых фибриновых матриксов обладают рядом преимуществ в реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур по сравнению с традиционно используемыми имплантатами и трансплантатами, а их применение приводит к уменьшению вероятности развития специфических осложнений.

5. Разработаны методы контролируемого получения аутологичного тканевого фибринового матрикса в необходимом объеме, который возможно легко моделировать в процессе имплантации.

6. Разработан оптимальный алгоритм получения фибринового свертка на основе экспериментально установленных закономерностей реакций дегрануляции тромбоцитов плазмы при помощи 10% раствора хлористого кальция.

7. Доказано, что интеграция фибринового матрикса в ткани организма значимо стимулирует репаративные процессы в месте имплантации.

### **Степень личного участия в работе**

Личное участие соискателя при подготовке диссертационной работы превышает 90%. Автор принимал участие в качестве оперирующего хирурга в 100% вмешательств у пациентов с деформациями носа и внутриносовых структур. Все эксперименты *in vivo* и *in vitro* выполнены лично автором. Автором проанализированы истории болезни всех включенных в исследование пациентов, собраны и классифицированы данные из хирургических журналов и прочей медицинской документации. Полученные результаты подвергнуты соискателем статистической обработке и использованы при подготовке и оформлении научных статей, в докладах на научно-практических конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 44 работы, из них 20 – в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 монография, получены 3 патента на изобретение: № 2398534 «Способ контурной пластики деформаций носа» (зарегистрировано в Гос. реестре изобретений РФ 10.09.2010 г.); № 2398528 «Способ контурной пластики» (зарегистрировано в Гос. реестре изобретений РФ 10.09.2010 г.); № 2477981 «Способ хирургического лечения перфорации перегородки носа» (зарегистрировано в Гос. реестре изобретений РФ 27.03.2013 г.).

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических форумах, съездах, конференциях: Президентской конференции НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва, 2010, 2012, 2013 г.г.; IV научно-практической конференции реконструктивных хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации, Москва, 2011; V научно-практической конференции пластических хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации, Москва, 2013; III Международного курса ISAPS по пластической хирургии, Санкт-Петербург, 2013; научно-практической конференции «Актуальное в оториноларингологии», Иваново, 2014.

### **Реализация результатов исследования**

Основные результаты работы внедрены в клиническую практику и педагогический процесс Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедрах: хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии; челюстно-лицевой хирургии;

оториноларингологии; глазных болезней; трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 217 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, излагающей материалы и методы исследования, 5 глав, посвященных результатам собственных экспериментальных и клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 133 рисунками. Указатель литературы содержит 172 источника, из них 49 отечественных и 123 зарубежных авторов.

## ГЛАВА I. Обзор литературы

### 1.1 Функциональная и эстетическая хирургия носа

Общепризнанным является мнение, что нос относится к числу наиболее важных субъединиц лица, а некоторые его травмы и поражения – к тяжким телесным повреждениям.

Деформации наружного носа могут быть как врожденными (в результате родовых травм, генетических синдромов), так и приобретенными (вследствие травм, инфекции).

Нос играет функциональную роль в акте дыхания. Выраженная деформация приводит к затруднению носового дыхания, нарушению аэрации полости носа, околоносовых пазух, полостей среднего уха, оказывает негативное влияние на вентиляцию бронхов и лёгких, сопровождается застойными явлениями в упомянутых органах, включая полость черепа, что, в конечном итоге, приводит к развитию хронической гипоксии. В свою очередь, хронически протекающая кислородная недостаточность отрицательно влияет на обменные процессы в организме и на функционирование сердечно-сосудистой, дыхательной, кроветворной и других его систем.

Многие клиницисты акцентируют внимание на психологической, эмоциональной и социальной важности формы носа, как центрального элемента лица [81]. Особенности анатомического строения носа и относительная хрупкость его костного скелета обуславливают повышенную вероятность развития деформаций, как внутренних структур, так и его формы, которые почти неизбежно приводят к нарушению носового дыхания. В настоящее время, в эпоху индустриальных технологий, очень большой акцент делается на восстановление формы наружного носа. Эстетическая неудовлетворенность формой носа служит, пожалуй, самым частым поводом для обращения пациентов к хирургам с целью выполнения реконструктивного вмешательства. Еще в 1956 г. Ф.С. Бокштейн писал: «Если первый момент вызывает расстройство функций носа, а иногда и

тяжелые невроты, то второй момент оставляет на пострадавшем не менее тяжелый для него психический след, от которого он нередко страдает больше, чем от расстройства функции».

Поэтому комплексное восстановление полноценного носового дыхания у пациентов путём устранения деформации наружного носа и его перегородки является важной задачей хирургии. В связи с этим, выполняя ринопластику, хирург ставит перед собой цель - функционально-эстетическое восстановление носа. Несмотря на то, что ринопластика является весьма распространенным хирургическим вмешательством, и, как казалось, отточенная техника выполнения операции сводит к минимуму возможные осложнения, однако в литературе сообщается о частоте послеоперационных осложнений, составляющей не менее 8-15% [82, 96, 119]. Осложнения ринопластики подразделяются на функциональные и эстетические, часто встречается их сочетание.

Проблемы после ринопластики часто связаны с недостаточной резекцией, избыточной резекцией, а также с неточным восстановлением контуров. Легче исправить ситуацию с «недостаточной» резекцией, так как хирургу нужно только «...резецировать немного больше». Проблемы, связанные с избыточной резекцией, требуют применения имплантатов или трансплантации [82]. Излишнее уменьшение кончика носа может нарушить его важнейшие опорные механизмы, что приводит к такому осложнению, как опущение кончика носа [55]. Напротив, избыточная резекция каудальной части носовой перегородки может привести к излишней вздернутости кончика носа со значительным укорочением носа. Излишняя резекция может также приводить к другим осложнениям, таким как неровности, спадение крыльев носа и, как следствие, затруднению носового дыхания [144, 152, 154]. Неточная резекция хрящевой спинки может привести к клювовидной деформации носа [154, 150]. Лечение осложнений, связанных с опущением носа, спадением его крыльев, основано на восстановлении поддержки хрящевого отдела носа, что требует применения



имплантатов или трансплантатов [56].

Втянутая колумелла может быть проявлением существовавшей ранее неисправленной деформации, она может быть также вызвана чрезмерной резекцией мягких тканей, четырехугольного хряща или носовой ости. Для устранения такой деформации потребуется применение трансплантатов или имплантатов [82, 154].

Излишнее уменьшение костного и хрящевого компонентов свода носа может привести к уплощению профиля носа или вызывать ятрогенную седловидную деформацию. Седловидный нос - это вид, который приобретает нос после утраты поддержки свода с последующим спадением костных и хрящевых элементов. Эта деформация была описана после излишней резекции перегородки, которая приводила к неспособности сохранить адекватную L-образную подпорку. Другие причины развития седловидной деформации носа включают гематому перегородки, абсцесс перегородки, травму носа. Избыточная резекция горбинки носа приводит к седловидной деформации. При уменьшении профиля носа необходимо сохранять поддержку средней части носового свода, в отсутствие которой могут развиваться такие осложнения, как спадение носового клапана и деформация в виде перевернутой буквы «V» [82, 154]. Исправление этой деформации представляет большие трудности и требует применения накладных имплантатов или трансплантатов, которые могут эффективно скрыть и исправить небольшие и умеренные седловидные деформации [88, 151].

Внутренний носовой клапан удерживается каудальным краем верхнего бокового хряща и перегородкой. Наружным носовым клапаном называется область, ограниченная кожной и скелетной поддержкой подвижной стенки крыла кпереди от внутреннего носового клапана. Излишнее сужение или прогиб любого из этих клапанов может вызвать затруднение носового дыхания вплоть до полной его остановки [66]. Ослабление может привести к спадению дыхательных ходов под действием отрицательного давления вдоха и их перекрытию. Лечение коллапса внутреннего носового клапана может

включать применение трансплантатов-распорок, которые действуют как прокладки между верхним боковым хрящом и перегородкой, исправляя слишком узкий средний свод или предотвращая излишнее сужение при проведении ринопластики пациентам с высоким риском [67, 83, 158]. Трансплантаты, устанавливаемые для поддержки краев крыльев носа, могут исправлять коллапс наружного носового клапана [67, 83, 143].

В процессе остеотомии, одним из специфических осложнений является симптом «открытой крыши» вследствие удаления горбинки носа. Костные неровности спинки носа являются типичным осложнением ринопластики. В поиске подхода, который мог бы надежно гарантировать плавный контур носа без острых краев, неровностей или асимметрий, хирурги сообщали о применении различных накладных синтетических имплантатов, а также биологических трансплантатов, включая гомологичную склеру, желатиновую пленку, височно-теменную фасцию и поверхностный мышечно-апоневротический комплекс тканей [87, 95, 105, 121].

Многочисленные публикации, посвященные этой проблеме, могут говорить об отсутствии полной удовлетворенности способами ее решения.

Со стороны перегородки носа наиболее часто встречаются такие осложнения операции как: кровотечения; гематома перегородки носа; вторичная деформация; синехии; флотация; инфекционные осложнения; перфорации; отторжение имплантата. К одним из наиболее частых из них следует отнести перфорацию и флотацию перегородки носа, встречающиеся в 20% и 18% случаев, соответственно. Для устранения их требуется применение имплантационного материала.

Таким образом, функциональная ринопластика неразрывно связана с применением трансплантатов и имплантатов, однако проблема выбора пластического материала по-прежнему стоит перед хирургами.

## **1.2 Имплантационные материалы в хирургии носа**

Исторически так сложилось, что первыми имплантационными

материалами для хирургии носа стали вещества неорганического происхождения. Еще в 1828 году Rousset использовал золотые и серебряные имплантаты для коррекции спинки носа. Методики инъекционного введения жидкого парафина в область спинки носа были описаны Eckstein в 1904 году и В.Н. Павловым-Сильванским в его работе «Ринопластика» в 1912 году. Низкая степень очистки используемых препаратов и их физико-химические характеристики стали причинами развития большого количества осложнений в послеоперационном периоде, что вынудило многих хирургов отказаться от данной техники и продолжить поиски приемлемого пластического материала. Использование драгоценных металлов, хоть и уменьшало местные воспалительные реакции, но подобные имплантаты часто вызывали пролежни и секвестрировались в отдаленном послеоперационном периоде [10].

Представление об идеальном материале для имплантатов постепенно трансформировалось от желания иметь инертный, не взаимодействующий с организмом материал, к стремлению получить протез, участвующий в функции тканей и органов. Однако и в настоящее время материалов, удовлетворяющих всем предъявляемым требованиям в полной мере, не существует [51].

С 1988 по 1994 гг. Чарльз Келман и Дэйл Девор разрабатывали препарат, названный ими «Autologen», и в 1994 году получили на него патент [98]. Autologen – кожный имплантат, содержащий коллагеновые и эластические волокна пациента и протеогликаны в концентрации 3,5%. Для приготовления 1 мл препарата требуется порядка 20 см<sup>2</sup> кожи. Продолжительность достигнутого эффекта, в среднем, больше, чем после инъекций коллагена животного происхождения. Препарат производился компанией Collagenesis Inc. до тех пор, пока не был разработан Dermalogen, аллогенный имплантируемый материал.

Cymetra, Alloderm (Life-Cell Corporation, США) – препарат в виде пластин из лиофилизированной очищенной трупной кожи, не содержащий

клеточного материала. С 1992 года Alloderm использован более чем у 3500 пациентов.

Dermaplant (Collagenesis Inc., США) – твердый листовый материал, подобный Alloderm. Препарат показан для реконструктивных операций, устранения дефектов после ринопластики, лечения липодистрофии и атрофии тканей лица.

Мулдашев Э.Р. и соавт. внедрили в 1994 году в клиническую практику целую серию аллогенных имплантатов, объединенных торговой маркой «Аллоплант». Особенностью подобных имплантатов, по данным авторов, является их быстрое прорастание кровеносными сосудами. Постепенное замещение пересаженного материала собственными тканями пациента происходит на протяжении 1 года и сопровождается потерей примерно 20% первоначального объема [32].

Полиакриламидный гель – материал, известный еще с прошлого века, и до сих пор интерес хирургов к нему не ослабевает, появляются новые комбинации геля [27]. Гель обладает высокими свойствами гидрофильности: один его грамм способен притягивать 95-99 г воды. В России представлены два препарата этого класса: Фармакрил и Интерфал. Оба представителя имеют непродолжительный эффект и их применение часто сопровождается рядом специфических осложнений [19]. Самое распространенное из ранних – острая гнойная инфекция в зоне инъекции, развивающаяся после моделирования мягких тканей. Более позднее (и наиболее частое) осложнение – миграция геля: в связи с недостаточной прочностью и надежностью капсулы, жидкий материал может «перетекать» в соседние области. Этому способствуют механические воздействия на орган, а также сила тяжести. Следующий по частоте побочный эффект – бугристость и пигментация кожи.

В 1971 году компанией W.L. Gore and Assoc., Inc., США был создан материал Gore-Tex на основе политетрафторэтилена (PTFE, тефлон, фторопласт). В 1991 г. С. Lassus сообщил об использовании Gore-Tex в виде

рулонов для коррекции носогубной складки [103]. Позднее, после одобрения регуляторными органами материала Gore-Tex к использованию в пластической и реконструктивной хирургии, он же провел в 1993 году комбинированную операцию, сочетающую липосакцию и коррекцию носогубной складки путем имплантации скрученной в рулон ленты.

Продолжительность эффекта после введения имплантата – важная характеристика, во многом определяющая выбор материала. Постоянный эффект привлекателен тем, что пациент однократно подвергается операции, и после этого может быть уверен, что прежний дефект внешности не повторится.

Нерассасывающиеся препараты, свободные от резорбции, силиконовая резина, Gore-Tex, полиэтилен, полиуретан – требуют открытой имплантации. Их общий недостаток для пластики мягких тканей – заметно более высокая плотность по сравнению с окружающими тканями.

Использование силиконовых имплантатов для замещения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области по своей сложности, многообразию и особенностям относится к одному из важных направлений реконструктивной хирургии. Накопленный многолетний опыт отечественных и зарубежных специалистов, постоянно дополняется и совершенствуется в связи с новыми разработками и полученными данными [19]. Силиконы появились и активно разрабатывались с 40-х гг. XX века в Германии, Японии, Швейцарии. Впервые имплантация жидкого силикона в качестве пластического материала была осуществлена в Японии в 1950 г.; к тому же времени относится первая монография, посвященная медицинскому использованию силикона [103]. Практически одновременно, в 1950 г. De Nicola сделал сообщение о первом имплантате из плотного силиконового материала: он применил силиконовую трубку для восстановления уретры [69]. В конце 1954 г. появилось сообщение о разработке материала Silastik RTV 501 на основе низкомолекулярного  $\alpha,\omega$ -дигидрооксиполидиметилсиликона, вулканизирующегося на воздухе при

комнатной температуре.

На первом этапе внедрения силиконов в клиническую практику с целью увеличения объема мягких тканей наибольшее распространение получили силиконовые жидкости. С их помощью была реализована возможность исправлять дефекты контуров тела инъекционным способом, без разрезов кожи. Экспериментальные исследования ряда авторов, проводивших изучение тканевых реакций на введение силиконовой жидкости у лабораторных животных и людей, показали его безвредность для организма и хорошую переносимость [30]. Наибольшее распространение получили инъекции силоксановых жидкостей в пластической хирургии - для увеличения молочных желез, а в реконструктивной хирургии - для устранения дефектов и деформаций лица [36].

В 1965 г. в США было предпринято широкомасштабное исследование, посвященное изучению результатов медицинского применения жидких силиконовых композиций, в которое были включены почти полторы тысячи пациентов; в 1967 г. исследование было прекращено по ряду причин, связанных с неудовлетворительным качеством материала [117]. В течение всего времени исследований и использования жидкого силикона регуляторные органы США не одобряли его медицинского применения; такое положение сохраняется и по настоящее время.

Наряду с сообщениями об осложнениях после инъекций жидких силиконовых композиций, ведутся работы, заявленная цель которых – показать безопасность и высокую эффективность использования этих материалов в реконструктивной и пластической хирургии. Базируясь на данных более чем 200 наблюдений, S.S. Jacinto (2005 г.) сообщает о хороших и отличных результатах, полученных у 90% пациентов [92]. Опираясь на накопленный опыт, автор делает вывод, что силикон – безопасный, эффективный и экономичный нерассасывающийся наполнитель в случаях внутри- и подкожного введения. По материалам

исследований D.M. Duffy, охвативших период 22 года и более 3000 пациентов, а также на основании анализа научной литературы и клинических примеров сделано заключение, что силикон превосходит по эффективности и безопасности другие существующие ныне нерассасывающиеся материалы, при условии должного отбора пациентов и квалификации врача [73]. Автор обращает внимание на то, что негативное отношение к введению силикона у медицинской общественности сформировано накопленным отрицательным опытом в результате неквалифицированного его применения, а также, в значительной мере, было вызвано использованием «силиконоподобных» веществ, которые не отвечали медицинским требованиям.

Неинъекционные силиконовые имплантаты для замещения мягких тканей первоначально делали из пористых резин. Губчатые материалы были ближе по своим механическим свойствам к мягким тканям, однако, со временем, они пропитывались тканевой жидкостью, сжимались и разрушались [54].

В настоящее время силикон является одним из самых распространенных материалов для коррекции лица [9]. При этом для протезирования дефектов лица используют только цельные силиконовые резины, наиболее часто – для коррекции формы носа и подбородка [86]. Есть сообщения об успешном применении силиконовой резины для замещения мышц [90].

В нашей стране экспериментальное исследование возможности применения нерассасывающихся имплантатов в хирургии впервые начато в 1964 г. в лаборатории полимеров Центрального научно-исследовательского института стоматологии под руководством Е.В. Груздковой, инженерами-химиками Н.К. Власовой и И.Я. Поюровской, а также сотрудниками Научно-исследовательского института резиновой промышленности – Е.Н. Смагиным, А.Б. Зуевой, М.В. Крюковой. Экспериментальное изучение реакции организма и тканей на имплантируемые кроликам образцы

силикона продемонстрировало пригодность силиконов для изготовления имплантатов. Были созданы первые образцы монолитных силоксановых имплантатов, получившие разрешение Минздрава СССР для клинического применения. Груздкова Е.В., Бруслова Л.А., внедрившие в отечественную клиническую практику силиконовые имплантаты, отмечали, что этот материал обладает биологической инертностью, стабильной эластичностью и гибкостью, не рассасывается в тканях, не изменяет форму, и весь процесс приживления можно расценивать как нормальную реакцию заживления стерильной раны [13]. В последующие годы работы продолжались по совершенствованию и модификации уже широко используемых силиконовых имплантатов.

Для более широкого применения силоксановых имплантатов в восстановительной хирургии лица были разработаны образцы стандартных размеров, позволяющие устранять наиболее типичные дефекты и деформации лица [12]. Разработанные в Центральном научно-исследовательском институте стоматологии [36] и применяемые в клинике методы индивидуального моделирования имплантата преследуют целью максимальное восполнение дефекта и точное соответствие созданного имплантата лицу пациента, благодаря этому частота осложнений минимальна. Возникающие осложнения связаны, чаще всего, с наличием воспалительных очагов в организме, одонтогенной инфекцией, но не с самим материалом для имплантации. Накоплен огромный опыт по применению силиконовых имплантатов в восстановительной хирургии лица, отработаны методики и техника оперативных вмешательств [39].

В зарубежной и отечественной литературе имеются сведения о наличии осложнений применения силиконовых имплантатов: транслокация из места первоначального его расположения; контрактуры; нарушения чувствительности и/или изменения цвета кожи над имплантатом; инфекционные осложнения, формирование свищей. Обычно, в случае развития осложнения, требуется удаление имплантата и, зачастую,



реконструктивная пластика [61]. Часть этих осложнений относится к общехирургическим, не обусловленным специфическим влиянием имплантата, часть, например, формирование контрактур, является следствием специфического взаимодействия организма пациента с имплантируемым веществом [127]. Одно из основных требований к имплантатам – биоинертность; тем не менее, введение инородного вещества вызывает ответную реакцию организма, иногда довольно выраженную [108]. Чаще всего эти ранние воспалительные реакции при имплантации силиконовых протезов не имеют клинически значимого результата, но в ряде случаев выраженная тканевая реакция может приводить к отторжению имплантата, формированию грубой рубцовой ткани [89].

Изучение биологических реакций на имплантаты из новых материалов – один из главных этапов на пути к их внедрению; в настоящее время не получено нерассасывающихся материалов для пластической хирургии, обладающих полной биоинертностью. Определенные надежды возлагаются на относительно новый для пластической хирургии материал Gore-Tex [147], который находится на стадии всестороннего изучения, и на сегодняшний день результаты его применения нельзя прогнозировать. Так, в эксперименте на животных показано, что Gore-Tex вызывает более выраженную реакцию тканей по сравнению с силиконом, вокруг него формируется более грубая капсула [99, 162].

В результате сравнительного гистологического исследования тканей после удаления силиконовых имплантатов и имплантатов из геля полиакриламида показано, что гидрофильный гель полиакриламида – недавно внедренное в клиническую практику желеобразное прозрачное вещество, состоящее на 95% из воды и содержащее 5% полиакриламида, вызывает значительно более выраженную реакцию тканей по сравнению с силиконом. Различия в клеточной воспалительной реакции были значительными, что поставило под сомнение безопасность инъекций полиакриламидного геля для пластики мягких тканей [173].

I.G. Trumpy et al. (1997) сообщают о результатах сравнительного исследования биоинертности политетрафторэтилена и силикона. Добровольцам подкожно помещали имплантаты из этих материалов. В сроки до 26 недель имплантаты удаляли, гистологически оценивали выраженность воспалительной реакции и пролиферативные процессы в окружающих имплантат тканях. Наиболее выраженная воспалительная реакция имела место на политетрафторэтилен, наименее выраженная – на силикон [160].

Несмотря на неабсолютную биоинертность силикона, плотные силиконовые имплантаты обычно используют как референсный образец для сравнения при исследовании биосовместимости новых материалов; при этом, как продемонстрировано выше, зачастую, биосовместимость современных материалов оказывается хуже, чем у силикона.

Помимо химических свойств имплантата, на ответную реакцию окружающих тканей также влияют физико-механические параметры поверхности. В эксперименте, имплантаты с шероховатой поверхностью оказались окруженными значительно менее плотной капсулой, чем имплантаты из той же силиконовой композиции, но с гладкой поверхностью [130]. Исследователи связали такой эффект с фиксацией жировой ткани у шероховатой поверхности имплантата, что приводит к значительному снижению интенсивности пролиферативных процессов вокруг имплантата. При этом фасциальные и мышечные ткани, непосредственно прилежащие к имплантату, оказывали воздействие на пролиферативные клеточные реакции у поверхности имплантата в значительно меньшей степени, чем жировая ткань. Скорее всего, способность шероховатой поверхности имплантата «задерживать» на себе жировую ткань, обладающую значительно более высокой биологической инертностью, чем, например, мышечная или соединительная ткани, - только одно из возможных объяснений. Экспериментальное изучение фаз пролиферации фибробластов человека на поверхности силикона показало

достоверную зависимость качественных и временных параметров клеточных реакций от характера поверхности силикона, в отсутствие специфического влияния жировой ткани [164]. Более того, эти различия наблюдались и в зависимости от качества обработки поверхности: углубления размерами 2 микрона и размерами 10 микрон оказывали достоверно различное влияние на культуру фибробластов человека; в целом, на более шероховатой поверхности скорость пролиферации фибробластов оказывалась ниже.

Одна из теорий, объясняющая положительный эффект микроструктурированной поверхности имплантата, состоит в том, что микропористая поверхность стимулирует разнонаправленный рост соединительнотканых волокон и, соответственно, сжимающие силы, действующие на имплантат в процессе созревания капсулы, оказываются также разнонаправленными, приводя к феномену частичной взаимонейтрализации. На границе с гладким имплантатом коллагеновые волокна имеют значительно более упорядоченную структуру, что способствует проявлению концентрических сжимающих сил и развитию контрактуры капсулы – одного из наиболее частых отдаленных осложнений, развивающихся при протезировании мягких тканей [77]. Этим данным противоречат результаты, полученные в ходе следующего исследования. В эксперименте на животных подкожно размещали имплантаты в форме диска из силикона и из poly-L-lactic (PLLA) [129]. Поверхность части имплантатов была гладкая, на часть имплантатов наносили упорядоченные бороздки глубиной 1 мкм и шириной 10 мкм, и еще часть имплантатов имели неровную поверхность с глубиной вдавлений порядка нескольких микрон. Через 12 недель оценивали реакцию окружающих тканей. В целом, менее выраженная воспалительная реакция и наиболее тонкая капсула были вокруг гладких имплантатов из PLLA; силикон и наличие шероховатой поверхности приводили к более выраженному воспалительному ответу и формированию более толстой

капсулы. Авторы делают вывод, что микроструктурирование поверхности имплантата не имеет положительных свойств. Более того, те же авторы делают вывод о неэффективности не только механических, но и некоторых химико-биологических модификаций поверхности имплантатов [129]. Так, они показали, что модифицирование поверхности, как гладкой, так и шероховатой, с использованием фибронектина, в постимплантационном периоде приводило к более ранней воспалительной реакции, но никак не влияло на сроки формирования и параметры капсулы.

Помимо влияния на реакцию макроорганизма, показана зависимость склонности к микробному обсеменению от характера материала и его поверхности [74]. Соответственно, эти параметры могут играть определенную роль в возникновении инфекционных осложнений после имплантации.

В настоящее время выбор врача в отношении пластического материала для имплантации практически ограничен силиконовыми композициями, полиэтиленом и тефлоном [137]. Биологические материалы неудобны тем, что рассасываются; материалы типа Bioplastique и Gore-Tex еще недостаточно изучены, тем не менее описаны и неблагоприятные результаты их использования. Силикон применяется давно и результаты его использования более предсказуемы, однако твердый силикон – слишком жесткий, а жидкий – склонен к мигрированию.

Твердые формы силиконов являются одним из основных материалов для имплантации, считаются биологически инертными, не рассасываются в тканях, обладают стабильными физико-механическими свойствами [18].

Изучение в условиях эксперимента на животных реакции окружающих тканей и строения капсулы на силиконовые имплантаты с различными физическими характеристиками показали зависимость микроскопического строения капсулы от свойств имплантата, и, в первую очередь, – от его твердости [163].

Появление высокоочищенных медицинских полимеров создало почву

для быстрого развития объемно-контурной пластики лица и, в частности, аугментации наружного носа. Использование подобных материалов, хоть и расценивается некоторыми хирургами как «последний выбор» [123], но имеет некоторые неоспоримые преимущества, в частности, отсутствие дополнительной травмы, легкость моделирования. Определенные сложности были связаны с фиксацией полимера в тканях, но перфорированные и пористые имплантаты частично решили эту проблему. Широкие возможности моделирования данных материалов позволяют использовать их не только при седловидных деформациях, но и для коррекции концевого отдела носа [8], а также премаксиллярной области [125]. Прогресс в использовании данных имплантатов хорошо прослеживается в литературе: если в 1972 году Т.М. Milward сообщал о 30% осложнений, уже в 1980 J.A. Marvin не отмечает осложнений после имплантации в клинических наблюдениях [112]. Пористый полиэтилен был впервые применен в сердечно-сосудистой хирургии. Исследования на животных показали, что он допускает ограниченное врастание соединительной ткани, без образования капсулы и с минимальной воспалительной реакцией. Прослеживаемая во времени воспалительная реакция выгодно отличается от таковой на многие материалы, применяемые для коррекции лица. Дальнейшее развитие технологии привело к появлению на рынке инновационных материалов для объемно-контурной пластики лица и носа, в частности – «Medpor» (MEDPOR Surgical Implants, США). По своей структуре «Medpor» является пористым полиэтиленом высокой плотности с диаметром пор от 100 до 250 нм. Пористый полиэтилен доступен в большом количестве форм и размеров, является термоформируемым, инертным в рентгеновских лучах и магнитном поле. В мире опубликовано немногим более 200 научных работ по использованию материала «Medpor» в различных областях хирургии. В большинстве исследований описывается опыт его применения в челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и офтальмологии. Эффективность материала

наглядно продемонстрирована в работе J.F. Liu с соавт., где приводится опыт применения 611 имплантатов в ходе реконструкции свода и основания черепа у 598 больных. Авторы не встретили случаев инфицирования или несостоятельности материала, даже при контакте с лобной пазухой в раннем и позднем послеоперационном периоде [172].

Несмотря на некоторые явные преимущества медицинских полимеров, подобные методики всегда подвергались определенной критике. Н.М. Михельсон (1952), критикуя методы имплантации инородных тел под кожу спинки носа, писал: «Применение инородных тел в наше время надо считать явно ошибочным, иногда даже вредным для больного и биологически не оправданным. Метод этот тянет нас назад на сотни лет» [31]. Данную точку зрения разделяют и многие современные реконструктивные хирурги.

Осложнения, связанные с применением искусственных имплантатов, включают инфекцию, хроническое воспаление, миграцию и отторжение имплантата, образование кист, фистул [93].

При ревизии зоны имплантации многие клиницисты обнаруживали, что имплантат окружен фиброзной тканью и гематомами. Миграцию имплантата объясняют его кистозной инкапсуляцией и образованием «избыточного коллагена» [84].

Структура любого монолитного полимера - супрамида, полиэтилена, силикона [101] - не позволяет соединительной ткани врастать в его толщу, что обуславливает риски миграции, обнажения и отторжения этих имплантатов в различные сроки, включая и отдаленные.

Альтернативным материалом в таких ситуациях являются ткани органического происхождения (ауто- или алломатериалы) [30].

Первое упоминание о пересадке в область носа дополнительных биологических тканей датируется 1861 годом, когда Ollier использовал полнослойный костно-тканевой лобный лоскут для реконструкции обширного дефекта наружного носа. В 1875 году Джеймс Харди, а в 1886 г.

- Квииг использовали пересадку кости для коррекции седловидной деформации носа. В России свободную костную пластику стали применять М.М. Кузнецов (1900), П.И. Дьяконов (1902), В.Н. Павлов-Сильванский (1912), В.А. Перимов (1913), Н.Д. Мареев (1914), Н.Н. Петров (1922), В.А. Гусынин (1927) и др. Однако, методика применения костных трансплантатов подвергалась критике ввиду их резорбции и непредсказуемости отдаленных послеоперационных результатов, а также дополнительной травмы в донорской зоне [30].

В 1896 г. König имплантировал в область спинки носа реберный хрящ. Хрящевая ткань меньше подвергается резорбции, легко моделируется и быстрее фиксируется в реципиентной зоне. Дополнительная травма при заборе аутохряща также меньше, чем при заборе костных трансплантатов. Многие авторы предлагали использовать лиофилизированный кадаверный хрящ, что позволяло исключить при этом дополнительную травму для пациента [11, 44]. Встречаются также предложения использовать консервированный аллохрящ [35]. К числу трудностей, с которыми сталкиваются хирурги при аллотрансплантациях, помимо морально-этических аспектов, относятся и непредсказуемые общие и местные реакции организма реципиента.

Аутохрящ в настоящее время считается наиболее стабильным и доступным материалом для трансплантации в область спинки и кончика носа [125]. Донорскими зонами для забора аутохрящей являются: перегородка носа, ушной хрящ, реберный хрящ. Описаны технологии инъекционного введения измельченного реберного хряща [26], которые, однако, характеризуются повышенной резорбцией хрящевой крошки и непредсказуемостью результата. Пересадку хрящевой ткани рекомендуется осуществлять либо единым блоком [37], либо в виде многослойной, «сэндвичной» конструкции [5].

Реберный хрящ обеспечивает хирурга большим количеством пластического материала; к его недостаткам можно отнести значительную

травму донорской зоны, повышенную жесткость и вероятность искривления трансплантата в послеоперационном периоде. Для предотвращения деформации имплантата из реберного хряща рекомендуется удаление надхрящницы и поверхностных слоев хряща [126]. По данным Gibson (1977), в 300 клинических наблюдениях аутоотрансплантации хряща 20% пациентов потребовалась ревизия имплантата в послеоперационном периоде по разным причинам [125].

Хрящи ушной раковины являются достаточно мягкими и имеют специфические изгибы. Их использование возможно либо в случае малых деформаций, либо в виде многослойных конструкций для устранения сквозных дефектов крыльев и кончика носа [40]. Определенные трудности представляют забор и фиксация ушного хряща. Если нужен небольшой трансплантат, его получают через разрез на задней поверхности ушной раковины. Для получения большого хрящевого трансплантата преаурикулярный подход удобнее, хотя и оставляет рубец на латеральной поверхности ушной раковины [125].

Перегородочный хрящ в наибольшей степени удовлетворяет требованиям для аутоотрансплантации в область наружного носа. Однако, и этот метод не лишен недостатков: в некоторых случаях имеет место значительная деформация перегородочного хряща, которая затрудняет его извлечение и использование; часто при этом объем материала невелик. Аутогенный трансплантат из перегородки носа очень подходит для того чтобы исправить косметический дефект при отрыве треугольного хряща от носовой кости. Также перегородочный хрящ может являться материалом выбора при моделировании «щитовидного» трансплантата для коррекции формы кончика носа и в области колумеллы, создающей опору кончику носа [50].

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что поиск «идеального» имплантата продолжается и в настоящее время. Как видно из представленного обзора, наибольшее распространение в реконструктивной



хирургии носа получили: среди синтетических имплантатов - силикон, пористый полиэтилен; среди биологических - аутокость и аутохрящ.

Осложнения описаны у всех известных имплантатов и трансплантатов. Для биологических материалов характерно инфицирование и подверженность резорбции, для синтетических - тенденция к миграции, обнажению и инфицированию [118, 170].

Некоторые исследователи сделали акцент на улучшение репаративных процессов при имплантации. Одним из таких направлений является активное воздействие на фазы раневого процесса.

### **1.3 Патологические аспекты заживления раны в хирургии**

При повреждении комплекса ткани происходит травма микрососудистого русла и, следовательно, выход крови в рану. В качестве ответной реакции с целью ограничения потери крови возникает быстрая вазоконстрикция и активация каскада свертывания крови, что приводит к образованию свертка и агрегации тромбоцитов. Сверток крови, состоящий из фибрина, фибронектина, витронектина, фактора Виллебранда и тромбоспондина, обеспечивает предварительную матрицу для клеточной миграции [14].

Одна из ключевых ролей в первой фазе раневого процесса принадлежит тромбоцитам. Тромбоциты выполняют различные функции *in vivo*:

- запуск первичного гемостаза за счет адгезии и агрегации тромбоцитов, с дальнейшим формированием тромбоцитарной пробки;
- местная экспрессия вазоконстрикторов для уменьшения кровотока в пораженном участке;
- катализ реакции гуморальной системы свертывания с образованием, в конечном счете, фибринового свертка;
- инициирование репарации тканей;
- регулирование местной воспалительной реакции и иммунитета [14,

28].

В цитоплазме неактивированных тромбоцитов можно обнаружить 4 вида гранул:  $\alpha$ -гранулы, плотные гранулы, лизосомы и пероксисомы. Наиболее многочисленны  $\alpha$ -гранулы содержат тромбоцитоспецифические и тромбоцитонеспецифические пептиды, участвующие в механизмах коагуляции, воспаления, иммунного ответа, репарации, ремоделирования и модулирующие эти процессы. Плотные гранулы, названные так сообразно их внешнему виду под электронным микроскопом, представляют собой богатое хранилище АДФ и серотонина — веществ, способствующих агрегации тромбоцитов, а также антиагреганты АТФ и основного кофактора коагуляции  $\text{Ca}^{2+}$ . Лизосомальные гранулы содержат гидролитические ферменты, а пероксисомы — каталазу [48, 49, 167].

Физиологическая активация тромбоцитов начинается только тогда, когда поврежден сосудистый эндотелий и обнажен субэндотелиальный внеклеточный матрикс. Адгезия тромбоцитов, сама по себе, а также посредством участия в запуске процесса гемостаза, инициирует процесс активации тромбоцитов, который выражается в существенном изменении их формы, необратимой секреции содержимого плотных и  $\alpha$ -гранул, агрегации тромбоцитов с образованием гемостатической тромбоцитарной пробки. Изменение формы представляет собой раннее и обратимое проявление активации тромбоцитов, которое опосредовано внутриклеточной системой сократительных микрофиламентов. В тромбоцитарной мембране возникают волны возбуждения, и формируется большое количество коротких нитевидных псевдоподий, или филоподий, продвигающихся по открытой канальцевой системе. В результате этого процесса значительно увеличивается площадь поверхности тромбоцитарной мембраны [14, 48, 49].

При дегрануляции тромбоцитов происходит высвобождение vasoактивных веществ и факторов роста, в том числе тромбоцитарного (ТФР; platelet-derived growth factor, PDGF), трансформирующего  $\beta$  (ТФР  $\beta$ ;

transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), основного фактора роста фибробластов (ФРФ; basic fibroblast growth factor, bFGF), эпидермального (ЭФР; epidermal growth factor, EGF), инсулиноподобного (ИПФР; insulin-like growth factor, IGF), фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактора роста кератиноцитов (ФРК; keratinocyte growth factor, KGF), фактора роста соединительной ткани (ФРСТ; connective tissue growth factor, CTGF) и других [75]. Эти белки инициируют процесс заживления раны путем привлечения и активации фибробластов, эндотелиальных клеток и макрофагов.

Следующий этап восстановления в месте повреждения — воспаление, которое на ранней стадии начинается с активации системы комплемента и классического молекулярного каскада, приводящего к инфильтрации раны гранулоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами. Эти клетки мигрируют в область раны в течение 24–48 час. после травмы за счет действия нескольких агентов (белок системы комплемента C5a, тромбоциты, формил-метионилпептидные продукты бактерий и ТФР  $\beta$ ). Далее полиморфноядерные лейкоциты путем диапедеза из кровеносного русла попадают в окружающие рану ткани, где активно фагоцитируют бактерии и продукты распада тканей, разрушая их лизосомными ферментами, пероксидом водорода и его радикалами. За короткий период, равный жизни полиморфноядерных лейкоцитов, происходит реализация их основной функции — предотвращение инфицирования тканей раны, однако данные клетки мало способствуют непосредственно процессу заживления [75].

На поздних стадиях воспаления (48–72 час.) количество полиморфноядерных лейкоцитов начинает уменьшаться, в область раны мигрируют моноциты, которые приобретают макрофагальный фенотип. Они продвигаются по градиенту концентрации различных хемоаттрактантов: белки систем комплемента и свертывания, фрагменты иммуноглобулина G (Ig G), продукты распада коллагена и эластина,

цитокины, такие как ТФР  $\beta$ , лейкотриен В 4, тромбоцитарный фактор IV [107].

Макрофаги — наиболее важные клетки фазы воспаления, поскольку помимо бактерицидной функции, они способны секретировать цитокины и факторы роста, необходимые для пролиферативной фазы заживления [142]. Кроме того, макрофаги могут высвобождать протеолитические ферменты, очищающие ткани, такие как коллагеназы. Истощение циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов вызывает серьезные изменения в заживлении раны и приводит к недостаточной ее очистке, задержке пролиферации фибробластов, неадекватному ангиогенезу и фиброзу. Дополнительные факторы роста, такие как ТФР  $\alpha$ , гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (heparin-binding EGF-like growth factor, Hb-EGF) и фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor, FGF 2), секретлируемые полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами, дополнительно стимулируют воспалительную реакцию.

Через 72 часа в ране появляется последний тип клеток фазы воспаления — лимфоциты, которые могут быть привлечены интерлейкином (ИЛ) 1 и IgG. Полагают, что ИЛ 1 играет ключевую роль в регуляции коллагеназы, указывая на то, что лимфоцит вовлечен в remodelирование коллагена и внеклеточного матрикса. Предполагают, что роль лимфоцитов значительна при хроническом воспалении, однако до сих пор их функция в заживлении ран четко не определена [34].

Третий этап заживления начинается примерно на 3-и сутки после возникновения раны, длится 2 недели и характеризуется замещением предварительной фибрин / фибронектин матрицы на новообразованную грануляционную ткань. На 2–4-е сутки в рану мигрируют фибробласты и миофибробласты. Фибробласты начинают синтезировать внеклеточный матрикс, состоящий из фибриновых элементов (коллаген I и III типов, эластин, ламинин-1, нидоген) и гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота и дерматансульфат), которые притягивают большое

количество воды и натрия. Фибробласты выделяют цитокины и факторы роста, оказывающие аутокринный и паракринный эффекты. Обеспечение аутокринного эффекта фибробластов происходит за счет секреции ряда ростовых факторов, в частности ФРСТ, синтез которого, в свою очередь, стимулирует ТФР  $\beta$ , который активизирует хемотаксис фибробластов [97]. ФРСТ оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена и пролиферацию фибробластов [91].

Паракринный эффект обеспечивается секрецией фибробластами ФРК, ЭФР, фактора роста колоний гранулоцитов-макрофагов (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), ИЛ 6, фактора роста фибробластов-10 (fibroblast growth factor, FGF-10) [111, 166]. Фибробласты вырабатывают цитокины, стимулирующие кератиноциты к синтезу компонентов базальной мембраны: коллагена IV и VII типов, ламинина-5, перликана [146]. Взаимодействие между фибробластами и внеклеточным матриксом определяет синтез и ремоделирование последнего [85]. В свою очередь, кератиноциты синтезируют ИЛ 1, который стимулирует фибробласты к синтезу ФРК, образуя, таким образом, стройную систему взаимно стимулирующих положительных обратных связей [58].

Формирование новых кровеносных сосудов происходит одновременно на всех стадиях процесса заживления [47]. ТФР  $\beta$  и ТФР, секретлируемые тромбоцитами во время фазы гемостаза, привлекают макрофаги, гранулоциты и стимулируют ангиогенез. Макрофаги, в частности, играют ключевую роль в ангиогенезе, секретлируя фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF  $\alpha$ ) и ФРФ-2. Капиллярные ростки внедряются в фибрин / фибронектин раневой свертка и за несколько дней организуют в грануляционной ткани развитую микроваскулярную сеть [156]. Как только коллаген накапливается в грануляционной ткани, плотность кровеносных сосудов уменьшается. Нарушение баланса в этом динамичном процессе может приводить к замедлению заживления ран [104].

Грануляционная ткань состоит в основном из пролиферирующих фибробластов, капилляров и тканевых макрофагов в матриксе из коллагена, гликозаминогликанов, гиалуронана, фибронектина и тенасцина. Формирование грануляций происходит в ране уже через 48 час. после ранения, а через 96 час. фибробласты становятся преобладающим типом клеток в этой ткани [138].

Процесс эпителизации обеспечивают кератиноциты, которые, кроме того, управляют неоангиогенезом, экспрессируя VEGF [168]. Разрастание капилляров внутри ткани обеспечивает фибробласты кислородом и питанием, стимулирует рост клеток и поддерживает производство постоянной матрицы раны.

Фаза ремоделирования - эта стадия процесса заживления начинается с развития грануляционной ткани и наиболее продолжительна по времени. В процессе созревания матрикса количество фибронектина и гиалуронана уменьшается, а пучки коллагеновых волокон увеличиваются в диаметре, что способствует повышению прочности раны на разрыв [65, 165]. Однако новообразованные коллагеновые волокна достигают лишь 80% прочности [109]. Ремоделирование представляет собой тонкое равновесие между формированием и деградацией тканей, контролируемое активностью протеолитических ферментов, главным образом, матриксными металлопротеиназами (ММП; matrix metalloproteinases, MMPs) и их природными тканевыми ингибиторами. Коллагеназы и другие ММП приводят к деградации коллагена I и III типов. Сначала коллаген откладывается неструктурированно, затем происходит структуризация, влияние на которую предположительно оказывает влияние ряд внеклеточных факторов, включая ТФР  $\beta$ , ТФР и ФРФ [156].

Со временем, численность макрофагов и фибробластов снижается путем апоптоза, происходящего по неизвестным причинам [70]. Существуют предположения, что апоптоз может быть вызван высвобождением цитокинов и определенных факторов реэпителизации или

дифференцировкой миофибробластов [94]. Далее, в процессе ремоделирования, происходит остановка роста капилляров, что приводит к снижению метаболической активности в области раны. Рубец без клеток и сосудов — это финальный результат процесса заживления острой раны [106].

Процесс восстановления ткани чувствителен к воздействиям разного характера, и часто при воздействии неблагоприятных местных факторов в ране может быть отмечено замедление заживления, а иногда и развитие хронического воспаления. Причинами такого замедления могут стать (как отмечено ранее): нарушение местного гемостаза; бактериальное обсеменение; нарушение ангиогенеза; формирование хронического воспаления как ответной реакции на применение различных имплантационных материалов в реконструктивной хирургии.

Таким образом, актуальным является изучение возможностей местного воздействия на раневой процесс; эти попытки предпринимались с давних времен. Значение кровяного свертка в склеивании краев раны и запуске процессов ее регенерации отмечал Н.И. Пирогов в 1835 году, а в 1841 году, при оперативных вмешательствах, связанных с перерезкой ахиллова сухожилия, он рекомендовал орошать его края кровью, перед наложением швов [20, 153]. Огромное влияние на понимание значимости кровяного свертка для регенерации кости оказал немецкий хирург Bear (1905) [15].

#### **1.4 Применение компонентов аутокрови в хирургии**

В современной медицине получило широкое распространение использование форменных элементов аутокрови [23, 21]. Впервые мысль о возможности использования аутокрови в плановом порядке была высказана В.В. Сутугиным в диссертации «О переливании крови» еще в 1865 году [41]. В клинической практике реинфузию крови впервые выполнял Thies в 1914 году при излиянии ее в полость малого таза в результате внематочной

беременности. После обоснования метода А.Н. Филатовым (1928), реинфузию крови стали выполнять из брюшной и грудной полостей [33]. Преимущество использования аутокрови заключается в возможности более физиологичного восстановления ферментативной и иммунологической активности организма [1]. Е. Grant в 1921 году произвел аутогемотрансфузию в объеме 500 мл у нейрохирургического больного [22]. В дальнейшем, аутогемотрансфузия получила широкое распространение во многих областях хирургии. Особенно актуальным оказалось применение аутогенных тромбоцитов у кардиохирургических больных [29].

Следует отметить, что компоненты аутокрови могут быть использованы не только с целью восполнения кровопотери или коррекции физиологических свойств крови но и для диагностики [42, 43, 45]. Кариев Т.М. и соавт. (1987) с успехом использовали аутокровь для ликвидации остаточной плевральной полости после резекции легких.

В последние годы широкое применение в гематологической и онкологической практике получила аутооттрансплантация костного мозга. В связи с тем, что вопросы трансплантации костного мозга освещены в многочисленных публикациях, они не будут затронуты в настоящем обзоре.

В представленном обзоре основной акцент сделан на тканевой регенеративной особенности организма, а также роли аутотромбоцитов в этом звене.

В доступной литературе не содержится данных, посвященных исследованию *in vivo* влияния богатой тромбоцитами аутоплазмы на интеграцию различных биологических аутоматериалов, а также синтетических материалов.

### **1.5 Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию**

Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой третий форменный элемент крови, являясь цитоплазматическими фрагментами мегакариоцитов. Тромбоциты имеют диаметр от 2 до 4 мкм. Общая



популяция тромбоцитов представлена циркулирующими в крови (70%) и находящимися в селезенке (30%). Продолжительность жизни тромбоцитов человека составляет 7-10 суток. В норме, концентрация тромбоцитов в периферической венозной крови составляет  $150 - 400 \times 10^9$ /л.

Соответственно, термином «обогащенная тромбоцитами плазма» принято обозначать плазму, в которой концентрация тромбоцитов превышает нормальные значения [17]. Также в литературе встречаются иные термины, эквивалентные по сути: «Богатая тромбоцитами плазма», «тромбоцитарный концентрат», «тромбоцитарный гель» и т.д.

В 1905 году хирург Август Беар провел первый эксперимент по использованию аутогемотерапии для лечения переломов, создавая искусственные гематомы [122].

Также в работах выдающегося хирурга В.Ф. Войно-Ясенецкого «Очерки гнойной хирургии», подробно описано применение аутогемотерапии во время работы в военном госпитале в 1904-1905 гг. [72].

В 1965 году в Калифорнии проводились работы по стимуляции остеогенеза в челюстно-лицевой хирургии с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы [60]. В дальнейшем, эта методика нашла широкое применение в различных областях медицины: кардиологии, кардиохирургии, хирургии, травматологии, дерматологии и др.

В настоящее время использование богатой тромбоцитами плазмы приобрело характер настоящего «бума» в различных областях медицины. Эффективность ее использования в эксперименте при костных травмах доказана в многочисленных исследованиях [52, 133].

В работах Marx R.E. (2004) показано, что положительный эффект наблюдается при применении плазмы с концентрацией тромбоцитов не менее  $1\ 000 \times 10^9$ /л [116]. Однако в литературе сообщается о большой вариабельности концентрации тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме, клиническая эффективность была продемонстрирована и при значительно меньших, чем  $1\ 000 \times 10^9$ /л концентрациях тромбоцитов [53].

Обогащенная тромбоцитами плазма - простой, дешевый и минимально инвазивный способ получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста [148].

Существует много спорных моментов относительно доклинического и клинического применения обогащенной тромбоцитами плазмы [64]. Большое количество публикаций посвящено клиническому использованию аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы в различных разделах клинической медицины [25, 115, 139, 155]. Единичные публикации также встречаются по использованию в эксперименте обогащенной тромбоцитами плазмы в комбинации с хрящевой тканью [113, 114]. Однако, некоторые авторы отмечают отсутствие положительных эффектов от применения обогащенной тромбоцитами плазмы, как в клинической практике [3, 106, 161], так и в эксперименте [144, 169]. В литературе широко освещены вопросы воздействия изолированных факторов роста на процессы регенерации тканей, однако мало публикаций, посвященных экспериментальной части *in vivo*. Различные способы получения обогащенной плазмы, различные концентрации тромбоцитов, возможность присутствия лейкоцитов в тромбоцитарном концентрате и многие другие факторы, искажая результаты исследований, усложняют как доклинические испытания, так и клиническую оценку эффективности этого подхода с целью ускорения процессов регенерации тканей. Многие авторы аналитических обзоров приходят к выводу о недостаточном количестве публикаций с доказательной базой [68, 146].

Нет полного единства мнений и в вопросе классификации. А.И. Зорина (2013 г.) в своей обзорной статье приводит наиболее часто употребляемую в настоящее время международную классификацию, предложенную объединённым коллективом специалистов из Швейцарии, США, Италии, Польши, Швеции, Голландии, Южной Кореи, согласно которой все препараты обогащенной тромбоцитами плазмы подразделяются на четыре категории, в зависимости содержания в ней лейкоцитов и

фибрина [79]:

1) «чистая», обогащённая тромбоцитами плазма крови, которую получают с помощью сепаратора крови;

2) обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови, (это большинство применяемых в настоящее время методик);

При этом термины «обогащённая тромбоцитами плазма» и «обогащённая лейкоцитами и тромбоцитами плазма» относятся к неактивированным жидким формам этих продуктов, тогда как их активированные версии называют гелями. Следует отметить, что неактивированные препараты не следует рассматривать как неактивные, поскольку их ионная активация происходит после контакта с тканями в зоне введения препарата [36, 79].

3) чистый обогащённый тромбоцитами фибрин;

4) обогащённый лейкоцитами и тромбоцитами фибрин [63].

### **1.6 Методика получения обогащенной тромбоцитами плазмы**

Все существующие способы получения препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы имеют общие ключевые технологические моменты [6].

Первым этапом проводят взятие крови из периферической вены и добавляют к ней антикоагулянт. Выбор антикоагулянтов достаточно широк; несмотря на это только два из них могут поддерживать метаболизм тромбоцитов и обеспечивать их выделение без повреждения. Цитратный - наиболее предпочтительный: цитрат связывает ионы кальция, благодаря этому кровь не свертывается [17]. Именно этот антикоагулянт получил широкое распространение в банках крови с целью хранения тромбоцитарной массы для инфузий [149].

Следующим этапом является центрифугирование. В конечном итоге, все зависит от цели, какую поставил перед собой врач, для достижения чего он выбирает тот компонент крови, который ему необходимо получить. Так, многие исследователи описывают двукратное центрифугирование крови,

задачами которого являются разделение крови на 3 слоя: нижний - эритроциты, верхний - бедная тромбоцитарная плазма и средний, основной слой, содержащий лейкоциты и тромбоциты. При повторном центрифугировании достигается концентрирование тромбоцитов; таким образом, получают тромбоцитарный концентрат [6].

R. Marx разработал методику двойного центрифугирования, в которой он делает акцент на значениях ускорения и временном интервале. На первом этапе автор использует ускорения 800 g в течение 8-9 минут, затем после сепарации полученного среднего слоя, проводит повторное центрифугирование с ускорением 1000 g в течение около 4 минут [17].

В настоящее время существуют полностью автоматические системы для получения обогащённой тромбоцитами плазмы, которые позволяют проводить автоматическую сепарацию (при помощи мембран и градиента плотности клеток), так и полуавтоматические, в которых сепарация производится вручную. Так, исследование R. Marx с соавт. посвящено сравнительному изучению мануальных и автоматизированных систем, которое показало более высокую эффективность автоматических систем для получения обогащённой тромбоцитами плазмы в сравнении с мануальными. Тем не менее, большинство российских исследователей и клиницистов используют полуавтоматические (мануальные) системы. Так, согласно протоколу, разработанному в МГМСУ им. А.И. Евдокимова, используют двухэтапное центрифугирование: 1-й этап: 500 g в течение 20 минут, 2-й этап - после отделения лейкоцитарного слоя – 2500 g в течение 20 минут [136, 60]. Также описано одноэтапное центрифугирование со скоростью 1100-1150 g на протяжении 7-7,5 минут, с последующим аспирационным забором обогащённой тромбоцитами плазмы [60].

Адекватный эффект при клиническом использовании концентратов тромбоцитов зависит от оценки параметров биологической полноценности клеток (Шевченко Ю.Л. , Жибурт Е.Б. , 2008) [45].

Некоторые авторы отмечают неблагоприятные последствия от

«агрессивного» центрифугирования, которое, по их мнению, приводит к травматизации тромбоцитов с потерей активности части факторов [102]. Так, в работе Просянникова Н.В. (2014), автор использует одноэтапное центрифугирование со скоростью вращения 1800 оборотов в течение 8 минут с последующим аспирационным забором обогащённой тромбоцитами плазмы [100]. Богдан В.Г. с соавт. (2014) установили факт уменьшения среднего объема тромбоцитов в обогащённой тромбоцитами плазме по сравнению с аналогичными показателями в венозной крови, что связано с частичной дегрануляцией тромбоцитов в процессе центрифугирования. Одной из причин установленной закономерности, как отмечают авторы, следует рассматривать влияние центробежного ускорения, возникающего при центрифугировании крови, которое приводит к разделению плазмы на слои с гомогенными по среднему объему клетками. В ходе исследования не выделена взаимосвязь между уровнем тромбоцитов и значением тромбоцитарных индексов цельной венозной крови и аналогичными показателями полученной из нее обогащённой тромбоцитами плазмы [57].

Также с 2003 года в России известен способ получения обогащённой тромбоцитами плазмы с использованием пробирок Plasmolifting™, содержащих в своем составе гепаринат натрия и олефиновый гель [139]. Методика предполагает одноэтапное центрифугирование 4000 об. / мин., в течение 5 минут; при этом разделительный гель препятствует смешиванию слоев крови.

Учитывая, что величина центробежной силы определяется скоростью вращения ротора и расстоянием от оси вращения, а в лабораторных и клинических условиях применяют центрифуги самых разных конструкций, для получения сравнимых результатов при определении нужной скорости вращения используют не показатели количества оборотов в минуту, а, так называемое, относительное центробежное ускорение (фактор разделения), выраженное в  $g$  ( $g=9,8 \text{ м} \cdot \text{с}^{-2}$ ). Расчет ускорения при центрифугировании

производят при помощи стандартной формулы:

$$g(f) = 1,118 \cdot 10^{-3} \cdot r \cdot N^2$$

где  $g(f)$  — фактор разделения; 1,118 – константа;  $r$  — радиус, ротора, м;  $N$  - количество оборотов ротора в минуту. (Приложение № 2 к «Инструкции по фракционированию консервированной крови на клеточные элементы и плазму», Москва, 1987). Для примерных расчетов фактора разделения обычно пользуются номограммами или таблицами, которые прилагаются к каждому ротору (лабораторной центрифуге).

Следующей стадией является активация тромбоцитов. В большинстве исследований, как экспериментального так и клинического характера, с этой целью применяют 10% р-р хлористого кальция [17, 134]. Его изолированное использование вместо тромбина для активизации тромбоцитов представляется логичным, т.к. чужеродный тромбин является белком и может вызывать аллергические реакции. Кроме того, существует вероятность передачи гепатитов и ВИЧ. В связи с этим применение бычьего тромбина с 2011 года в США, Канаде и Европе запрещено.

Описаны также методики получения концентрированных препаратов тромбоцитов по методу J. Choukraun с соавт. [63]. Суть метода заключается в использовании пробирок для центрифугирования без цитрата, таким образом, происходит естественный процесс коагуляции, что позволяет выделить содержащий лейкоциты сверток фибрина, обогащенный тромбоцитами [171].

Активизация тромбоцитов плазмы происходит под действием 10% р-ра хлорида кальция и тромбина [17]. Использование хлорида кальция обосновано, т.к. на этапах забора крови практически весь кальций плазмы блокирован цитратом натрия, препятствующим коагуляции. Тромбин является естественным компонентом свертывающей системы крови, образуемым в организме из протромбина при ферментативной активизации последнего тромбопластином. Для медицинской практики его получают из плазмы крови доноров. Так, в протоколе, разработанном в МГМСУ им.

А.И. Евдокимова для активации обогащенной тромбоцитами плазмы применяли раствор тромбина (Тромбин ГУЗ «ИОСПК», Россия) [136]; также использовали 10% р-р хлористого кальция из расчета 2 мл на 20 мл обогащенной плазмы в смеси с тромбином, взятым из расчета 50-60 ЕД на 20 мл [60].

Плотность препарата (гель или матрикс) зависит от содержания в нем фибриногена [79]. Гель обогащённой тромбоцитами плазмы (в большинстве протоколов получается и описывается именно он) представляет собой фибриновый гель, в котором фибрин находится в виде сетевых волокон (поэтому он не может рассматриваться как фибриновый поддерживающий матрикс), в то время как фибриновый сверток, получаемый одноэтапным центрифугированием без цитрата, представляет собой именно поддерживающий матрикс.

Многообразие существующих методов позволяет направленно выделять препараты обогащённой тромбоцитами плазмы (в виде суспензии или мембраны, с лейкоцитами или без), в зависимости от задач, стоящих перед клиницистом.

Обсуждаемым является вопрос использования лейкоцитарно-тромбоцитарных препаратов. В исследованиях Y.Q. Tang et al. (2002) и D. Enrenfest et al. (2009) сообщается о преимуществах наличия лейкоцитарных компонентов в обогащённой тромбоцитами плазме, за счет усиления противоинфекционного (путем прямого и/или опосредованного воздействия через цитокины, синтезируемые лейкоцитами) и ангиогенного эффекта (за счет дополнительного привнесения VEGF) [80]. Таким образом, применение лейкоцитарно-тромбоцитарных препаратов плазмы представляется наиболее перспективным.

Внутриклеточный  $Ca^{2+}$  регулирует многие физиологические и патологические процессы, включая дегрануляцию, регуляцию белков цитоскелета, активацию клеточных киназ и фосфатаз, транскрипционный контроль и модуляцию поверхностных рецепторов [116, 124].

Все изменения можно разделить на микро- и макропатологические. Так, микро- отображают процессы воспаления, ангиогенеза, а макро-, в свою очередь, - нестабильность формы, смещение, вторичные деформации. Любое хирургическое вмешательство, с точки зрения патофизиологии, - это раневой процесс, состоящий из четырех последовательных и, в то же время, накладывающихся друг на друга, регулируемых несколькими факторами этапов: гемостаз, воспаление, пролиферация, ремоделирование [132].

### **1.7 Применение обогащённой тромбоцитами плазмы в реконструктивной хирургии**

Концентрированные препараты тромбоцитов начали использовать в медицине в начале 70-х годов прошлого столетия с целью лечения геморрагий (вследствие тяжелой тромбоцитопении при медуллярной аплазии, острой лейкемии и др.) и профилактики их образования, а также при значительной потере крови во время хирургических вмешательств. В последнее время стали широко использовать обогащённую тромбоцитами плазму при целом ряде патологических состояний, включая хронические раны различного генеза [148], ортопедические, стоматологические и офтальмологические заболевания [110, 135].

В экспериментах на животных было продемонстрировано усиление основополагающих процессов репарации поврежденных тканей под действием препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы: отмечена стимуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, индукция неоваскуляризации и ангиогенеза, увеличение синтеза коллагена I типа [148].

Исследования последних лет позволяют предположить, что роль обогащённой тромбоцитами плазмы в репарации тканей определяется ее влиянием на гемостаз, воспаление, ангиогенез и тканевой анаболизм.

Показано, что между коагуляционным гемостазом и тканевой репарацией существует тесная взаимосвязь. Согласно данным ряда авторов,



высвобождение основного количества факторов роста и цитокинов происходит в течение первого часа после активации, затем тромбоциты, «встроившись» в фибриновую сеть геля (матрикса), продолжают секретировать биоактивные агенты не менее 7 суток. При этом они активируют внутриклеточные сигнальные пути, индуцирующие механизмы репарации ткани, в основе которых – пролиферация и дифференциация клеток, синтез компонентов межклеточного матрикса [145]. Ключевую роль в данных процессах играют такие факторы, как PDGF, TGF, IGF, EGF. В регуляции хемотаксиса и миграции клеток активно участвуют также содержащиеся в плазме адгезивные белки – фибрин, фибронектин, тромбоспондин и др. [79].

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт, подтверждающий эффективность применения препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы в хирургии. Есть сообщения, что они улучшают приживаемость жирового трансплантата при липофиллинге [172], костного имплантата – при челюстно-лицевых операциях [75], хрящевого трансплантата [114]. Практически все исследователи отмечают редукцию отеков, экхимозов и гематом, сокращение выраженности болевой реакции и, в целом, ускорение процессов реабилитации при использовании обогащённой тромбоцитами плазмы после хирургических вмешательств. Эти эффекты связаны, предположительно, с индукцией биоактивными компонентами плазмы биологических механизмов, лежащих в основе регенерации поврежденной ткани – гемостаза, модуляции воспаления, ангиогенеза и тканевого анаболизма.

Позитивные эффекты препаратов обогащённой тромбоцитами плазме на приживаемость жировых трансплантатов, ангиогенез и пролиферацию доказаны и в экспериментальных работах. В. Erphey et al. (2004) отмечали в месте введения обогащённой тромбоцитами плазмы стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток и образование новых капилляров. F. Pires et al. (2010) в эксперименте на 30 кроликах подтвердили, что при

использовании комбинации жировая ткань + обогащённая тромбоцитами плазма наблюдается значительно более высокая приживаемость липографта по сравнению с применением только жировой ткани. Гистологический анализ показал в образцах жировой ткани, обработанных обогащённой тромбоцитами плазмой, более высокое содержание жизнеспособных адипоцитов и кровеносных сосудов, меньшее количество цист, вакуолей и фиброзированной ткани [77].

Аналогичные результаты получены в исследованиях, проведенных S. Nakumara et al. (2010) на крысах [78]. В двух исследованиях, выполненных J. Rodriguez-Flores et al. (2011) на кроликах, при введении жировой ткани в комбинации с обогащённой тромбоцитами плазмой, наблюдали менее выраженную воспалительную реакцию и меньшее количество кист по сравнению с контрольной группой (изолированная жировая ткань) [79].

Как показали результаты исследований, на выраженность клинического эффекта оказывает влияние и форма препарата обогащённой тромбоцитами плазмы. В рандомизированном исследовании участвовали 25 пациентов с дефицитом мягких тканей в области щек и скул; срок наблюдений – 1 год. Сравнительный анализ применения жировой ткани, (выделенной по S. Coleman) [59] в комбинации с препаратом обогащённой тромбоцитами плазмы в форме фибринового матрикса и в форме суспензии (сразу после активации тромбоцитов  $Ca^{2+}$ , до полимеризации препарата) подтвердил способность обоих этих методов липофиллинга эффективно сохранять объем. Однако при использовании комбинации жировая ткань + фибриновый матрикс, выявлена меньшая резорбция жира по сравнению с комбинацией жировой ткани и обогащённой тромбоцитами плазмы (в форме суспензии, сразу после активации тромбоцитов  $Ca^{2+}$ ). Так, через 1 год максимальная резорбция жира при применении жировой ткани с обогащённой тромбоцитами плазмой составила 33%, в то время как при сочетании жировая ткань + фибриновый матрикс – 10%. При этом в обоих

случаях не выявлено выраженного посттравматического отека и гематом, что, вероятно, связано с гемостатическим эффектом препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы. Более низкую степень резорбции при использовании фибринового матрикса по сравнению с резорбцией после применения обогащённой тромбоцитами плазмы (в форме суспензии, сразу после активации тромбоцитов  $\text{Ca}^{2+}$ ) авторы объясняют различием в биохимической структуре препаратов. По их мнению, трехмерный фибриновый матрикс с интегрированными в него тромбоцитами, секретирующими факторы роста, цито- и хемокины, является хемотаксическим фактором аттракции и пролиферации эндотелиальных клеток, способствующим ангиогенезу в жировой ткани. Важно также, что высвобождение проангиогенных факторов происходит сразу после введения обогащённой тромбоцитами плазмы, что создает условия для ранней неоваскуляризации жировой ткани. Последняя, как показано, является ключевым фактором для приживаемости пересаженного жира. К тому же, фибриновый матрикс служит естественным скаффолдом и для резидентных клеток организма, включая мезенхимные стволовые/прогениторные и клетки иммунной системы, что также повышает приживаемость жировой ткани.

Многообещающие результаты получены в доклинических исследованиях В. Liu et al. (2013), выполненных на новозеландских кроликах [81]. Авторы выявили, что максимальное сохранение липографта наблюдается при введении комбинации жировая ткань + фибриновый матрикс. В этом случае обновление клеток жировой ткани происходит уже через 4 нед. после трансплантации, а через 24 нед. регистрируется гистологическая картина, характерная для нормальной жировой ткани с самой высокой среди исследуемых групп плотностью кровеносных сосудов.

Широкие перспективы применения препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы в реконструктивной хирургии подтверждены в работе С. Sommeling et al. (2013), в которой представлен детальный обзор

литературы по их использованию в хирургии. Проанализированы данные 40 клинических исследований (из них 13 - рандомизированных): 14 – посвящены ранозаживлению, 10 – трансплантации жировой ткани и 16 – трансплантации костной ткани. Положительный результат не был получен только в 4 исследованиях [82].

Таким образом, по-прежнему является актуальной проблема выбора пластического материала для реконструктивной хирургии в целом и хирургии наружных и внутренних структур носа, в частности. Идеальный материал для имплантации должен быть экономически эффективен, нетоксичен, неантигенен, неканцерогенен, воспринимаем организмом-реципиентом и устойчив к инфекции. Он также должен быть инертным, легко формуемым, податливым, легко имплантируемым и способным постоянно поддерживать исходную форму. Он должен легко изменяться и подгоняться к потребностям реципиентной зоны во время операции, без нарушения целостности имплантата. С целью решения обозначенного комплекса проблем проведено настоящее клинико-экспериментальное исследование.

## II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является проспективным, состоящим из следующих основных этапов: эксперимент *in vitro*; разработка методики создания фибринового матрикса; эксперимент *in vivo*; клиническая апробация и внедрение методики в практику.

### 2.1 Методика получения фибринового матрикса

Протокол приготовления фибринового матрикса состоял из нескольких этапов. Первый - это получение периферической венозной крови и добавление раствора цитрата натрия в качестве антикоагулянта.

Венепункцию производили при помощи катетера Vasofix (B Braun, Германия). Диаметр катетера варьировал от 22 G (0,9 мм) до 18 G (1,3 мм), в зависимости от индивидуальных особенностей строения периферической венозной сети. Для соединения вакуумных пробирок с катетером использовали переходник Multi-adapter (Sarstedt, Германия).

При работе с тромбоцитами всегда требуется добавление антикоагулянта; в настоящем исследовании, учитывая непродолжительное время хранения обогащенной тромбоцитами плазмы, использовали 3,8% раствор цитрата натрия (пробирки с закрытой вакуумной системой с содержанием 3,8% цитрата натрия, 10 мл, Sarstedt Monovette, Sarstedt, Германия).

Второй этап – это получение обогащенной тромбоцитами плазмы методом однократного центрифугирования по разработанной оригинальной методике.

Получение концентрата тромбоцитов производят при помощи различных методик, регламентированных рядом нормативных документов: «Инструкция по фракционированию консервированной крови на клеточные компоненты и плазму» (утв. Минздравом СССР 11.06.1987 № 06-14/24); Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее

продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии»; «Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови» (Совет Европы, 2011, 16-е издание).

Разработанный в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова протокол приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы предполагает однократное центрифугирование. В настоящем исследовании использовали стандартную лабораторную центрифугу Heraeus Labofuge 300 (Heraeus Kulzer, Германия) с раскачивающимся ротором и максимальным радиусом ротора 14 см. Режим центрифугирования – 13 мин. со скоростью 2000 об/мин.



Рис. 2.1. Лабораторная центрифуга Heraeus Labofuge 300 (Heraeus Kulzer, Германия).

Для разделения полученных фракций центрифугата использовали иглы Sterican (B Braun, Германия) – 120 мм и внутренним диаметром 0,8 мм.

Третий этап – активация дегрануляции тромбоцитов плазмы. С этой целью использовали кальция хлорид раствор для инъекций 10% в количестве 0,2 мл на 1 мл обогащенной тромбоцитами плазмы (результаты исследований, посвященных определению оптимальной концентрации

хлорида кальция изложены в Главе III).

Третий этап включал добавление тканевых аутографтов (аутохряща) в полученную обогащенную тромбоцитами плазму. Для получения хрящевых микрографтов использовали тканевой измельчитель (YDM, Япония), позволяющую получать графты размерами от 0,1 мм до 1,0 мм (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Тканевой измельчитель (YDM, Япония).

Четвертый этап – уплотнение (дегидратация) лейкоцитарно-тромбоцитарно-фибринового геля, метод обезвоживания биологического материала.

Уплотнение проводили в стандартных стерильных чашках Петри, путем отжатия стерильной марлевой салфеткой.

Для оценки качества обогащенной тромбоцитами плазмы, получаемой по протоколу, разработанному в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова, было спланировано и проведено исследование среди 20 добровольцев, проходивших стационарное лечение по поводу деформации носа и перегородки носа (11 мужчин, 9 женщин), средний возраст 31 год (24 – 49 лет), практически здоровых (показатели коагулограммы - в пределах физиологических величин), производили взятие

крови в количестве 8 пробирок по 9 мл, содержащих в качестве антикоагулянта цитрат натрия. Каждая пробирка получала наименование в соответствии с порядковым номером. Пробирка № 1 являлась контрольной, а остальные использовали для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы и последующего анализа, суть и результаты которого подробно изложены в Главе III. Техническое оснащение включало в себя: катетеры, вакуумные системы, переходники, иглы различной длины и диаметра, лабораторный штатив.

В целях оценки оптимальной концентрации кальция для получения фибринового свертка, в рамках разработанной методики, всем пациентам была проведена тромбоэластография, результаты которой оценивали в лабораторных условиях, при помощи автоматического гематологического анализатора TEG® 5000 (Рис. 2.3)



Рис. 2.3. Автоматический гематологический анализатор TEG® 5000

Анализатор состоит из платы питания, двух плат усиления аналогового сигнала, датчика уровня и двух регистрирующих устройств, включающих торсионные нити, пластины с магнитными датчиками и кюветодержатели с нагревательными элементами. Анализатор измеряет физические свойства свертка крови, используя для этого специальную стационарную цилиндрическую чашечку, в которую помещается образец крови. Чашечка совершает вращательные колебания относительно своей оси на угол около



4,5<sup>0</sup>. Каждый вращательный цикл длится 10 секунд. Стержень, погруженный в образец крови, подвешен на скручивающейся проволочке и реагирует на движение. Крутящий момент вращающейся чашечки передается на погруженный в образец стержень только после того как фибрино-тромбоцитарные связи соединят чашечку и стержень вместе. Сила этих связей влияет на угол вращения стержня так, что прочный сверток заставляет двигаться стержень вместе с движением чашечки. Таким образом, значение на выходе напрямую зависит от прочности сформировавшегося свертка. Как только сверток начинает сжиматься или разрушаться, связи рвутся, взаимодействие между чашечкой и стержнем ослабевает, и передача движения чашечки на стержень уменьшается. Вращательное движение стержня преобразуется из механического в электрический сигнал, который фиксируют с помощью компьютера.

Технически работа анализатора осуществляется следующим образом. Главная составляющая прибора – регистрирующее устройство, действующее по принципу торсионных весов. На тонкой торсионной нити расположена пластина в виде бабочки и держатель для кюветы. При повороте описываемой системы происходит скручивание торсионной нити по часовой и против часовой стрелки. На неподвижной части прибора расположены магнитные датчики. При горизонтальном вращении пластины влево и вправо магнитные датчики регистрируют ее движение в виде электронного сигнала, который передается на микросхему, предназначенную для его усиления, сглаживания и отсылки на основную плату электропитания прибора. Там сигнал суммируется и отсылается в аналогово-цифровой преобразователь. Далее, полученный цифровой сигнал отсылается на электронно-вычислительную машину (компьютер), где с помощью специальной программы преобразовывается в графическую информацию. Полученная в результате производства описанных операций графическая информация и называется тромбоэластограммой. В итоге, возможно измерить время начала образования первых нитей фибрина, кинетику образования свертка, его

прочность (эластичность в дин/см<sup>2</sup>) и растворение свертка.

Компьютер тромбозластографа TEG® 5000 автоматически записывает кинетические изменения в пробе цельной крови, плазме или плазме, обогащенной тромбоцитами, как «образование свертка», «ретракция» или «лизис». В результате, получается профиль коагуляции.

Анализатор TEG® 5000 контролирует эластичность, физические свойства тромба и, кроме того, чувствителен ко всем межклеточным взаимодействиям и компонентам плазмы в крови, которые влияют на структуру и состояние свертка и на его разрушение. Способность свертка выполнять механическую работу (работу гемостаза) как функцию сетки, приводящую к взаимодействию белков, участвующих в коагуляции, и клеточных элементов, включенных в процесс гемостаза. По существу, анализатор TEG® 5000 измеряет способность свертка выполнять механическую работу на всем протяжении изменений и развития его структуры.

Метод тромбозластографии демонстрирует результат взаимодействия коагуляционного каскада, тромбоцитов, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза. Рабочий коагуляционный профиль может быть качественно и количественно интерпретирован в состоянии образца: гипо-, нормо-, или гиперкоагуляция и степень лизиса.

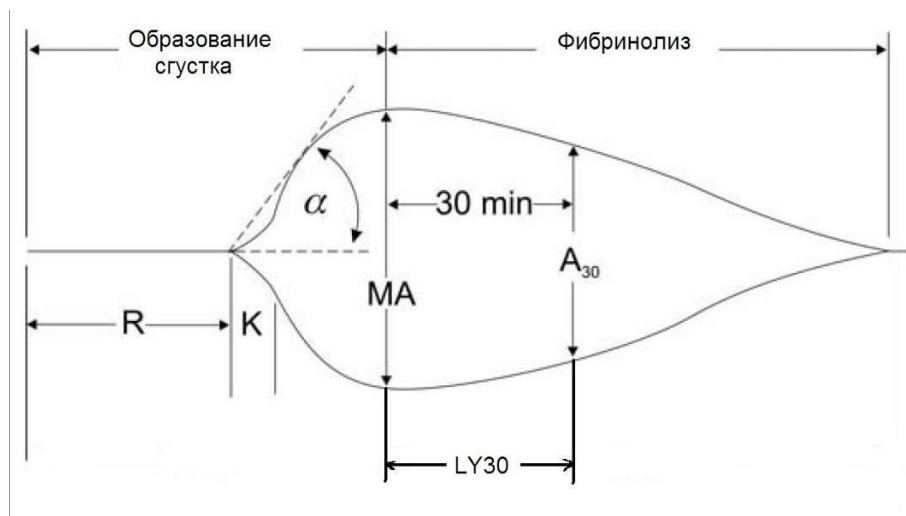


Рис. 2.4. Тромбозластограмма (цит. по А.Ю. Буланов, 2011)

По полученной тромбозластограмме компьютер автоматически выполняет расчет основных параметров:

**R** - время от момента постановки пробы до начала образования первых нитей фибрина, выраженное в секундах. Представляет собой характеристику энзиматической части коагуляционного каскада. Зависит от количества факторов и наличия ингибиторов свертывания крови;

**K** - время от начала образования первых нитей фибрина до достижения свертком амплитуды 20 мм. Отображает полимеризацию фибрина, а также стабилизацию свертка тромбоцитами и фибринстабилизирующим фактором;

Угол  $\alpha$  - угол касательной к кривой. Отображает скорость роста фибриновой сети и её структурообразование (увеличение прочности свертка). Характеризует уровень фибриногена и скорость трансформации его в фибрин.

**МА** - максимальная амплитуда – характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством GP II b / III a и отображает максимальную прочность свертка. На 80% МА обусловлена количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% - количеством образовавшегося фибрина.

**LY 30** - изменение площади под кривой тромбозластограммы в течение следующих за достижением МА 30 минут, по отношению к площади под кривой тромбозластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой МА), выраженное в процентах. Представляет собой характеристику процесса растворения свертка – лизиса.

## **2.2. Материалы и методы экспериментального исследования in vivo**

Эксперименты in vivo проведены на 36 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой от 170 до 250 г. Данное исследование выполнено в соответствии с ГОСТ 10993.6 – 2009 и с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708 н от

23.08.2010).

Все манипуляции с животными проведены согласно принципам гуманного отношения к животным в соответствии с Международными рекомендациями, а также с соблюдением биоэтических норм и требований Международного комитета по науке.

**Документы:**

1. ГОСТ Р ИСО 10993.6-09 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации».
2. Санитарные правила № 1045-73 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник.
3. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Реаниматология. – 1993. - №1 – С. 29
4. Правила лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №267 от 19.06.2003).
5. Требования Международного комитета по науке по использованию в экспериментальных исследованиях лабораторных животных // Бюллетень ИКЛАС. – 1978. - № 24. – С. 4-5.

Животных содержали в стандартных условиях, соответствующих «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», группами по 9 особей в поликарбонатных клетках. В качестве подстилки использовали древесные опилки лиственных пород.



Рис. 2.5. Условия содержания лабораторных животных

Животные получали стандартный гранулированный корм для лабораторных грызунов ПК 120-899. Микробиологический статус кормов соответствовал ГОСТ Р 51849-2001 «Ветеринарно-санитарные нормы и требования к качеству кормов для непродуктивных животных» и не оказывал негативного влияния на результаты проводимого теста. Фильтрованную водопроводную воду давали в стандартных питьевых бутылочках. Микробиологический статус воды соответствовал СанПиН 2.1.4.1074-01 «Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения» и не оказывал негативного влияния на результаты проводимого теста.

Животные были адаптированы в лаборатории в течение 14 дней до начала эксперимента. Во время этого периода осуществляли ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Во время карантина все крысы оставались здоровыми.

Животных распределяли по группам рандомизированно. Каждому животному присваивали индивидуальный номер, помечаемый индивидуальным окрашиванием, и фиксируемый на карточке клетки.

### 2.3. Общая характеристика пациентов

В основу клинической части настоящего исследования положен анализ результатов хирургического лечения 233 пациентов с деформацией носа и его перегородки, находившихся на лечении в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова в период с 2009 по 2014 гг.

Учитывая характер и объем выполненных оперативных вмешательств, все больные распределены на три группы: I группа – 129 (55%) больных – включала в себя пациентов, которым выполнена реконструкция носа по поводу риносколиоза и (или) ринокифоза; II группа – 74 человека (32%) – реконструкция носа при ринолордозе (в т.ч. по поводу сочетанных деформаций); III группа – 30 пациентов (13%) – реконструкция носа при вторичных деформациях носа и его перегородки (деформации носа и внутриносовых структур у пациентов с врожденными и приобретенными заболеваниями и после ранее проведенных хирургических вмешательств).

Основной причиной развития деформаций носа явилась травма и ее последствия (таблица 2.1).

Таблица 2.1

#### Причины деформации носа

Причина деформации	Группа I	Группа II	Группа III
Травмы в анамнезе	113 (88%)	74 (100%)	8 (27%)
Ранее перенесенные хирургические вмешательства по поводу основного заболевания	- (0%)	- (0%)	30 (100%)
Хирургические вмешательства, перенесенные в области анатомических структур средней зоны лица (за исключением носа и его перегородки)	29 (23%)	31 (42%)	5 (17%)
Прочие причины (в т.ч. врожденные)	16 (12%)	0 (0%)	22 (73%)

По данным КТ, деформации костных структур распределились следующим образом: в I группе большая часть деформаций обусловлена неправильно консолидированными переломами носовых костей; во II группе

костные деформации носили, в основном, сочетанный характер и включали в себя неправильно консолидированные переломы костей носа, внутриносовых структур, а также верхней челюсти; в III группе большая часть деформаций это врожденная одно- и двухсторонняя расщелина альвеолярного отростка верхней челюсти.

Таблица 2.2

**Характер деформации костных структур носа и смежных областей по данным КТ**

<b>Деформация костных структур по данным КТ</b>	<b>Группа I</b>	<b>Группа II</b>	<b>Группа III</b>
Носовая кость	124 (96%)	74 (100%)	18 (60%)
Перпендикулярная пластинка решетчатой кости	3 (2%)	74 (100%)	5 (17%)
Сошник	12 (9%)	11(15%)	7(23%)
Лобный отросток верхней челюсти	28 (22%)	74 (100%)	6 (20%)
Слезная кость	-	7 (9,5%)	5 (17%)
Другие костные структуры средней зоны лица	-	25 (34%)	22 (73%)

Изменение положения медиальных углов глаз (телекантус) было зафиксировано только в группе II у 34 (15%) пациентов и в группе III у 5 (2%) человек, что может быть связано с механизмом травмы и последующим развитием деформации. Рубцовую деформацию кожи спинки носа наблюдали у 18 (8%) от общего числа больных. Деформации хрящевого отдела носа и перегородки носа имели место у 198 (85%) пациентов.

Все 233 (100%) пациента предъявляли жалобы на нарушение носового дыхания.

Для объективизации сравнения результатов исследования внутри каждой из групп были сформированы по две подгруппы больных - основная и подгруппа сравнения. Основную подгруппу составили 122 (52%) пациента, которым была выполнена реконструкция перегородки носа и внутриносовых структур с применением тканевого фибринового матрикса по разработанной оригинальной методике. Подгруппа сравнения включала в себя 111 (48%)

пациентов, перенесших реконструкцию носа и внутриносовых структур одним из традиционных способов.

Демографические показатели пациентов в группах представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

### Демографические показатели пациентов в группах

Наименование признака		Группа I		Группа II		Группа III	
		Осн.	Сравнения	Осн.	Сравнения	Осн.	Сравнения
Пол	Муж.	26 (20%)	29 (23%)	31(42%)	25 (34%)	14 (47%)	10 (33%)
	Жен.	38 (29%)	36 (28%)	10 (14%)	8 (11%)	3 (10%)	3 (10%)
Возраст		33±9,4 (18÷64)	32±8,9 (18÷61)	34±9,7 (19÷69)	33±9,1 (18÷62)	35±6,7 (19÷47)	35±5,7 (18÷42)
Всего		64 (49%)	65 (50%)	41 (55%)	33 (45%)	17 (57%)	13 (43%)

В исследование не включали лиц с эндокринными нарушениями и системными заболеваниями.

### 2.4. Клинические методы исследования

Алгоритм диагностического обследования пациентов состоял из нескольких этапов. Первый этап – клинический, который включал в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, а также фото-документирование лицевой части пациентов в различных проекциях (с целью объективизации результатов коррекции деформации). Фотографирование проводили в динамике на различных этапах исследования с письменного согласия пациентов. За основу обработки цифровых изображений была принята программа «риносимметрия», разработанная и предложенная Ю.Ю. Русецким (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614528). Понятие «симметрия» является одним из ключевых в восстановительной хирургии лица (Пшениснов К.П., Гагарин В.В., 2000; Оганесян С.С., Янов Ю.К., Шабалин В.В., 2007; Русецкий Ю.Ю., 2009; Nolst Trenite G.L., 2005; Palma P., 2006). Поэтому критерии выраженности



деформации носа и степени нарушения симметричности его частей считали клинически значимыми, и проводили соответствующую оценку.

В качестве объекта исследования и сравнения использовали снимки, получаемые цифровой камерой «Olympus OM-D E-M5», с объективом «Olympus M.Zuiko digital 12-50 mm, 1:3,5 – 6,3 ø 52». Условиями съемки были матовый фон, расстояние до пациента 0,5 метра, портретный режим, автофокусировка и вспышка с медленной синхронизацией. Съемку проводили в стандартизованных проекциях: 1) фронтальной, когда взгляд пациента был направлен в объектив, линия глаз позиционировалась строго в горизонтальной плоскости, а ушные раковины - симметрично; 2-3) боковых, при которых горизонтально устанавливали, так называемую, «франкфуртскую» горизонталь между верхним краем наружного слухового прохода и нижним краем орбиты, 4) базальной, когда голову запрокидывали назад, а кончик носа выводился между бровей (Пшениснов К.П., Гагарин В.В., 2000; Huizing E.H., Groot J.M., 2003; Nolst Trenite G.L., 2005; Русецкий Ю.Ю., 2008).

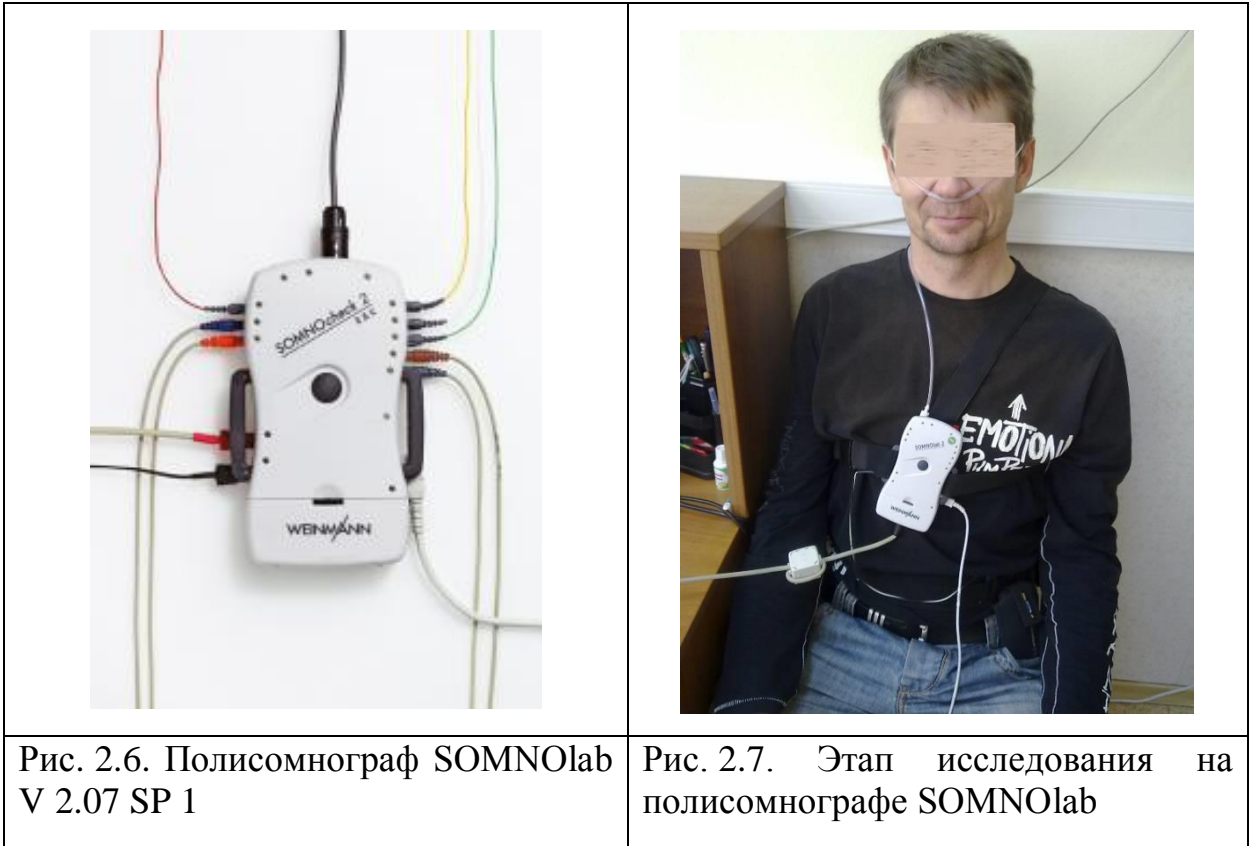
Второй этап – клинико-инструментальный, включал в себя следующие методы исследования: клинико-лабораторное обследование, риноскопию, пульс-оксиметрию, операционную микроскопию и оптическую эндоскопию полости носа, КТ средней зоны лица.

Также, с целью предоперационной подготовки всем пациентам выполнены анализы крови - общий (с подсчетом количества тромбоцитов) и биохимический (с определением общего белка), общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови и Rh фактора, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, рентгенологическое исследование околоносовых пазух (рентгенография и/или КТ).

#### **2.4.1. Исследование функциональной активности носа и верхних дыхательных путей**

Сатурацию крови кислородом регистрировали посредством

компьютерной пульс-оксиметрии с помощью полисомнографа SOMNOlab V 2.07 SP 1 (рис. 2.6, 2.7).



#### 2.4.2. Операционная микроскопия

Наряду с функциональными методами исследования состояния слизистой оболочки носа, носовых раковин, при деформации перегородки носа для повышения объективности исследования производили операционную микроскопию. Ввиду большого оптического диапазона поля зрения и достаточной глубины резкости, операционная микроскопия может рассматриваться как необходимая часть комплексного риноскопического исследования. Использовали операционный микроскоп Karl Kaps с 300 мм оптической насадкой и увеличением от 3,2х до 22,7х (рис. 2.8).



Рис. 2.8. Операционный микроскоп

### 2.4.3. Оптическая эндоскопия

Наряду с операционной микроскопией, оптическая эндоскопия значительно расширяет возможности хирургии носа. Она позволяет осматривать отдельные фрагменты полости носа. Данный метод дает возможность бокового обзора перегородки носа и раковин, а также осмотра участков слизистой оболочки под раковинами и за искривленными участками перегородки носа, что является важным для уточнения деталей анатомического строения области хирургического вмешательства. В практической работе использовали тонкие жесткие оптические системы с внешним диаметром 4 мм с  $0^{\circ}$ ,  $30^{\circ}$  и  $70^{\circ}$  полями зрения производства фирмы Karl Storz, модель 7230 BWA



Рис. 2.9. Оптический эндоскоп

#### **2.4.4. Компьютерная томография носа**

Следующим этапом обследования являлся анализ данных, полученных при рентгенологическом обследовании, которое включало в себя компьютерную томографию, с обработкой полученных результатов исследования при помощи специализированных компьютерных программ для обработки изображений DICOM.

КТ, основанная на спиральном типе сканирования, предоставляет хирургу возможности для объемного воспроизведения изображения в различных проекциях, что позволяет получить необходимую информацию о состоянии обследуемой зоны.

Компьютерную томографию выполняли с целью уточнения характера локализации и объема костно-травматических изменений средней зоны лица. Исследование проводили на аппарате Brilliance 64 (Phillips) в аксиальной и коронарной проекциях с шагом в 1,25 мм. Масштаб изображения объекта исследования при КТ 1 : 1. Анализ материала проводили совместно со специалистом-рентгенологом.

Первичную информацию о состоянии костей носа предоставляли стандартные реконструированные аксиальные срезы. В результате применения постпроцессорной обработки, осуществлялось построение мультипланарных реформатированных изображений в аксиальной, сагиттальной, фронтальной, косых проекциях и криволинейных сечениях. Для оценки распространенности и локализации патологической зоны в различных ракурсах применяли трехмерные реконструкции.

Оценивали костные структуры стенок орбиты, решетчатого комплекса, состояние верхнечелюстных пазух, носовых структур, состояние их слизистой оболочки.

Патологические изменения в верхнечелюстном синусе (мягкотканые образования, уровень жидкости, костные фрагменты) легко выявлялись по данным КТ. Особо отметим, что классическая рентгенография не позволяла

предоставить подобную информацию.

Режимы сканирования осуществляли по следующему протоколу:

- напряжение – 120 кV;
- угол наклона гентри – 27°;
- зона сканирования – 160 мм;
- шаг сканирования – 1,25 мм;
- время сканирования – 3,1 с.

#### 2.4.5. Передняя активная риноманометрия

Для объективной оценки состояния полости носа и определения изменений носового дыхания использовали динамический тест сопротивления носовому воздушному потоку на риноманометре ATMOS 300 (рис. 2.10). Основными параметрами передней активной риноманометрии были выбраны СВОП – суммарный воздушный объемный поток ( $\text{см}^3/\text{с}$ ) = воздушный объемный поток справа + воздушный объемный поток слева; суммарное сопротивление - СС ( $\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$ ) носовых структур воздушному потоку в точке фиксированного давления 150 Па. Показатели вентиляционной функции носа пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах сравнивали с аналогичными показателями пациентов, полученными в группе сравнения.



Рис. 2.10. Риноманометр ATMOS 300

## 2.5 Статистическая обработка результатов исследований

Статистический анализ проведен с применением стандартных методов математической статистики и пакета программ STATISTICA 10.0 (Eureca, Borland, USA). Все цифровые данные пациентов в группах были сведены в прямоугольные файловые массивы. После проверки групп на нормальность распределения определяли среднее арифметическое значение ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ), среднеквадратическую ошибку ( $m$ ), доверительный интервал. Степень достоверности различий определяли с помощью  $t$ -критерия Student. При отличии характера распределения параметра от нормального, применяли методы непараметрической статистики Манна-Уитни, с вычислением квартилей или перцентилей. Также использовали метод Каплана-Майера для построения актуарных кривых свободы от осложнений.

## ГЛАВА III. Экспериментальное исследование *in vitro*

### 3.1. Методы исследования *in vitro*

Сама по себе, экспериментальная хирургия имеет давние корни; так Н.И. Пирогов отмечал: «Я считаю, что операция лишь тогда может рассматриваться как действительное преобразование для науки, когда теория этой операции прочно обоснована опытами, и патологоанатомическими исследованиями». «Только пройдя через огонь эксперимента, вся медицина станет тем, чем должна быть, то есть сознательно, а, следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей. Доказательство последнему у всех на глазах в совершенной хирургии» [39].

Среди задач, решать которые призвана экспериментальная хирургия, есть две, собственно и послужившие непосредственным ключом, приведшим к ее зарождению и формированию как науки:

1. Разработка и обоснование полезности для практики новых видов оперативного пособия в условиях нормы и патологии;
2. Моделирование различных заболеваний и послеоперационных осложнений с целью познания их патогенеза, выбора действенных мер профилактики и лечения [119].

Для всесторонней детальной оценки созданной экспериментальной модели, для изучения последствий предложенной операции используют практически весь арсенал созданных в прошлом и самых современных методов исследования: от анатомической препаровки, патологоанатомического исследования до растровой электронной микроскопии, от изучения форменных элементов крови до хроматографии и радиоиммунологического анализа [128].

Естественно, выбор метода исследования диктуется конкретными условиями, задачами эксперимента. Так как одной из задач настоящего исследования являлось изучение реакции местных тканей на использование различных имплантационных материалов в комбинации с аутогенной богатой тромбоцитами плазмой, то метод экспериментального

исследования будет заключаться в изучении местной и общей воспалительной реакции в ответ на имплантацию.

Первым этапом настоящего экспериментального исследования было проведение работы, цель которой – изучение особенностей пространственной структуры и состава аутологичного фибринового матрикса.

Непосредственными задачами эксперимента *in vitro* явились:

1. Исследовать мазки плазмы после однократного центрифугирования цельной венозной крови с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия.
2. Определить влияние концентрации  $\text{CaCl}_2$  на скорость образования фибринового свертка.
3. Определить минимальную концентрацию хлорида кальция, необходимую для запуска каскада дегрануляции тромбоцитов.
4. Произвести морфологическое исследование основных этапов получения фибриновой матрицы.
5. Выполнить морфологическое исследование трехмерной фибриновой матрицы, содержащей хрящевые микрографты.

Для реализации этих задач было спланировано и проведено следующее исследование. У 20 добровольцев, проходивших стационарное лечение по поводу деформации носа и перегородки носа (11 мужчин, 9 женщин), средний возраст 31 год (24 – 49 лет), практически здоровых (отсутствие хронических заболеваний, показатели лабораторных анализов, коагулограммы и данные обследования - в пределах физиологических величин), производили взятие крови в количестве 8 пробирок по 9 мл, содержащих в качестве антикоагулянта цитрат натрия. Каждая пробирка получала наименование в соответствии с порядковым номером. Пробирка № 1 являлась контрольной, а остальные использовали для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы. Получение периферической венозной крови производили непосредственно в операционной, затем выполняли однократное центрифугирование. Из полученных 7 пробирок с обогащенной тромбоцитами плазмой, пробирки



№№ 2, 3 использовали для оценки агрегационной способности тромбоцитов. В качестве инициатора процесса агрегации использовали кальция хлорид раствор для инъекций 10%.

В рамках настоящего исследования для определения оптимальной концентрации хлорида кальция были подобраны точки, соответствующие его концентрациям: 50; 100; 150; 200; 250 мг/мл. Также подобраны соответствующие данным концентрациям условия реакции. Далее производили активацию обогащенной тромбоцитами плазмы каолином и выполняли тромбоэластографию в соответствии с подобранными условиями для каждой концентрации хлорида кальция. Конечный объем реакционной смеси составлял 360 мкл. Для исследования использовали 0,2 М  $\text{CaCl}_2$ .

Данные тромбоэластограмм пациентов переносили в таблицы и вычисляли среднее значение и стандартное отклонение.

Образец № 4 использовали для морфологической оценки полученного геля после активации процесса дегрануляции тромбоцитов с помощью кальция хлорида, 10% раствора для инъекций. Морфологическое исследование выполняли в лабораторных условиях.

Образец № 5 использовали для приготовления фибринового матрикса путем активации обогащенной тромбоцитами плазмы раствором хлорида кальция 10% с последующей дегидратацией. Полученную мембрану подвергали морфологическому исследованию.

Образец № 6 использовали для цитоморфологического исследования надосадочной жидкости, получаемой в процессе приготовления фибринового матрикса путем активации обогащенной тромбоцитами плазмы раствором хлорида кальция 10% с последующей дегидратацией.

Образец № 7 использовали для приготовления аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего аутологичные микрографты хряща перегородки носа размерами 0,1–1,0 мм, путем активации обогащенной тромбоцитами плазмы раствором хлорида кальция 10%. Полученную трехмерную гелевую тканевую матрицу подвергали

морфологическому исследованию.

Образец № 8 использовали для приготовления аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего аутологичные микрографты хряща перегородки носа размерами 0,1 – 1,0 мм, путем активации обогащенной тромбоцитами плазмы раствором хлорида кальция 10% с последующей дегидратацией. Полученную трехмерную тканевую матрицу подвергали морфологическому исследованию.

### **3.2. Результаты экспериментальных исследований *in vitro***

В исследование включены образцы венозной крови пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу деформации носа и/или его перегородки. Критерием исключения при отборе пациентов являлись отклонения показателей общеклинических исследований крови и гемостаза от варианта физиологической нормы для взрослых.

В среднем, содержание тромбоцитов в цельной венозной крови составило  $298 \pm 58 \times 10^9/\text{л}$ .

Первым этапом выполнена морфологическая оценка образцов плазмы крови, полученной при однократном центрифугировании (режим – 13 мин. скорость - 2000 об/мин. (630 g)) с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия. Фиксацию мазков производили фиксатором-красителем эозин метиленовый синий по Май-Грюнвальду, в течение 5 мин., далее проводили окраску форменных элементов красителем Азур-Эозин по Романовскому в течение 20 мин. Микроскопическая картина характеризовалась наличием разрозненных форменных элементов плазмы, интенсивно накапливающих краситель. Форменные элементы представлены, в основном, лейкоцитами (рис. 3.1).

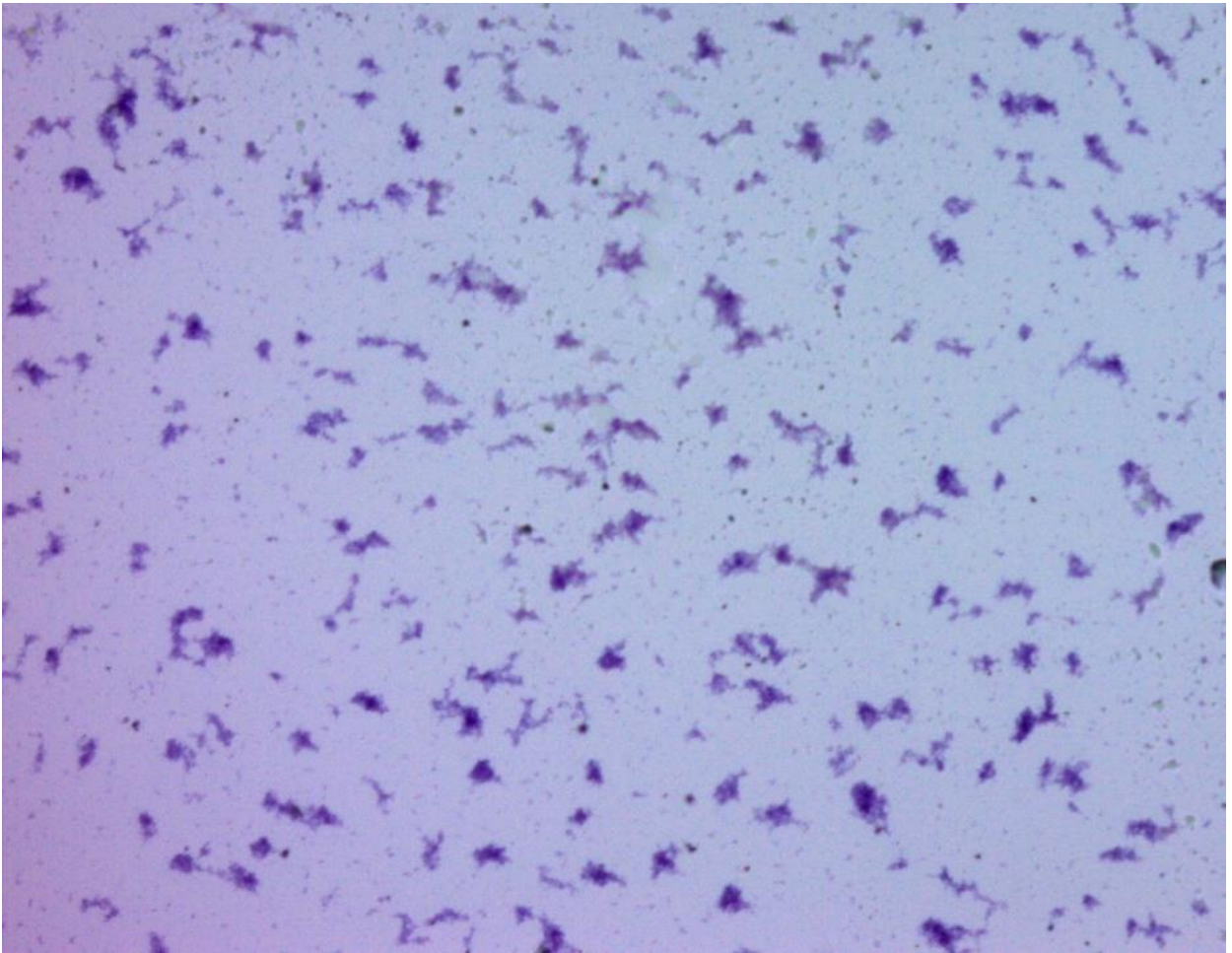


Рис. 3.1. Обогащенная тромбоцитами плазма (окраска по Романовскому, увеличение  $\times 400$ ). Плазма крови, полученная при однократном центрифугировании (режим – 13 мин., скорость - 2000 об/мин, 630 g) с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия. Микроскопическая картина характеризуется наличием разрозненных форменных элементов плазмы, интенсивно накапливающих краситель. Форменные элементы представлены, в основном, лейкоцитами.

Чтобы произошла агрегация тромбоцитов, помимо их активации индукторами агрегации, необходимо наличие ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , (мобилизация кальция из плотной тубулярной системы в цитоплазму). Дополнительным источником кальция может служить 10% раствор хлористого кальция, который участвует в адгезии и агрегации тромбоцитов, активирует тромбин и фибрин.

Результаты исследования зависимости агрегационной способности тромбоцитов от концентрации хлорида кальция представлены в таблице 3.1.

**Показатели тромбозластограммы в зависимости от концентрации хлористого кальция.**

<b>Концентрация CaCl<sub>2</sub>, мг/мл</b>	<b>R</b>	<b>K</b>	<b>Угол α</b>	<b>MA</b>
50	14,885±4,77	2,44±0,76	57,41±5,73	52,13±6,41
100	10,31±2,11	2,485±0,67	54,745±9,36	52,19±4,48
150	11,92±2,8	2,655±0,74	52,02±9,16	52,24±3,83
200	12,72±2,18	2,51±0,52	54,205±6,63	52,23±5,08
250	17,36±2,65	3,32±0,85	50,57±7,62	52,215±6,23

Полученные результаты свидетельствуют об оптимальной концентрации хлорида кальция для запуска процесса дегрануляции тромбоцитов обогащенной тромбоцитами плазмы (из расчета на 10 мл плазмы) в пределах от 100 до 200 мг/мл (Рис. 3.1). Таким образом, для активации 1 мл плазмы необходимо использовать 0,1 - 0,2 мл 10%-ого раствора кальция хлорида. Дальнейшее увеличение концентрации Ca<sup>+2</sup> (свыше 200 мг/мл) не приводит к ускорению каскада реакций, кроме того, наблюдается увеличение показателя времени от начала образования первых нитей фибрина, до достижения свертком амплитуды 20 мм, что может свидетельствовать о меньшей стабильности свертка (Рис. 3.2).

При концентрациях Ca<sup>+2</sup> от 100 до 200 мг/мл наблюдается оптимальный угол α, отображающий скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования (степени увеличения прочности свертка), характеризующий уровень фибриногена и скорости трансформации его в фибрин.

Максимальная амплитуда свертка, характеризующая динамические свойства соединений фибрина и тромбоцитов (отражает максимальную прочность свертка), достоверно не различалась и составляла, в среднем, 52±4 мм.



Рис. 3.2. Средние значения величины R тромбозластограммы в зависимости от концентрации хлористого кальция.

В качестве примера, приводим тромбозластограммы: в качестве активатора использован хлорид кальция в концентрациях 50, 100, 150, 200 и 250 мг/мл, соответственно.

1. При концентрации хлористого кальция 50 мг/мл, требующегося для активации 10 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, наблюдается удлинение времени R, которое составило 27,5 мин. Время от начала образования первых нитей фибрина, до достижения свертком амплитуды 20 мм, составило 4,6 мин., что незначительно превышает нормальные показатели; показатели угла  $\alpha$  - ниже нормальных величин, что показывает удлинение времени образования прочной, стабильной матрицы свертка. Максимальная амплитуда, во всех исследованиях, имела незначительные различия (рис. 3.3).

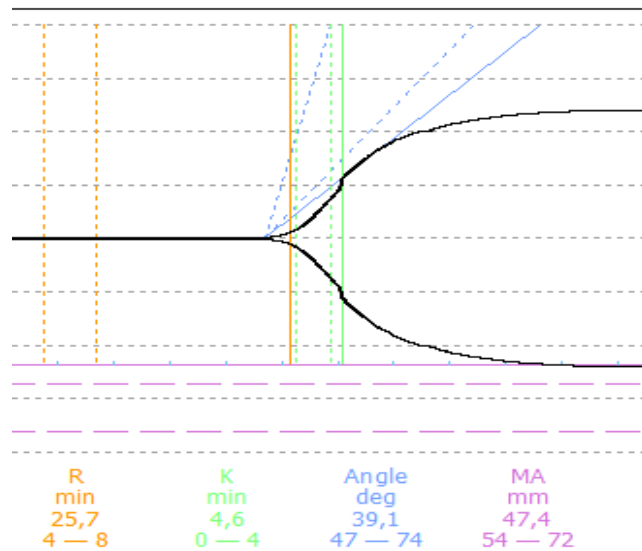


Рис. 3.3. Тромбоэластограмма: концентрация хлористого кальция 50 мг/мл.

2. При концентрации хлористого кальция 100 мг/мл, требующегося для активации 10 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, наблюдалось значительное сокращение времени R, в сравнении с меньшей концентрацией ионов кальция, которое составило 12,8 мин. Время от начала образования первых нитей фибрина до достижения свертком амплитуды 20 мм, составило 2 мин., что является оптимальным (соответствует варианту нормы); показатели угла  $\alpha$  также находятся в пределах нормальных величин (рис. 3.4).

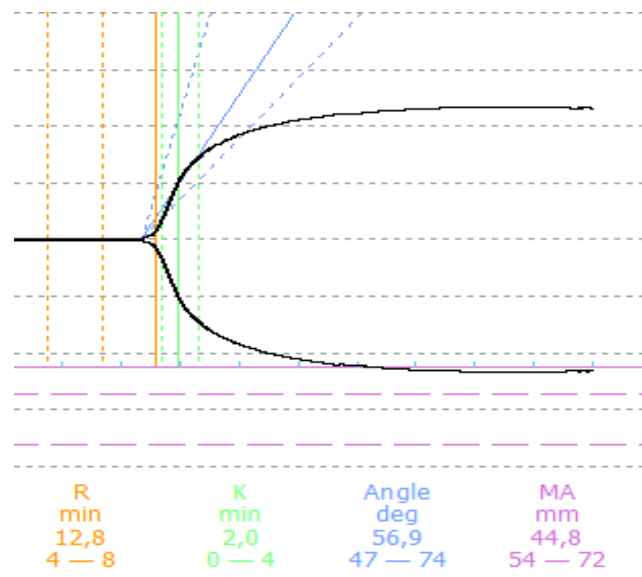


Рис. 3.4. Тромбоэластограмма: концентрация хлористого кальция 100 мг/мл.

3. При концентрации хлористого кальция 150 мг/мл, требующегося для активации 10 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, значение R составило 13,3 мин. Время от начала образования первых нитей фибрина до достижения свертком амплитуды 20 мм, составило 2,8 мин., что является оптимальным (соответствует варианту нормы); показатели угла  $\alpha$  также находятся в пределах нормальных величин (рис. 3.5).

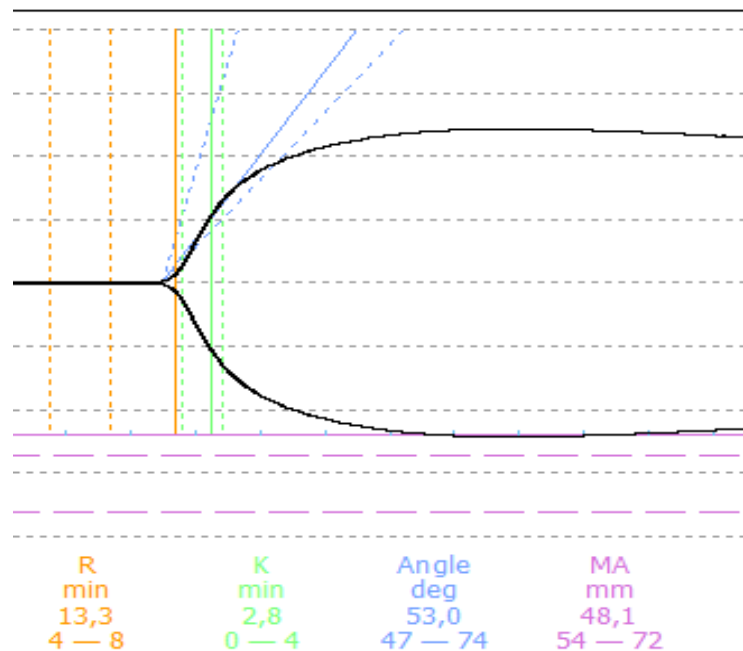


Рис. 3.5. Тромбоэластограмма, концентрация хлористого кальция 150 мг/мл.

4. При концентрации хлористого кальция 200 мг/мл, требующегося для активации 10 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, значение R составило 15,2 мин., что несколько больше в сравнении с меньшими концентрациями ионов кальция. Время от начала образования первых нитей фибрина до достижения свертком амплитуды 20 мм, составило 2,8 мин., что является оптимальным (соответствует варианту нормы); показатели угла  $\alpha$  также находятся в пределах нормальных величин (рис. 3.6).

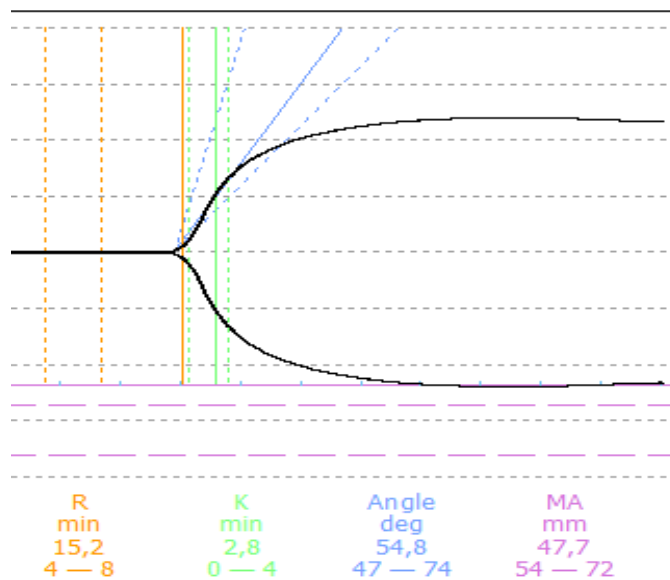


Рис. 3.6. Тромбоэластограмма: концентрация хлористого кальция 200 мг/мл.

5. При концентрации хлористого кальция 250 мг/мл, требующегося для активации 10 мл обогащенной тромбоцитами плазмы, значение R составило 19,5 мин., что больше в сравнении с меньшими концентрациями кальция. Время от начала образования первых нитей фибрина, до достижения свертком амплитуды 20 мм, также удлинялось и составило 5,2 мин., что является оптимальным (соответствует варианту нормы); показатели угла  $\alpha$  значительно меньше нормальных величин (рис. 3.7).

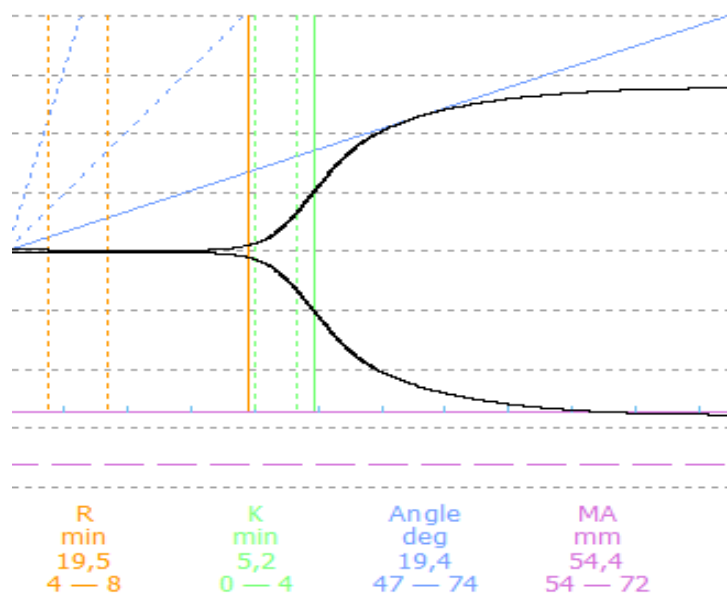


Рис. 3.7. Тромбоэластограмма, концентрация хлористого кальция 250 мг/мл.



### **3.3. Морфологическая оценка геля, полученного после активации процесса дегрануляции тромбоцитов с использованием 10%-ого раствора кальция хлорида**

Гистологическая картина характеризовалась наличием неупорядоченных фибриновых нитей, напоминающих мелкую «паутину», в которой могут быть обнаружены единичные форменные элементы крови (рис. 3.8). При увеличении  $\times 400$  (рис. 3.9) определяется сетчатое строение геля за счет нитей фибрина.

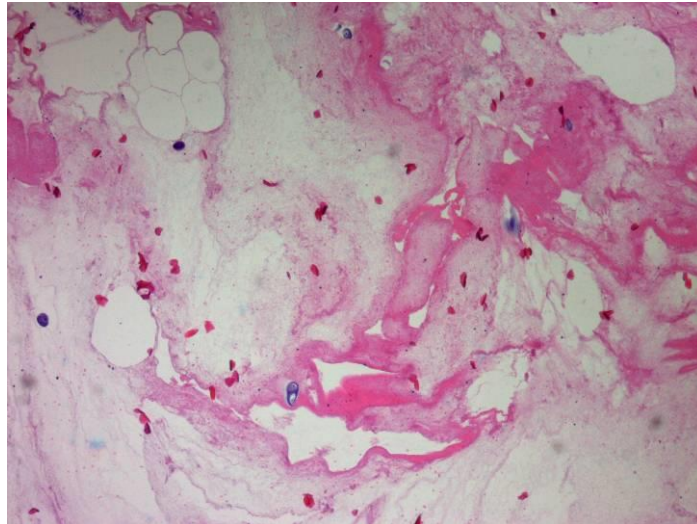


Рис. 3.8. Фибриновый гель (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 50$ ).

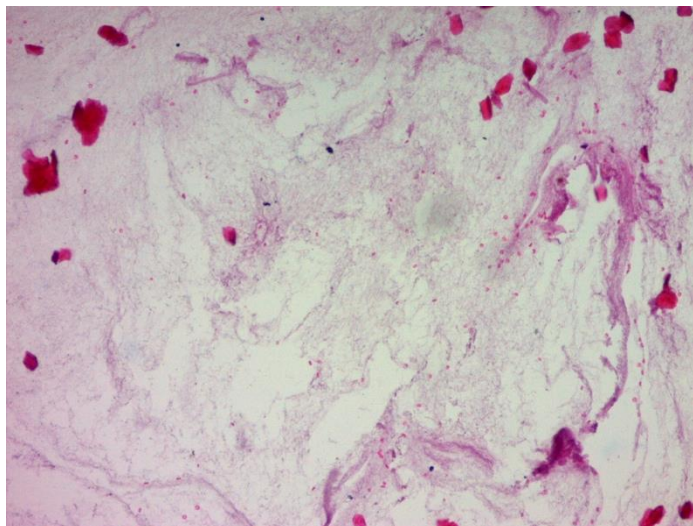


Рис. 3.9. Фибриновый гель (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ ).

После уплотнения геля полученную мембрану также подвергли морфологическому исследованию. Микроскопическая картина (рис. 3.10) характеризовалась наличием тесно упакованных, плотно расположенных нитей фибрина с включенными единичными форменными элементами крови. При увеличении  $\times 400$  (рис. 3.11) полученная мембрана представляет собой относительно гомогенную массу, имеющую в некоторых участках островки разряжения волокнистой основы, в которых отчетливо прослеживается мелкофибриллярная основа полученного уплотненного свертка.

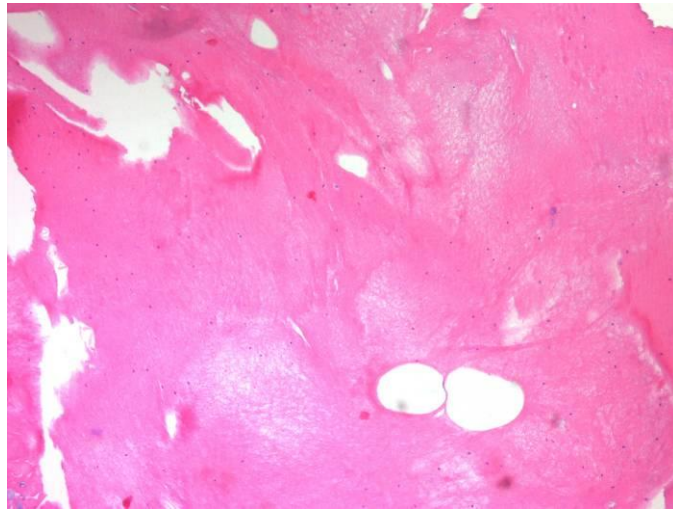


Рис. 3.10. Фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 50$ ).

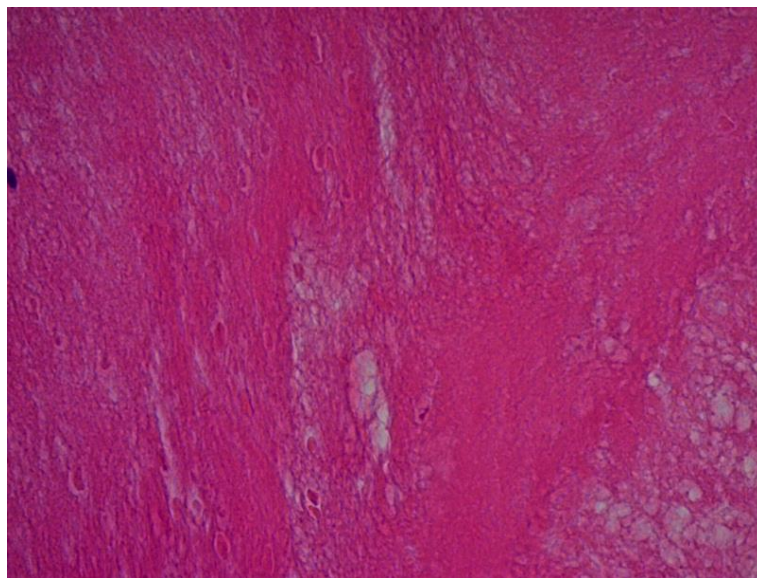


Рис. 3.11. Фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ ).

При цитоморфологическом исследовании надосадочной жидкости (жидкость, образующаяся в процессе уплотнения фибринового матрикса) в большинстве полей зрения были обнаружены только единичные форменные элементы крови (рис. 3.12).

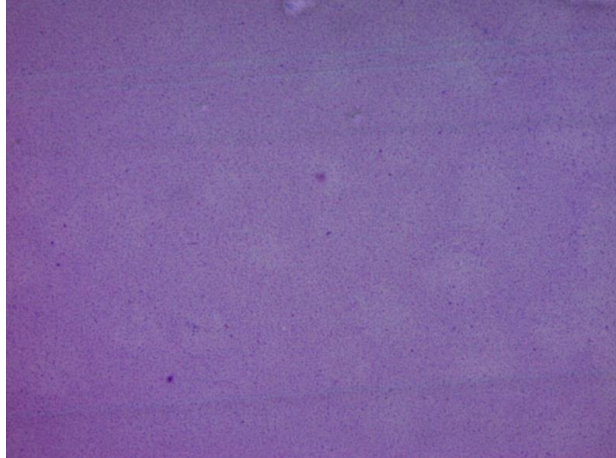


Рис. 3.12. Надосадочная жидкость (окраска по Романовскому, увеличение  $\times 400$ ).

Цитоморфология гелевого аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего аутологичные микрографты хряща перегородки носа размерами 0,1 – 1,0 мм, характеризовалась наличием фрагментов хрящевой ткани «с рыхло» прилежащими нитями фибрина получаемого геля, содержащего единичные форменные элементы крови (рис. 3.13).

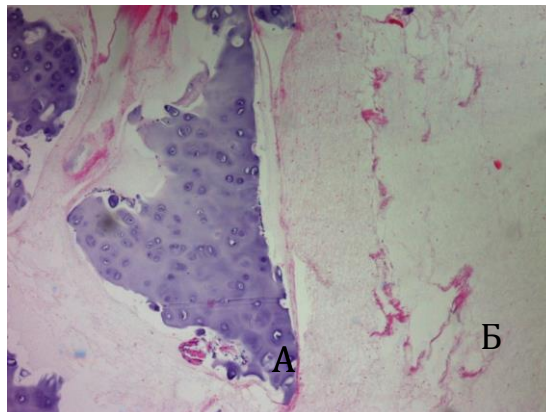


Рис. 3.13. Аутологичный тканевой гелевый фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 50$ ): А – хрящевая ткань; Б – фибриновый матрикс.

При увеличении  $\times 400$  (рис. 3.14), выявляются механические дефекты хрящных фрагментов в виде полостей и пустот. Фибриновая сеть разрознена, организована рыхло.

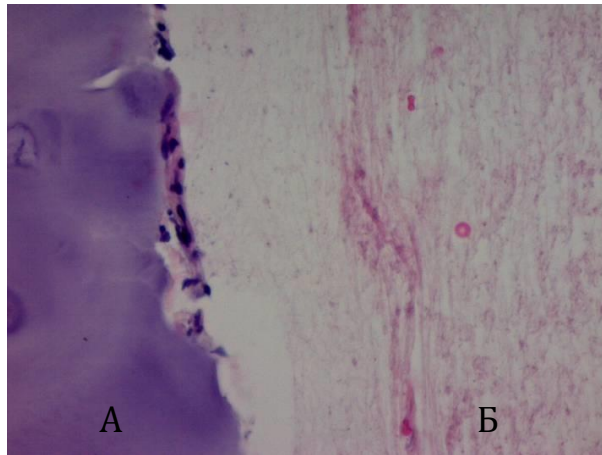


Рис. 3.14. Аутологичный тканевой гелевый фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ ): А – хрящевая ткань; Б – фибриновый матрикс.

Аутологичные тканевые фибриновые матриксы, содержащие аутологичные микрографты хряща перегородки носа размерами 0,1–1,0 мм, характеризуются образованием плотной, упорядоченной фибриновой сети, охватывающей фрагменты хряща (рис. 3.15). При увеличении  $\times 400$  в некоторых участках фибриновый матрикс прилежит неплотно, что явилось следствием контракции фибринового материала (рис. 3.16).

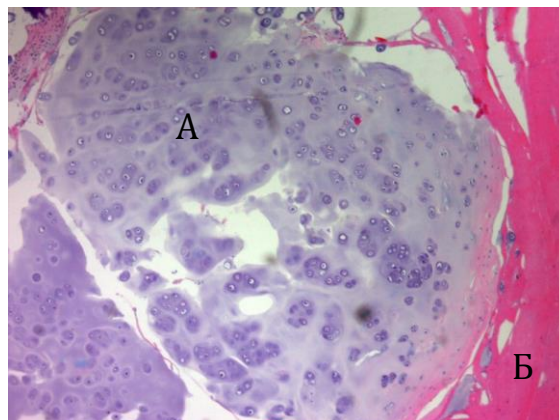


Рис. 3.15. Аутологичный тканевой фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 50$ ): А – хрящевая ткань; Б – фибриновый матрикс

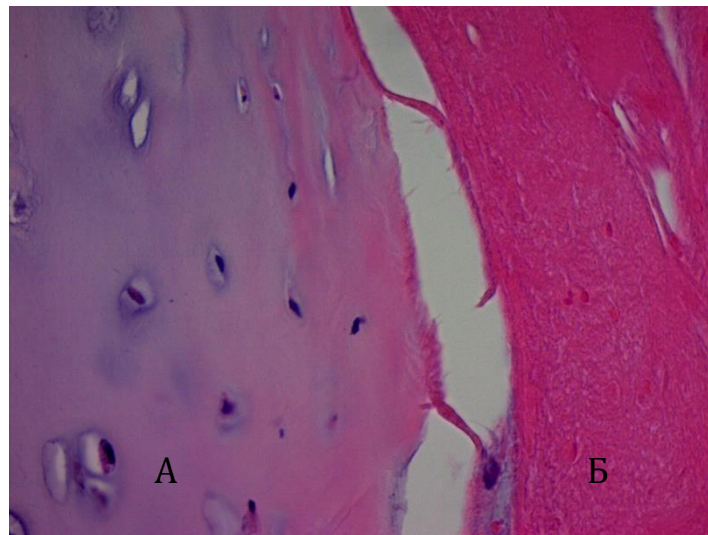


Рис. 3.16. Аутологичный тканевой фибриновый матрикс (окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ ): А – хрящевая ткань; Б – фибриновый матрикс

Таким образом, разработана тактика получения аутологичных носителей тканевых микрографтов, или скаффолдов, основанная на взаимодействии фибрина и клеток имплантируемого материала (Рис. 3.17).

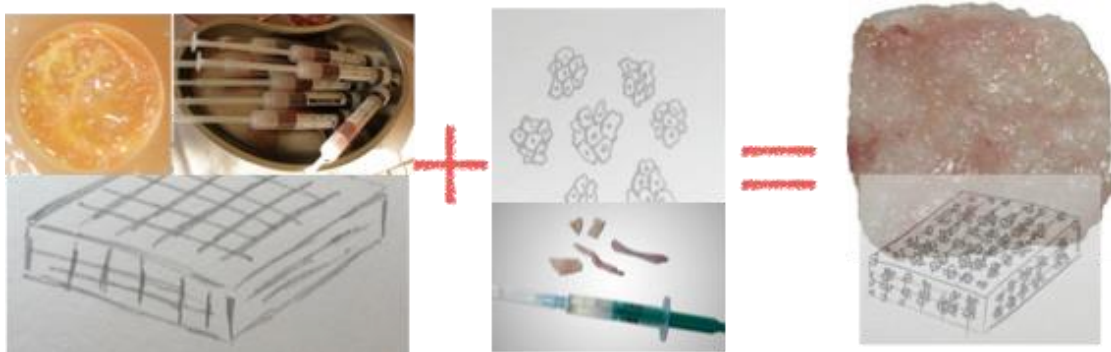


Рис. 3.17. Схема получения аутологичных тканевых фибриновых матриксов.

Разработаны методы контролируемого получения аутологичных тканевых матриц необходимого объема, которые подвергаются легкому моделированию в процессе имплантации.

Экспериментально установленные закономерности реакций конъюгирования обогащенной тромбоцитами плазмы при помощи 10% раствора хлористого кальция, позволили разработать алгоритм получения фибринового свертка.

Исследованы процессы образования фибринового сгустка, его основные физические характеристики. Установлено прямое влияние концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  на процесс образования свертка.

Доказано, что уплотнение матричного геля значимо стимулирует прикрепление тканевых микрографтов к поверхности скаффолда, способствует обменным процессам.

## **ГЛАВА IV. Сравнительная морфологическая оценка результатов применения различных имплантатов и трансплантатов в эксперименте *in vivo***

Воспаление относится к числу основных реакций организма на воздействие раздражающих агентов, зачастую определяющих течение заболевания и его исход [119]. В монографии «Воспаление» А.М. Черпук дает следующее определение: «Воспаление - это возникшая в ходе эволюции реакция живых тканей на местные повреждения; она состоит из сложных поэтапных изменений микроциркуляторной системы, системы крови и соединительной ткани, которые направлены в конечном итоге на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление (или замещение) поврежденных тканей» [24].

Любая имплантация сопровождается воспалением, при этом от вида материала зависит степень выраженности реакции. Следовательно, воспаление лежит в основе реконструктивной хирургии. Для моделирования и изучения этого процесса, по данным литературы, чаще используют лабораторных грызунов [2]. Так, И.Л. Слущкий с соавт. (1975) предлагают для моделирования хронического воспаления имплантировать под кожу грызунов стерильные инородные тела. Г.А. Зедгенидзе (1938) наблюдал выраженные остеодистрофии у крыс после ежемесячного (в течение полугода) после поднадкостничного введения каменноугольной смолы. В опытах на крысах М.М. Соловьев и соавт. (1983) наблюдали возникновение остеомиелита после поднадкостничного (со стороны слизистой оболочки нижней челюсти) введения 0.1 мл стандартизированной взвеси суточной культуры золотистого стафилококка.

Для сравнительной оценки реакции тканей организма на имплантацию различных имплантационных материалов, наиболее часто используемых в современной реконструктивной хирургии, а также для определения влияния обработки имплантатов и трансплантатов фибриновыми матриксами с целью повышения эффективности их использования, в настоящей работе проведено

экспериментальное исследование *in vivo*, выполненное на базе Института Медико-биологических исследований и технологий (АНО «ИМБИИТ»). Его целью стало изучение особенностей тканевых реакций в ответ на имплантацию/трансплантацию материалов наиболее часто применяемых в хирургической практике, как в нативном виде, так и в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой, в эксперименте на животных.

Основные задачи экспериментального исследования *in vivo* - на основе морфогистологических исследований: определить реакцию окружающих тканей на силикон, пористый полиэтилен высокой плотности, костный трансплантат, хрящевой трансплантат, примененных как в нативном виде, так и в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой; определить в динамике выраженность воспалительной реакции, степень миграции, резорбции и замещения соединительной тканью имплантируемого материала в различные сроки после имплантации.

#### **4.1. Модель экспериментального исследования *in vivo***

##### **4.1.1. Образцы, использованные в эксперименте**

1. Силикон (ТУ 9398-624-00152164-2010);
2. Пористый полиэтилен «Протезы MEDPOR для черепно-челюстно-лицевой хирургии (MEDPOR Surgical Implants)», производства «Howmedica Osteonics Corp.», США (регистрационное удостоверение ФСЗ 2010/08072 от 30.12.2011);
3. Кость (аутокость), взятая из кончика хвоста крыс;
4. Хрящ, взятый из уха крыс, не участвующих в эксперименте.

##### **4.1.2 Подготовка обогащенной тромбоцитами плазмы крови**

У крыс, не участвующих в дальнейшем эксперименте, производили забор крови в пластиковую пробирку с антикоагулянтом (3,8% раствор цитрата натрия) в соотношении 1:9. В среднем, содержание тромбоцитов в цельной крови крыс составило  $511 \pm 68 \times 10^9/\text{л}$ . Затем выполняли однократное



центрифугирование при 1200 об./мин. (около 300 g) в течение 5 мин. и собирали супернатант. В результате, общее количество тромбоцитов в полученной плазме увеличивалось в 3,1 раза по сравнению с первичными значениями цельной крови - до уровня, в среднем  $1584 \pm 65 \times 10^9/\text{л}$ , что соответствует категории обогащенной тромбоцитами плазмы.

#### **4.1.3. Подготовка образцов**

Силикон и пористый полиэтилен были представлены для исследования в готовом виде. Кость извлекали из кончика хвоста имплантируемой крысы (аутокость). Хрящ извлекали из уха интактной крысы.

Для обработки тестируемых материалов обогащенной тромбоцитами плазмой крови образцы помещали в плазму и добавляли 10% раствор хлористого кальция (из расчета 0,2 мл раствора на 1 мл плазмы) до формирования гелеобразной массы, после чего образцы имплантировали в теменно-затылочную область крыс под надкостницу.

#### **4.1.4. Формирование групп**

Эксперименты *in vivo* проведены на 36 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой от 170 до 250 г. Крысы были разделены на 4 группы методом случайной выборки. В каждую группу включены по 9 животных. Каждому животному в группе присваивали индивидуальный порядковый номер, от 1 до 9, все они содержались в одной клетке в стандартизованных условиях.

С целью объективизации результатов, а также для нивелирования эффектов, связанных с индивидуальной реакцией организма на имплантат, имплантацию сравниваемых материалов производили с двух сторон (стороны L и R): в левую сторону (L) имплантировали нативный материал, в правую (R) – тот же материал, но выдержанный в обогащенной тромбоцитами плазме (рис. 4.1).

Группы распределили следующим образом:

- Группа 1: L – силикон; R – силикон с обогащенной тромбоцитами плазмой;
- Группа 2: L – пористый полиэтилен; R – пористый полиэтилен с обогащенной тромбоцитами плазмой;
- Группа 3: L – кость; R – кость с обогащенной тромбоцитами плазмой;
- Группа 4: L – хрящ; R – хрящ с обогащенной тромбоцитами плазмой.

#### 4.1.5. Подготовка к имплантации

За 24 часа до начала проведения исследования животных не кормили. Перед имплантацией крысам проводили общую анестезию с помощью внутримышечных инъекций ветеринарного препарата Золетил (Франция), рег. № ПВИ-2-1.9/01425 в дозе 15 мг/кг.

#### 4.1.6. Проведение имплантации

Зону имплантации выбирали таким образом, чтобы исключить или минимизировать возможность расчесывания или разгрызания животным послеоперационной раны. В этом отношении, учитывая поднадкостничный характер имплантации, оптимальной представляется затылочная область. В этой зоне выбривали шерсть. Место имплантации обрабатывали раствором спирта (70%). В асептических условиях, с помощью одноразовых скальпелей производили 2 разреза в теменно-затылочной области (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Зона имплантации исследуемых материалов.

С левой стороны под надкостницу помещали нативный материал, справа – тот же материал, обработанный обогащенной тромбоцитами плазмой. После имплантации раны ушивали рассасывающимся шовным материалом «Monocryl\*Plus» фирмы «Ethicon».

#### **4.1.7. Наблюдение за животными**

На протяжении исследования вели наблюдение за каждым животным. Объектами ежедневного контроля были:

- общий вид (шерстный покров, глаза, уши, конечности, зубы);
- состояние и поведение (активность, походка, темперамент, питание); физиологические функции (дыхание, слюноотделение, мочеиспускание, экскрет);
- заживление ран (наличие инфекции, гематом, некротических тканей, сроки заживления, тип заживления).

#### **4.1.8. Этапы исследования**

Животных выводили из эксперимента в 3 этапа, по 3 особи из каждой группы за один этап: – через 2 недели (14-е сутки после имплантации); – через 1 месяц (30-е сутки после имплантации); – через 3 месяца (90-е сутки после имплантации). Изначально, при разработке модели эксперимента, планировали выводить особей из эксперимента последовательно, в соответствии с порядковыми номерами в каждой группе, начиная с 1 и заканчивая 9. Однако, в ходе проведения эксперимента, последовательность вывода животных была изменена: так, при выявлении признаков воспаления, нагноения в зонах имплантации или отторжения имплантата, именно эти особи подвергались исследованию в первую очередь – на 14-е сутки. В итоге, последовательность вывода животных в группах наблюдения была следующей (таблица 4.1).

**Последовательность вывода животных из эксперимента  
в группах наблюдения**

<b>Группа I: имплантируемый материал – силикон</b>			
14-е сутки после имплантации	1	2	4
30-е сутки после имплантации	3	5	6
90-е сутки после имплантации	7	8	9
<b>Группа II: имплантируемый материал –пористый полиэтилен</b>			
14-е сутки после имплантации	1	5	7
30-е сутки после имплантации	2	3	4
90-е сутки после имплантации	6	8	9
<b>Группа III: имплантируемый материал –кость</b>			
14-е сутки после имплантации	1	2	6
30-е сутки после имплантации	3	4	5
90-е сутки после имплантации	7	8	9
<b>Группа IV: имплантируемый материал –хрящ</b>			
14-е сутки после имплантации	1	2	3
30-е сутки после имплантации	4	5	6
90-е сутки после имплантации	7	8	9

Сразу после гибели животного, производили забор материала из зоны имплантации вместе с образцами окружающих тканей для гистологических исследований. Ткани с образцами подвергали обработке: фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по общепринятой методике, изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Пикро Маллори. Образцы с костной

тканью предварительно подвергали декальцинированию с помощью раствора Трилон Б.

#### 4.2. Результаты исследования

**Группа I** (имплантируемый материал - силикон), **14-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.2

#### Результаты эксперимента в срок 14 суток после имплантации (имплантируемый материал - силикон)

<b>№ животного</b>	<b>Силикон (левая сторона)</b>	<b>Силикон + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 1	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения нет	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения нет
№ 2	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения нет
№ 4	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, наличие воспаления на коже с гнойным отделяемым через свищевые ходы	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, наличие воспаления на коже в виде гиперемии в зоне имплантации

В большинстве наблюдений, имплантация силикона не вызывала выраженного воспалительного ответа в обеих подгруппах (рис. 4.2). Воспалительную реакцию наблюдали только у лабораторного образца № 4, которая характеризовалась наличием гнойного расплавления кожи в зоне имплантации, преимущественно слева (рис. 4.3).

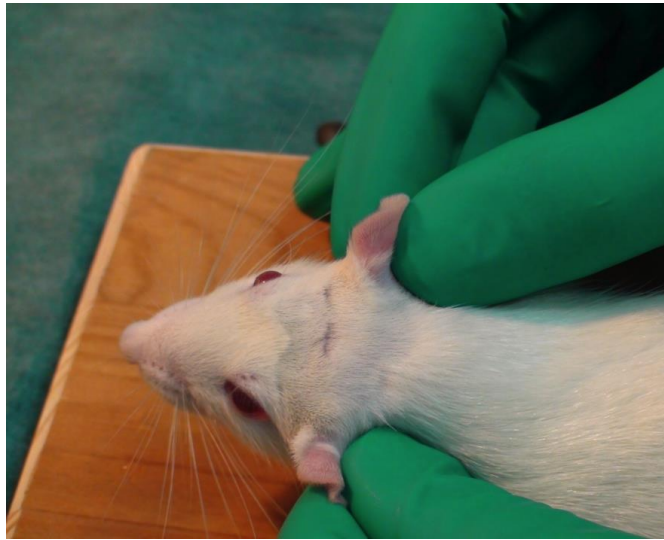


Рис. 4.2. Группа I (имплантируемый материал - силикон), 14-е сутки после имплантации. Общий вид зоны имплантации.

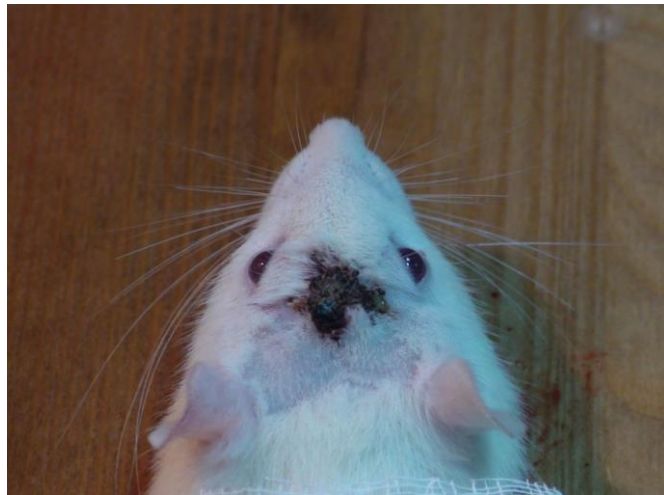


Рис. 4.3 Воспалительная реакция в зоне имплантации силикона слева у лабораторного животного № 4.

Ежедневное динамическое наблюдение за поведением животных свидетельствует о наличии раздражения в зоне имплантации силикона, проявляемом в виде расчесов, что может быть связано как с самой имплантацией, так и с реакцией на шовный материал. У остальных лабораторных образцов первой группы признаков воспалительной реакции не наблюдали, однако определялось значительное смещение имплантата слева, тогда как комбинация синтетического материала и фибринового геля ограничивала миграцию имплантата, вероятно, за счет образования более плотной капсулы вокруг силикона (рис. 4.4).

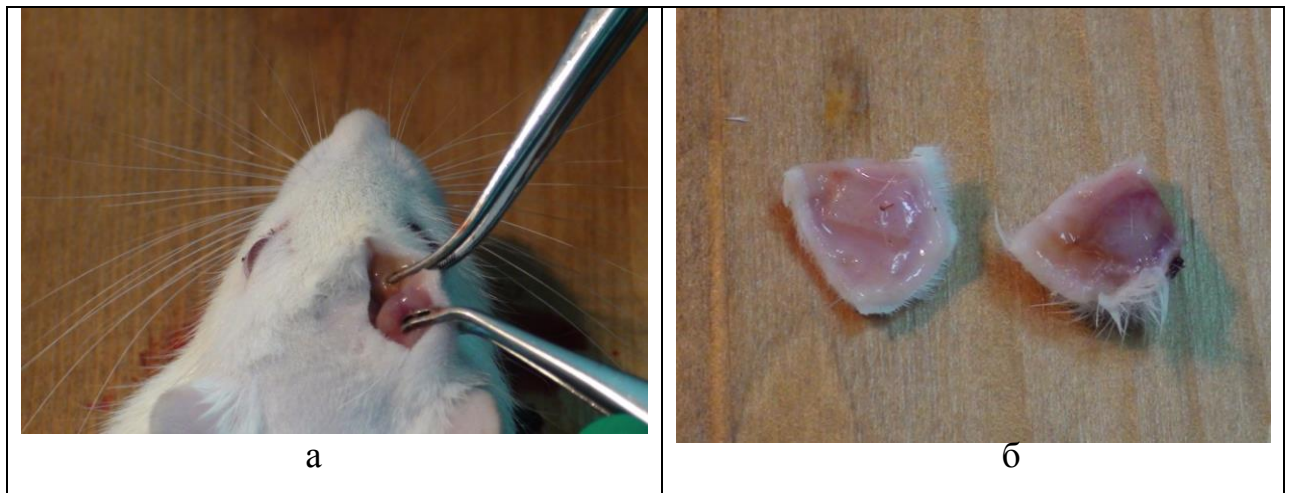


Рис. 4.4 Макропрепарат: (а) зона имплантации R (силикон в комбинации с фибриновым гелем), отмечается отсутствие смещения имплантата; (б) два фрагмента комплекса тканей с имплантатом (L - силикон, R - силикон +фибриновый гель), отмечается менее выраженная воспалительная реакция на силикон в комбинации с гелем.

При гистологическом исследовании препаратов с левой стороны (силикон) - процесс в стадии формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в воспалительный процесс вовлечены окружающие ткани, в которых присутствуют форменные элементы крови, клетки воспалительного ряда, нейтрофилы (рис. 4.5; 4.6).

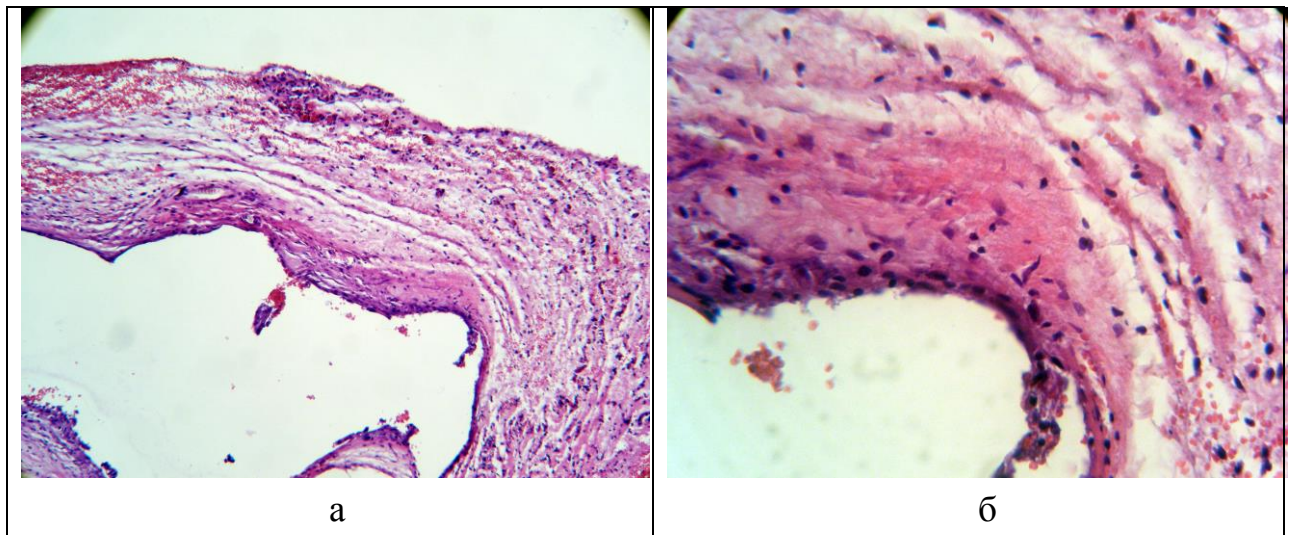


Рис. 4.5 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 14-е сутки, окраска гематоксилин-эозин, (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: определяется воспалительный процесс с вовлечением окружающих тканей, видны форменные элементы крови, гигантские клетки воспалительного ряда, нейтрофилы.

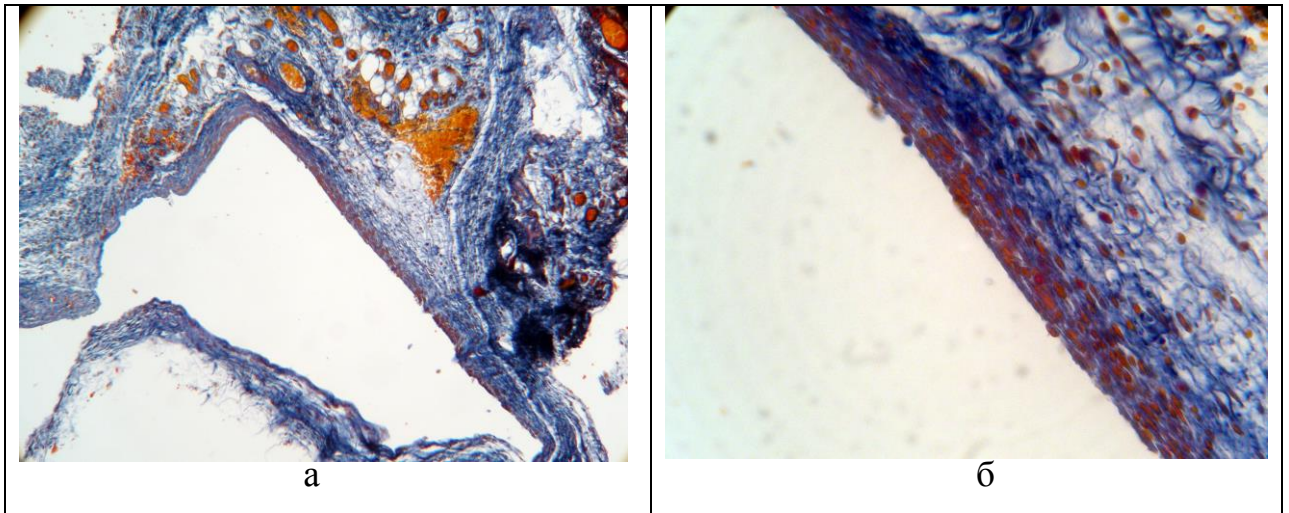


Рис. 4.6 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы; (б) увеличение x 400: определяются форменные элементы крови, заключенные в соединительнотканнные структуры.

При гистологическом исследовании препаратов с правой стороны (силикон в комбинации с фибриновым гелем) процесс характеризовался формированием многослойной рыхлой соединительнотканной капсулы с присутствием большого количества форменных элементов крови, в воспалительный процесс вовлечены окружающие ткани, в которых присутствуют форменные элементы крови, гигантские клетки воспалительного ряда, нейтрофилы. Соединительнотканнные элементы выражены в большем количестве, упорядоченные элементы соединительнотканнных структур окружают имплантат, при этом форменные элементы крови вытеснены за пределы капсулы (рис. 4.7). Неупорядоченная структура соединительной ткани более выражена на периферии (рис.4.8).



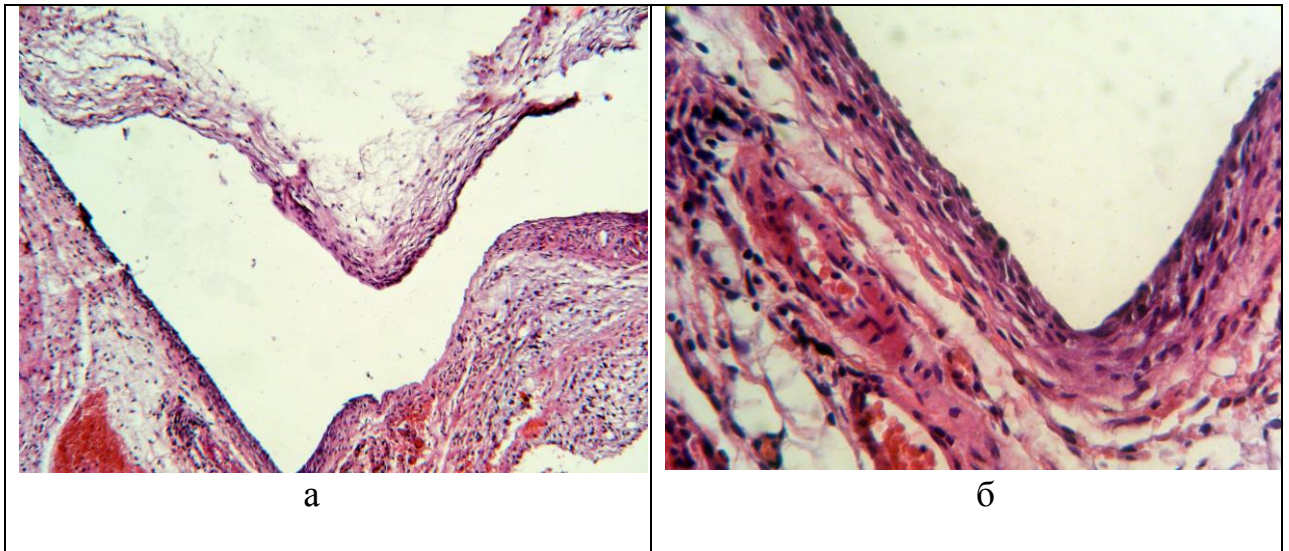


Рис. 4.7 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин: (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы, отмечается «рыхлое» строение тканевых слоев; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется воспалительный процесс с вовлечением окружающих тканей, присутствуют в большом количестве, гигантские клетки воспалительного ряда, нейтрофилы.

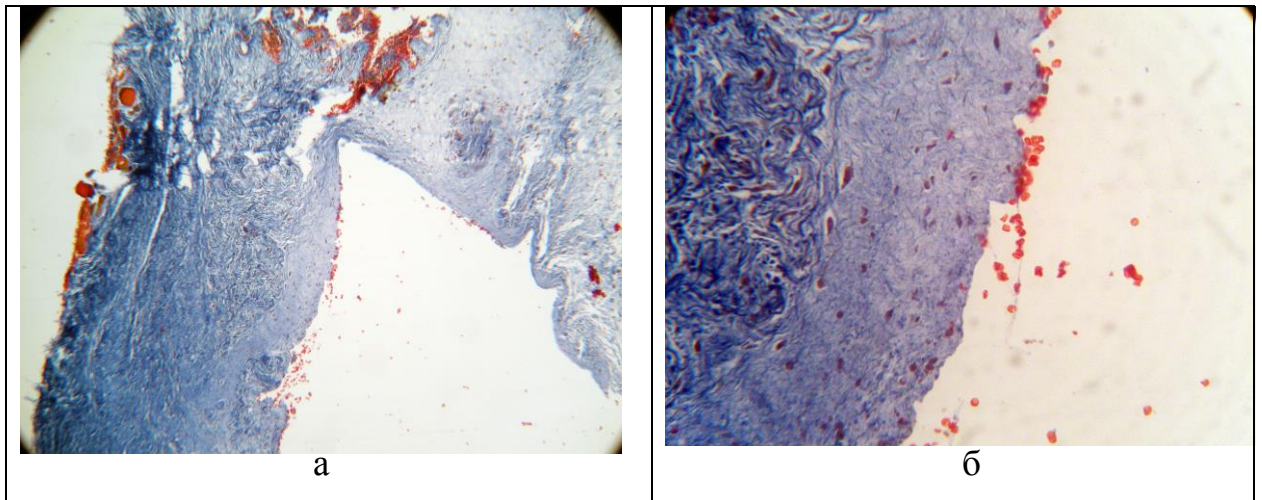


Рис. 4.8 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия созревания соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются большое количество ацидофильных элементов; (б) увеличение  $\times 400$ : форменные элементы крови находятся, в основном, на поверхности имплантата и на периферии, отмечается упорядоченная структура соединительной ткани, окружающей имплантат.

**Группа I** (имплантируемый материал - силикон), **30-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.3

**Результаты эксперимента в срок 30 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - силикон)**

<b>№ животного</b>	<b>Силикон (левая сторона)</b>	<b>Силикон + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 3	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения нет	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 5	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 6	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет

В срок 30 суток признаков воспалительной реакции не наблюдали (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Группа I (имплантируемый материал - силикон), 30-е сутки после имплантации. Общий вид зоны имплантации.

Макроскопическое исследование показало смещение имплантата практически у всех лабораторных животных (рис. 4.10).



Рис. 4.10 Макропрепарат. Зона имплантации 30-е сутки. Отмечается смещение имплантата относительно зоны имплантации. Практически отсутствуют сращения между соединительнотканной капсулой и имплантатами.

Соединительнотканная капсула образована практически во всех наблюдениях.

При гистологическом исследовании препаратов с левой стороны (силикон) через 1 месяц – процесс характеризуется капсулообразованием, клетки воспалительного ряда - в минимальном количестве. Капсула образуется из коллагеновых волокон, за капсулой образовалась рыхлая неоформленная соединительная ткань (рис. 4.11; 4.12).

При гистологическом исследовании препаратов с правой стороны (силикон в комбинации с фибриновым гелем) - наблюдается измененный процесс капсулообразования, вокруг имплантата присутствует в большом количестве рыхлая неоформленная ткань. Форменные элементы крови, в сравнении с исследованиями, проведенными на 14-е сутки, отсутствуют. Также отмечается наличие вновь образованных сосудов – неоангиогенез (рис. 4.13). Определяется «рыхлое» строение соединительнотканной капсулы на периферии с включенными в нее вновь образованными сосудами.

Сформированная соединительнотканная капсула отчетливо делится на слои: зрелый – упорядоченный слой, прилежит к имплантату, юный – «рыхлый», на периферии. Разная степень ацидофильности соединительнотканых структур характеризует процесс созревания капсулы (рис.4.14).

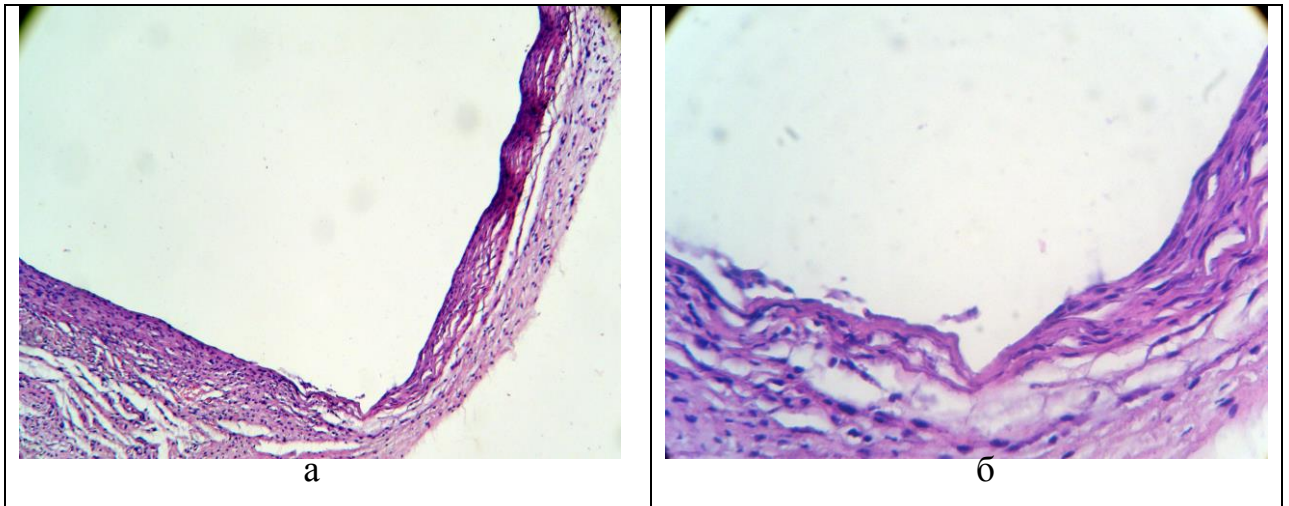


Рис.4.11 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин):(а) увеличение x 50: определяется многослойная соединительнотканная капсула; (б) увеличение x 400: определяется тонкая соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, клетки воспалительного ряда присутствуют в минимальном количестве.

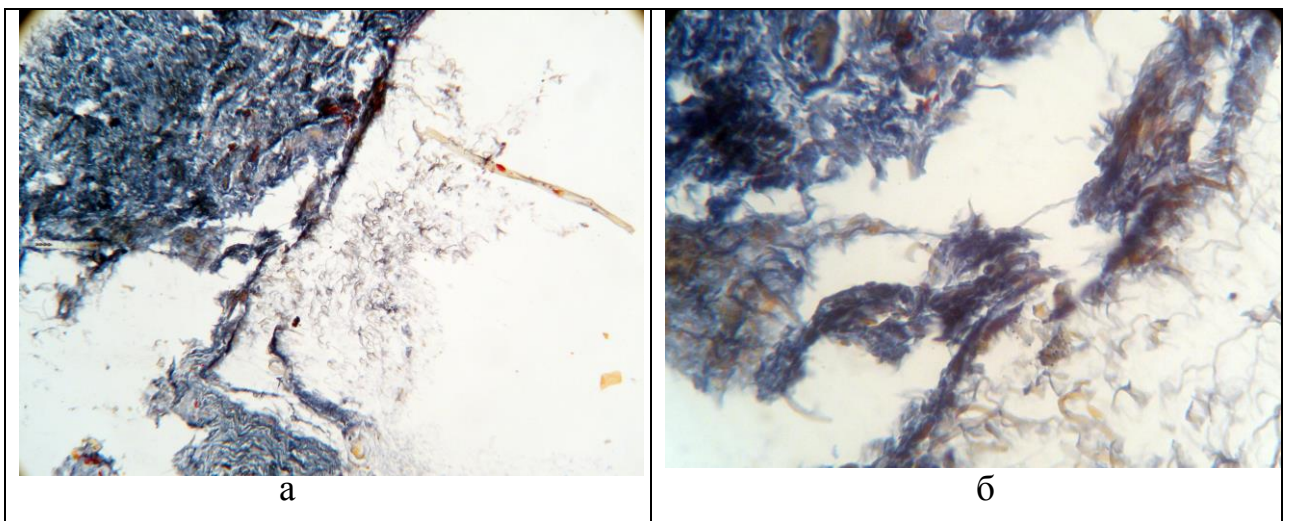


Рис. 4.12 Микропрепарат: комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы тонкой соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: соединительнотканые единицы имеют «рыхлую» структуру.

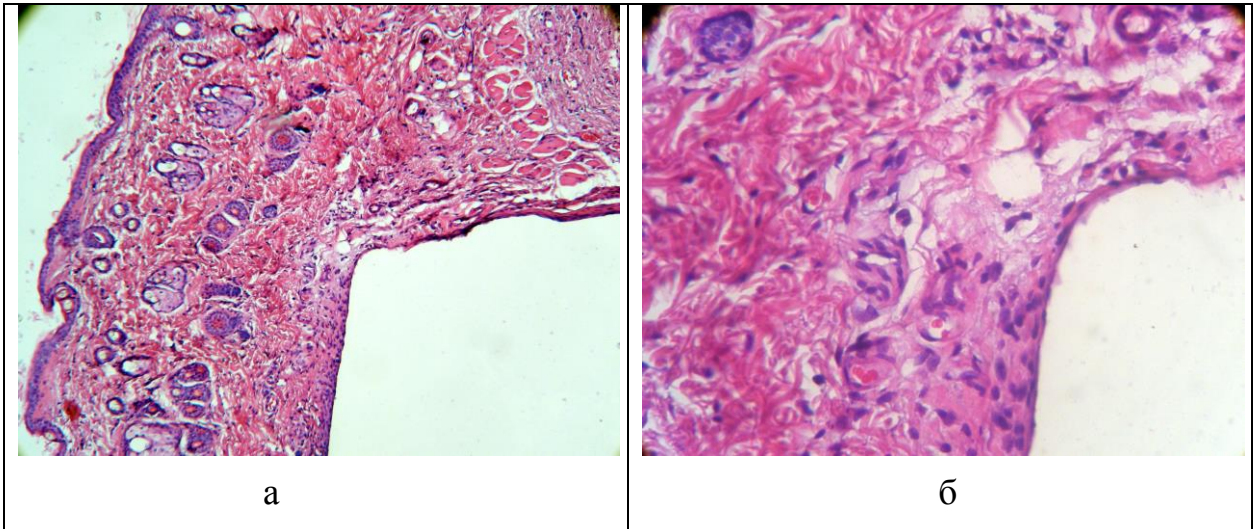


Рис. 4.13 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин)(а) увеличение x 50: сформирована многослойная соединительнотканная капсула, неоангиогенез; (б) увеличение x 400: определяется «рыхлое» строение соединительнотканной капсулы на периферии с включенными в нее вновь образованными сосудами.

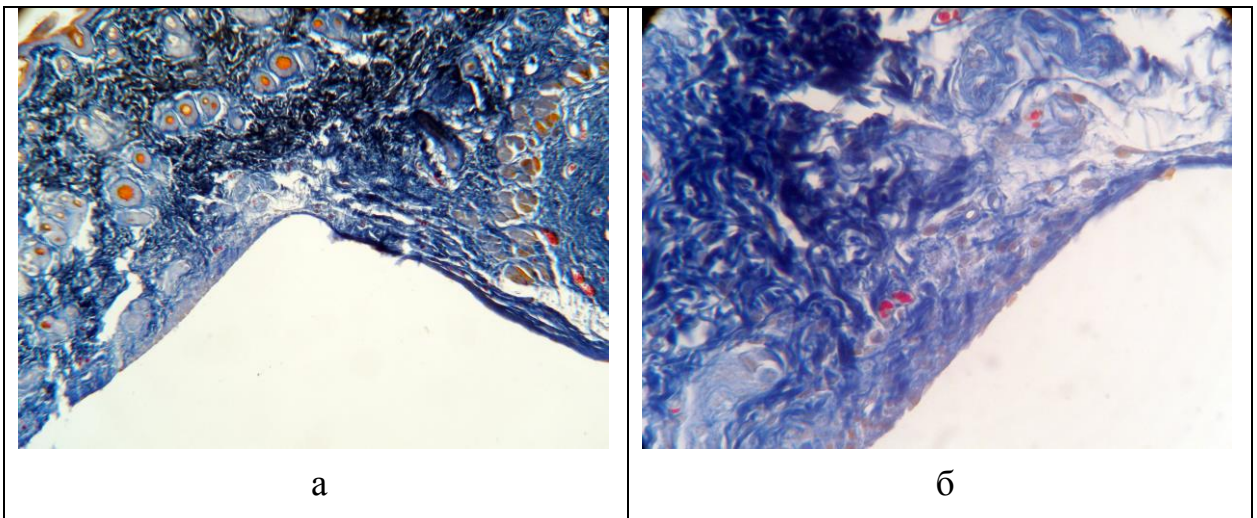


Рис.4.14 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 100:сформированная соединительнотканная капсулы отчетливо делится на слои: зрелый – упорядоченный слой, прилежащий к имплантату, юный – «рыхлый», на периферии; (б) увеличение x 400: разная степень ацидофильности соединительнотканых структур характеризует процесс формирования капсулы.

**Группа I** (имплантируемый материал силикон), **90-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.4

**Результаты эксперимента в срок 90 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - силикон)**

<b>№ животного</b>	<b>Силикон (левая сторона)</b>	<b>Силикон + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 7	Имплантаты сместились. Образовались тонкие капсулы без признаков воспаления	
№ 8	Имплантаты сместились. Образовались тонкие капсулы без признаков воспаления	
№ 9	Имплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет

Макроскопическая картина характеризовалась выраженным смещением имплантатов относительно места установки в обеих подгруппах. Визуально определялись соединительнотканые капсулы вокруг силикона в обеих подгруппах. Положение имплантатов – стабильное (рис. 4.15).

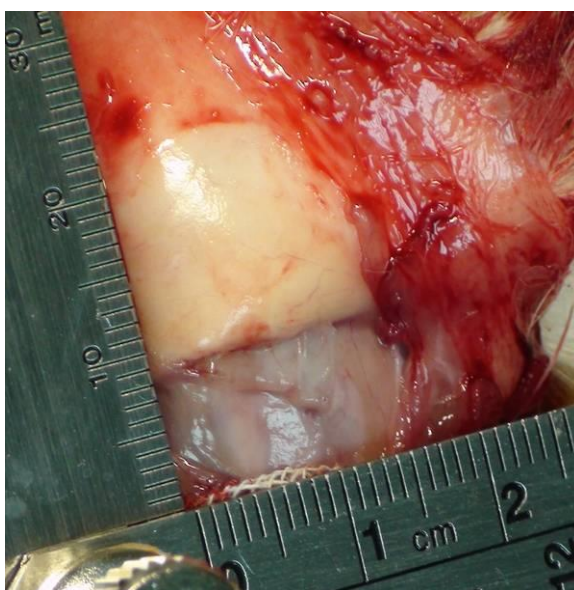


Рис. 4.15 Макропрепарат: зона имплантации 90-е сутки. Отмечается смещение имплантата относительно зоны имплантации.

Микроскопическая картина (силикон) характеризовалась завершенным процессом капсулообразования. Отчетливо определялась сформированная многослойная капсула. Окружающие ткани - без признаков воспаления (рис. 4.16; 4.17).

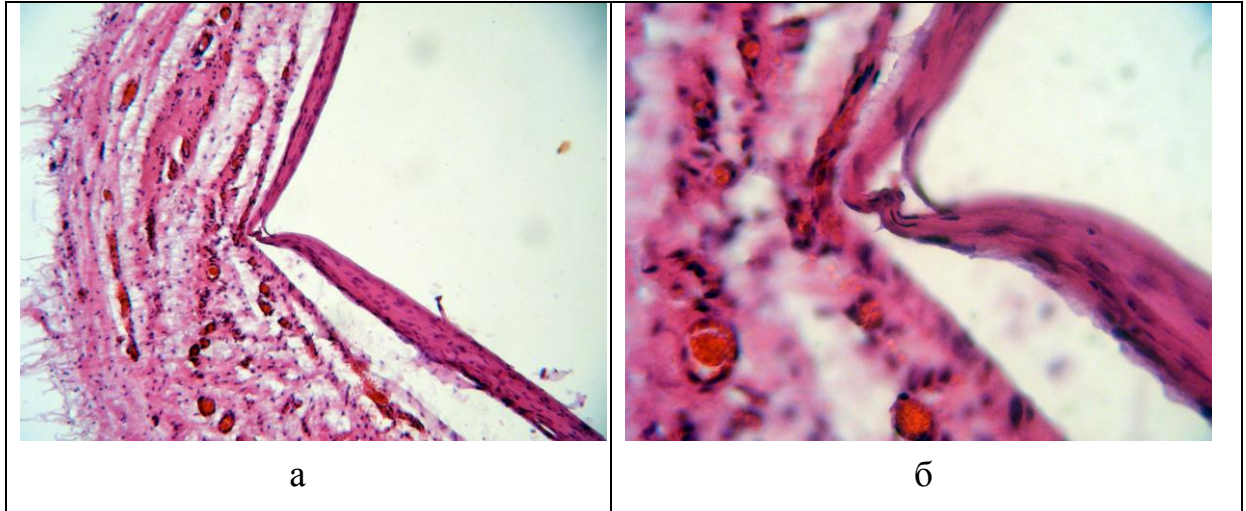


Рис.4.16 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение х 50: определяется многослойная соединительнотканная капсула без признаков воспаления; (б) увеличение х 400: тонкая соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, без признаков воспаления.

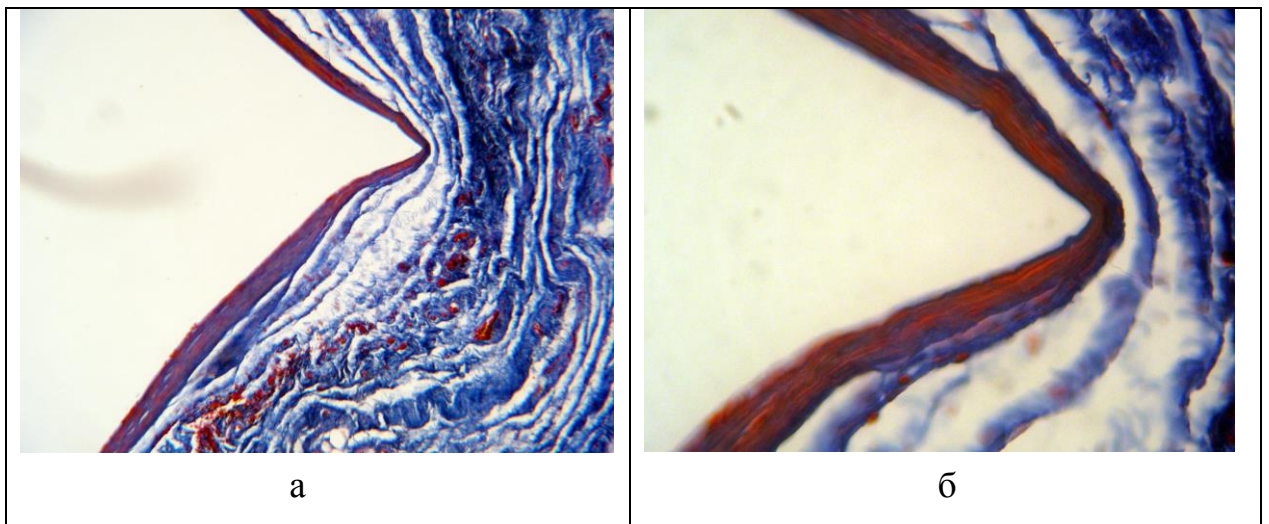


Рис. 4.17 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори, увеличение х 50): (а) отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы тонкой соединительнотканной капсулы, за капсулой «рыхлая» соединительнотканная клетчатка; (б) увеличение х 400: соединительнотканнные структуры имеют четкую градацию уплотненности: наиболее плотные элементы окружают имплантат, к периферии градиент уплотненности падает.

Микроскопическая картина (силикон + фибриновый гель) – характеризовалась законченным формированием соединительнотканной капсулы вокруг имплантата. Прилегающие ткани имели рыхлую структуру с большим количеством сосудов (рис. 4.18; 4.19).

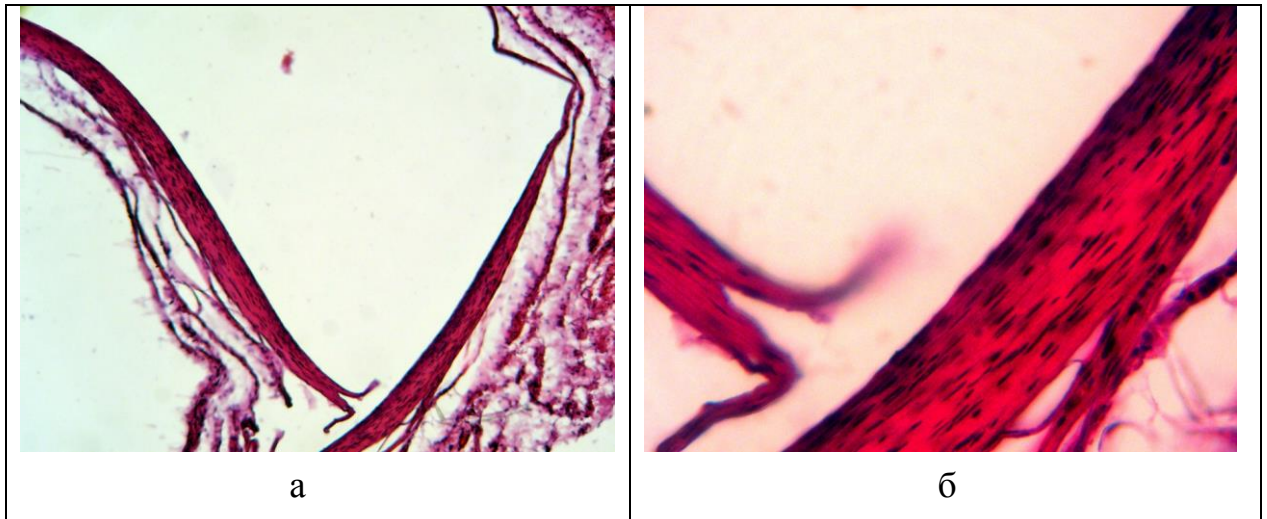


Рис.4.18 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение  $\times 50$ : определяется многослойная соединительнотканная капсула без признаков воспаления, в рыхлой клетчатке большое количество вновь образованных сосудов (неоангиогенез); (б) увеличение  $\times 400$ : выраженная соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, без признаков воспаления.

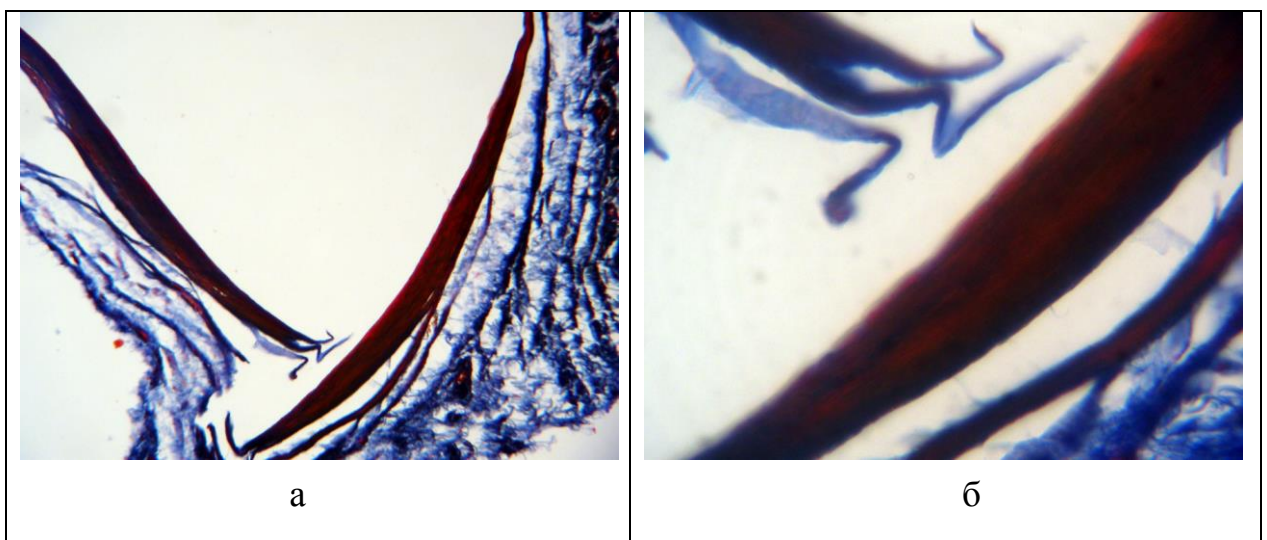


Рис. 4.19 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих силиконовый имплантат в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори): увеличение  $\times 50$ : (а) отчетливо прослеживаются плотные многослойные элементы соединительнотканной капсулы, за капсулой



«рыхлая» соединительнотканная клетчатка; (б) увеличение x 400: плотные соединительнотканнные элементы окружают имплантат.

**Группа II** (имплантируемый материал - пористый полиэтилен), **14-е сутки** после имплантации.

Таблица 4.5

**Результаты эксперимента в срок 14 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - пористый полиэтилен)**

<b>№ животного</b>	<b>Пористый полиэтилен(левая сторона)</b>	<b>Пористый полиэтилен + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 1	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 5	Выраженное воспаление на коже с гнойным отделяемым через свищевые ходы, определение положения имплантата затруднительно	Выраженное воспаление на коже с гнойным отделяемым через свищевые ходы, определение положения имплантата затруднительно
№ 7	Имплантат частично обнажен, признаки перифокального воспаления, положение стабильное	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет

При макроскопическом исследовании крысы № 1, положение имплантатов стабильное с обеих сторон (рис. 4.20).



Рис. 4.20 Группа II, имплантируемый материал – пористый полиэтилен, 14-е сутки после имплантации. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации, положение имплантатов стабильное.

При макроскопическом исследовании лабораторного животного № 5 отмечается наличие воспалительной реакции на коже с обеих сторон, с гнойным отделяемым через свищевые ходы, определение положения имплантатов затруднительно. Тем не менее, динамическое наблюдение за животным в период между имплантацией и 14-ми сутками после нее позволяет прийти к заключению, что источником воспаления служил имплантат с левой стороны (нативный).

При макроскопическом исследовании лабораторного животного № 7 имело место частичное обнажение имплантата слева (рис. 4.21).

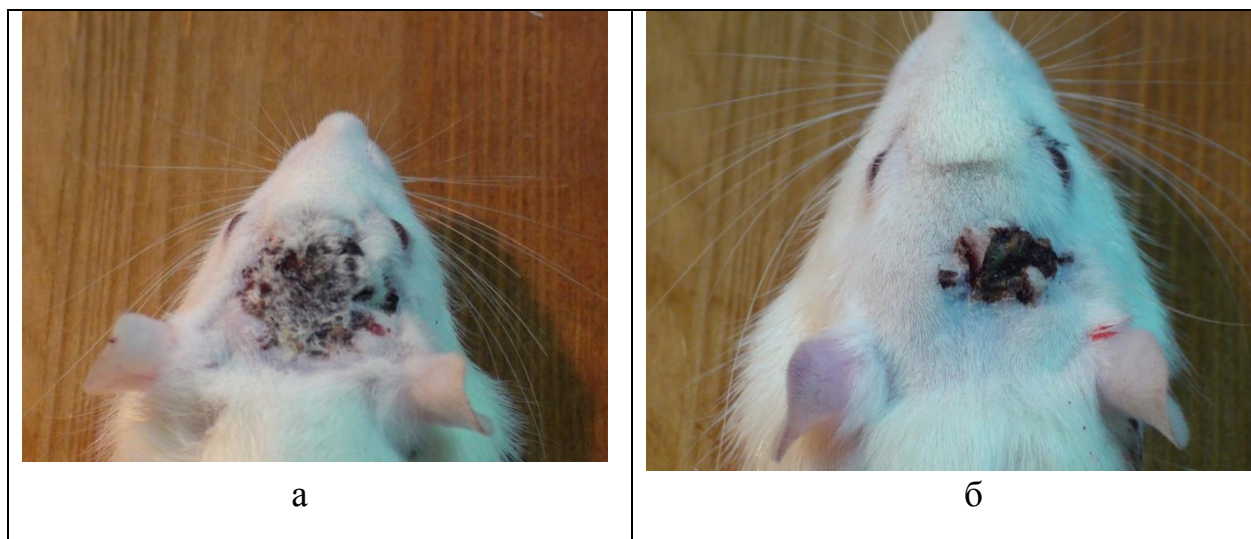


Рис. 4.21 Группа II, имплантируемый материал – пористый полиэтилен, 14-е сутки после имплантации. Макропрепараты: (а) лабораторное животное № 2, общий вид зоны имплантации: отмечается выраженная воспалительная реакция, захватывающая обе области имплантации; (б) лабораторное животное № 3, общий вид зоны имплантации: отмечается воспалительная реакция с частичным обнажением имплантата с левой стороны.

Ежедневное динамическое наблюдение за поведением животных свидетельствует о наличии выраженного раздражения в зоне имплантации, проявляемого в виде расчесов, что может быть связано как с самой имплантацией, так и с реакцией на шовный материал. Поведение животных характеризовалось попытками расчесать или разгрызть место имплантации.

Микроскопическая картина (пористый полиэтилен) - наблюдается умеренный воспалительный процесс с заполнением клетками

воспалительного ряда пор материала, причем вокруг плотной структуры имплантата с элементами косой структуры вырастает грануляционная ткань (рис. 4.22; 4.23).

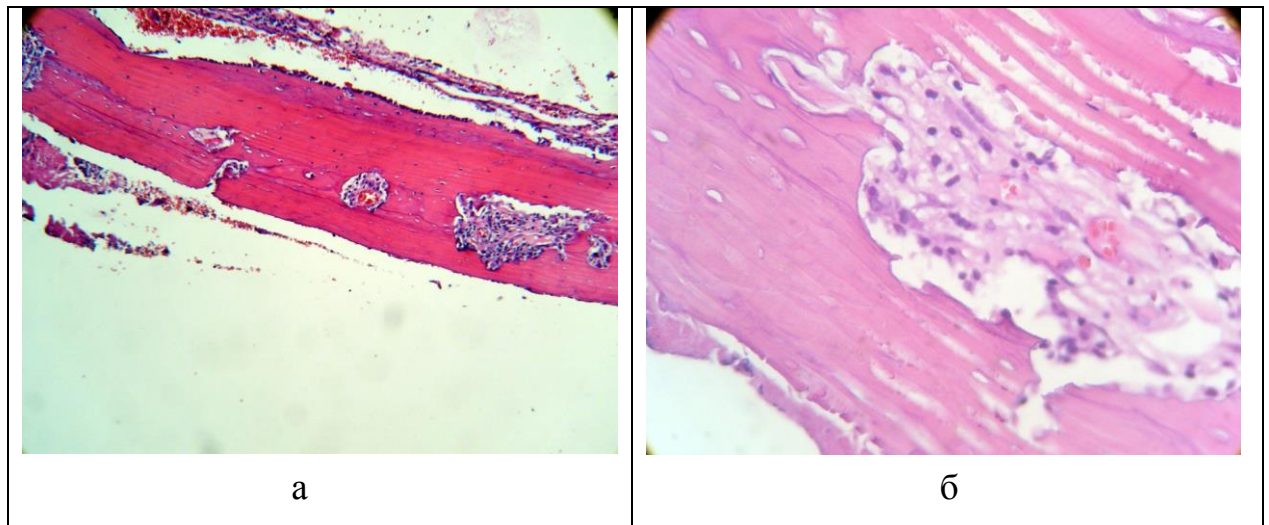


Рис. 4.22 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: определяется воспалительный процесс с вовлечением окружающих тканей, поры материала заполнены форменными элементами крови, клетками воспалительного ряда, нейтрофилами.

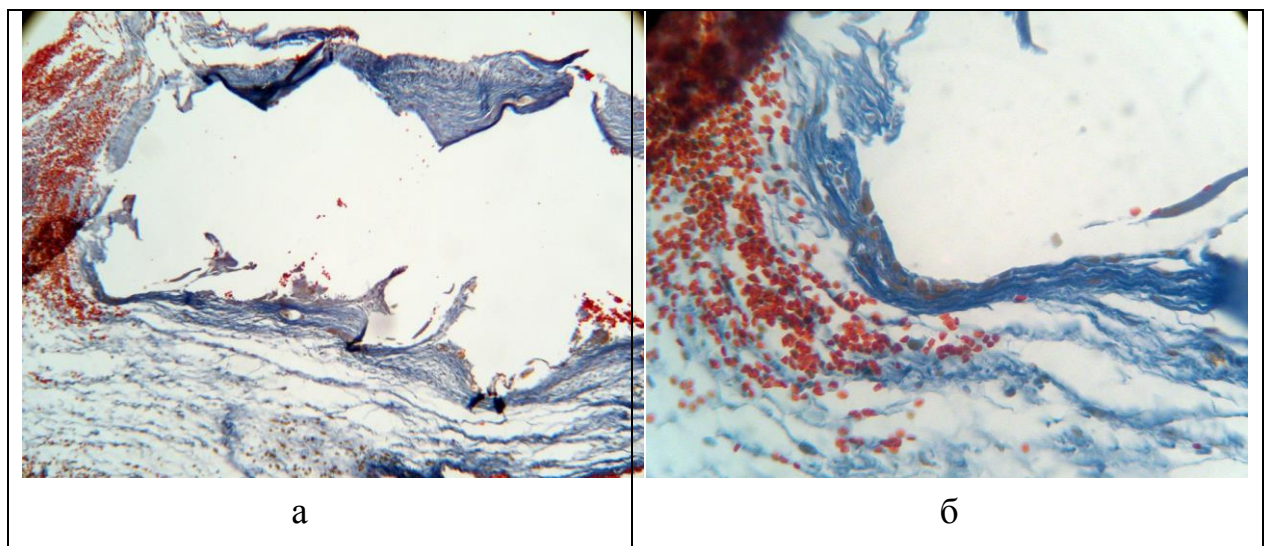


Рис. 4.23 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы, отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: определяется форменные элементы крови, заключенные в соединительнотканнные структуры.

Микроскопическая картина (пористый полиэтилен + фибриновый гель)

- наблюдается умеренный воспалительный процесс, поры материала в значительной степени заполнены рыхлой соединительной тканью (рис. 4.24; 4.25).

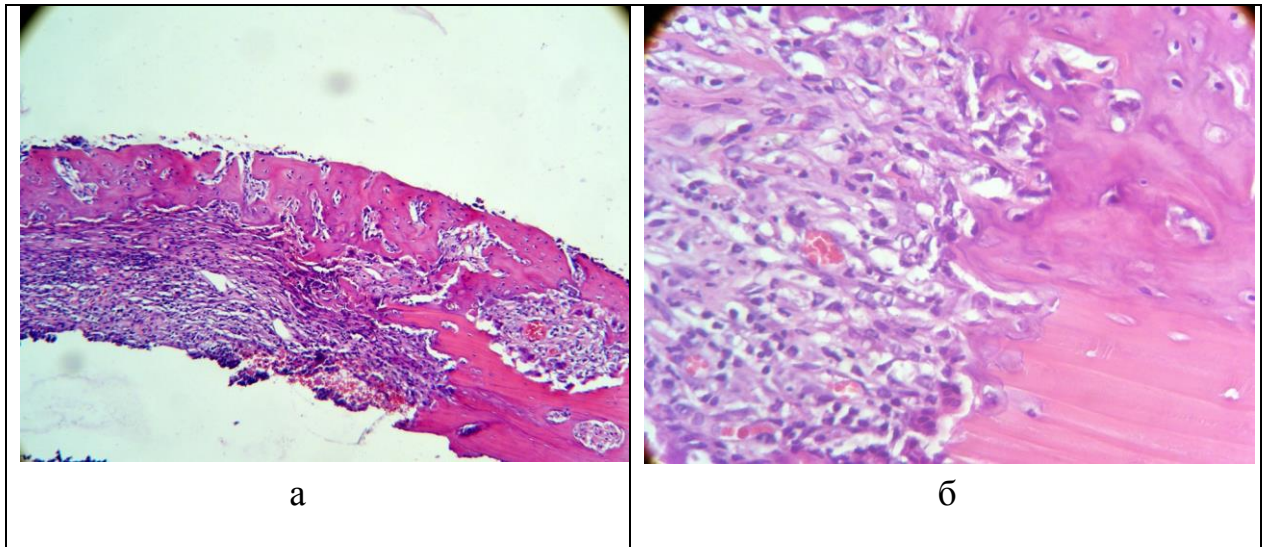


Рис. 4.24 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы, отмечается «рыхлое» строение тканевых; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется воспалительный процесс.

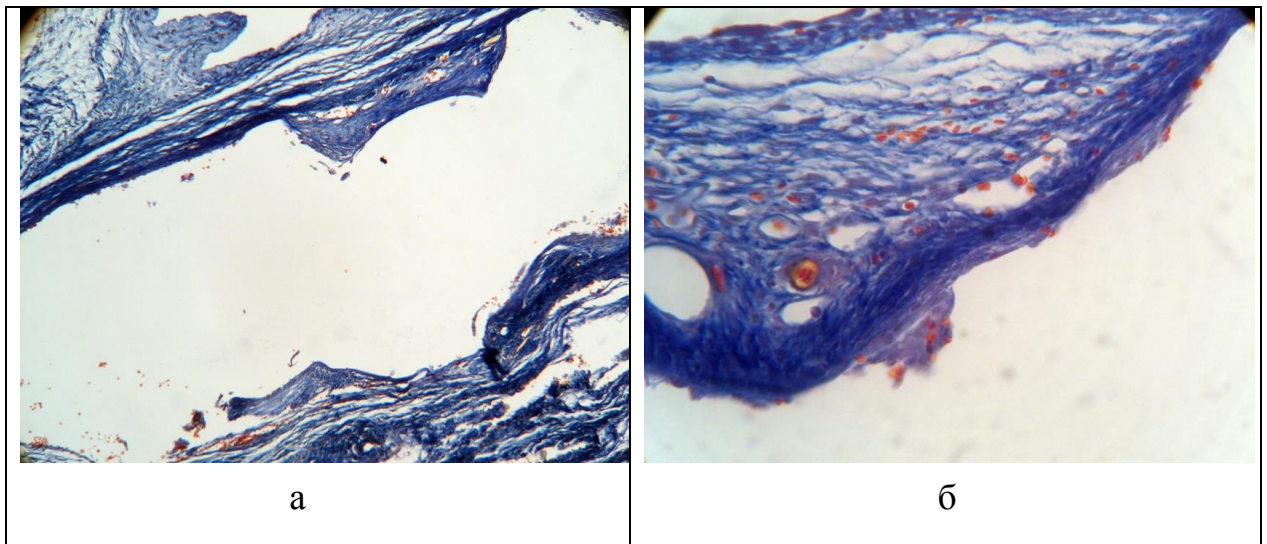


Рис. 4.25 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение  $\times 400$ : форменные элементы крови находятся, в основном, на периферии, отмечается упорядоченная структура соединительнотканых структур, окружающих имплантат.

**Группа II** (имплантируемый материал - пористый полиэтилен), **30-е сутки** после имплантации.

Таблица 4.6

**Результаты эксперимента в срок 30 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - пористый полиэтилен)**

<b>№ животного</b>	<b>Пористый полиэтилен(левая сторона)</b>	<b>Пористый полиэтилен + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 2	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 3	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 4	Имплантат не обнаружен	Имплантат не обнаружен

На 30-е сутки после имплантации признаков воспалительной реакции не наблюдали. В обеих подгруппах положение имплантатов оценивали как стабильное. Признаков смещения (миграции) имплантатов не выявлено (рис. 4.26).

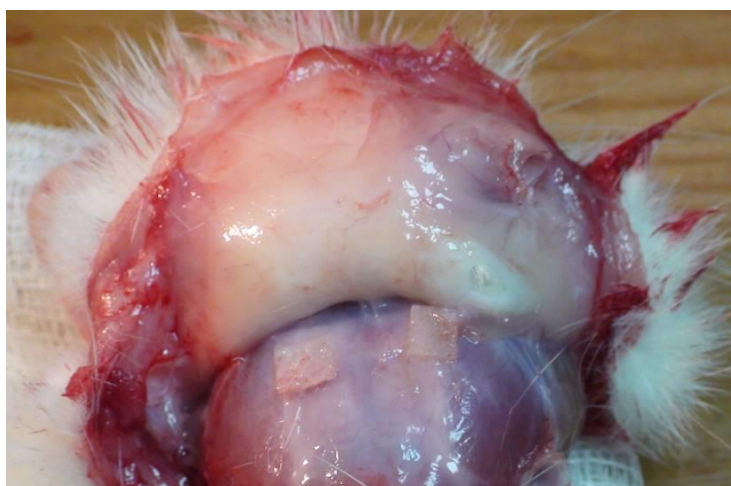


Рис. 4.26 Группа II, имплантируемый материал – пористый полиэтилен, 30-е сутки после имплантации. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации, положение имплантатов стабильное, признаков смещения не определяется.

Микроскопическая картина (L - пористый полиэтилен) - вокруг имплантата сформирована плотная капсула без признаков воспаления. Поры заполнены фибробластами (рис. 4.27; 4.28).

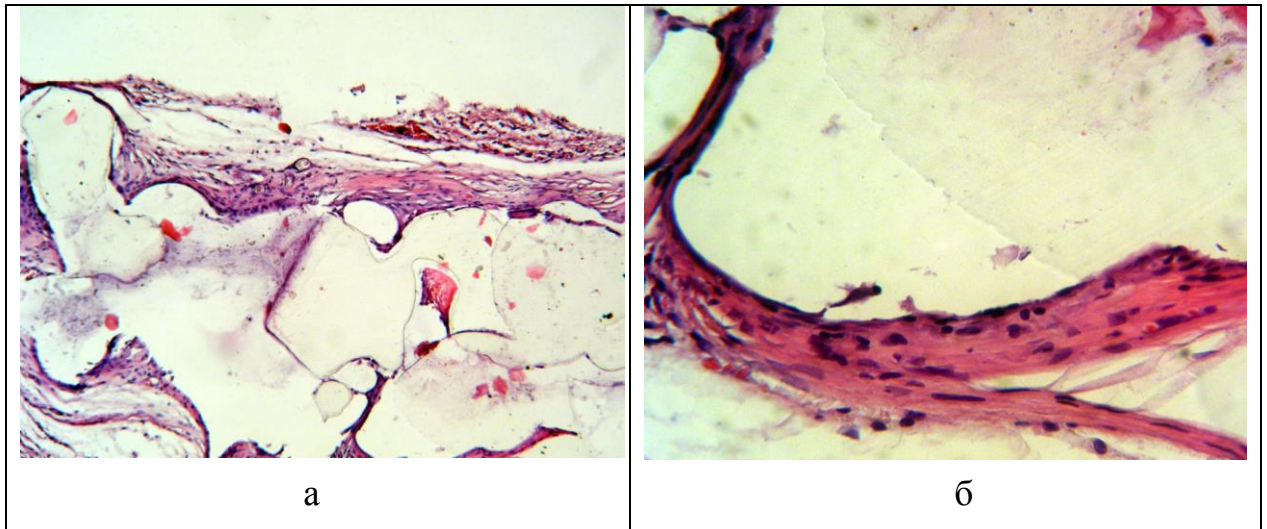


Рис. 4.27 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы завершена; (б) увеличение x 400: определяется незначительный воспалительный процесс, поры материала заполнены соединительнотканными структурами, содержащими единичные форменные элементы крови и клетки воспалительного ряда.

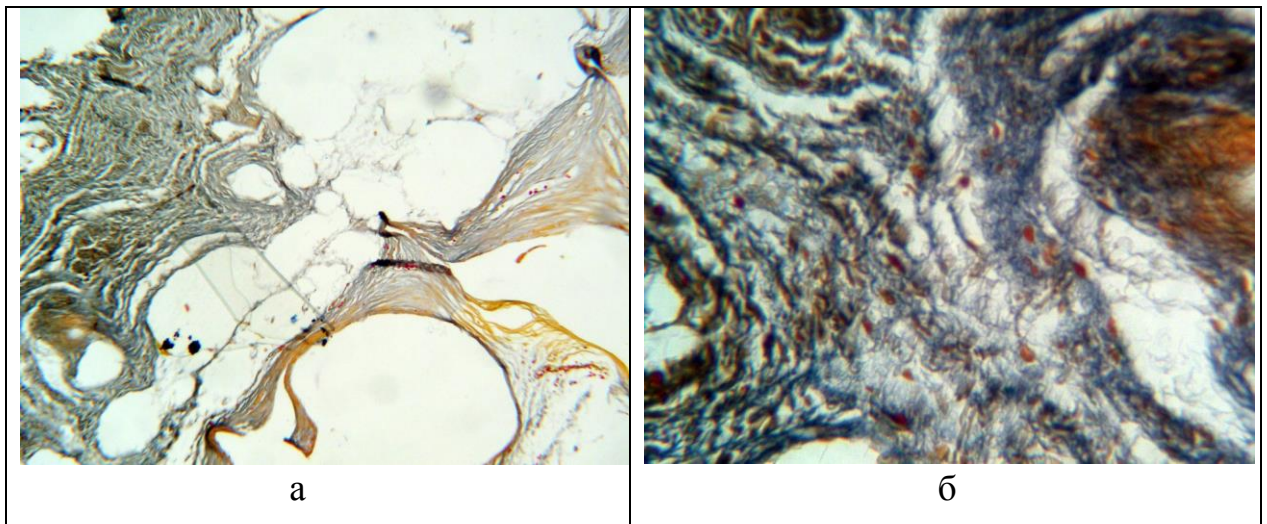


Рис. 4.28 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия завершения формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы; (б) увеличение x 400: определяется неупорядоченная структура соединительнотканых макромолекул, прилежащих к имплантату.

Микроскопическая картина (пористый полиэтилен + фибриновый гель)  
 - вокруг тела имплантата сформировалась капсула, однако окружающие  
 ткани - с признаками незначительной воспалительной реакции (рис. 4.29;  
 4.30).

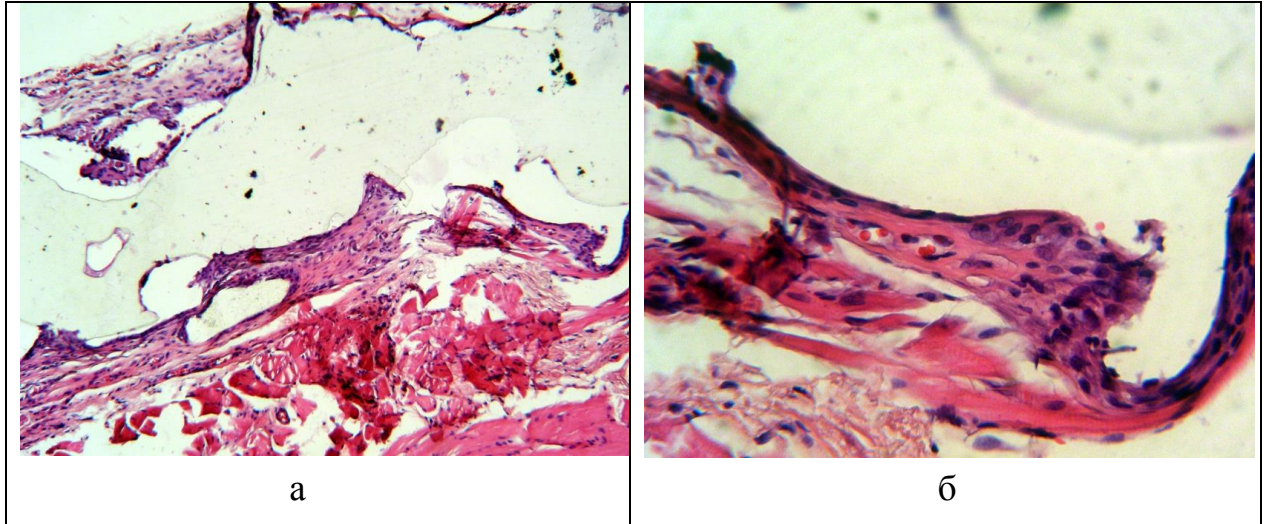


Рис. 4.29 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый  
 полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска  
 гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: вокруг тела имплантата  
 сформировалась капсула, в окружающих тканях отмечается неоангиогенез;  
 (б) увеличение x 400: образована соединительнотканная капсула, содержащая  
 единичные форменные элементы крови.

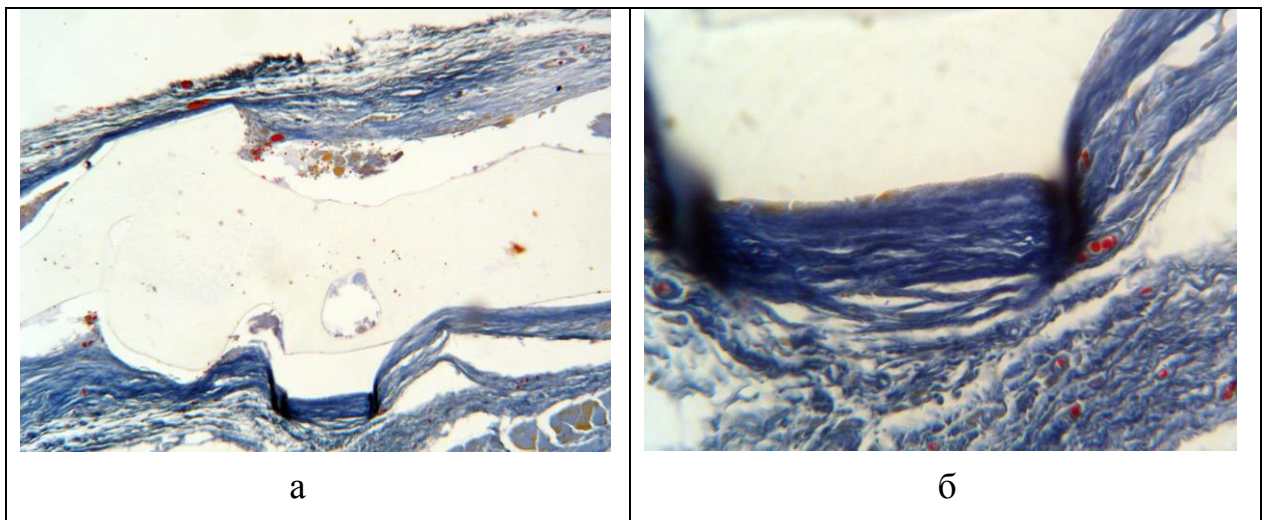


Рис. 4.30 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый  
 полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска Пикро  
 Маллори): (а) увеличение x 50: сформирована соединительнотканная  
 капсула, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы;  
 (б) увеличение x 400: определяется более упорядоченная структура  
 соединительнотканых структур, прилежащих к имплантату.

**Группа II** (имплантируемый материал - пористый полиэтилен), **90-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.7

**Результаты эксперимента в срок 90 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - пористый полиэтилен)**

<b>№ животного</b>	<b>Пористый полиэтилен (левая сторона)</b>	<b>Пористый полиэтилен+ фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 6	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 8	Имплантат не обнаружен	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет
№ 9	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет	Имплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет

На 90-е сутки после имплантации признаков воспалительной реакции не наблюдали. В обеих подгруппах положение имплантатов оценивали как стабильное. Признаков смещения (миграции) имплантатов не выявлено (рис. 4.31).



Рис. 4.31 Группа II, имплантируемый материал – пористый полиэтилен, 90-е сутки после имплантации. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации, положение имплантатов стабильное, признаков смещения не определяется.



Микроскопическая картина (пористый полиэтилен) - ткани плотно срослись с имплантируемым материалом, поры заполнены рыхлой соединительной тканью. Признаков воспаления не наблюдается (рис. 4.32; 4.33).

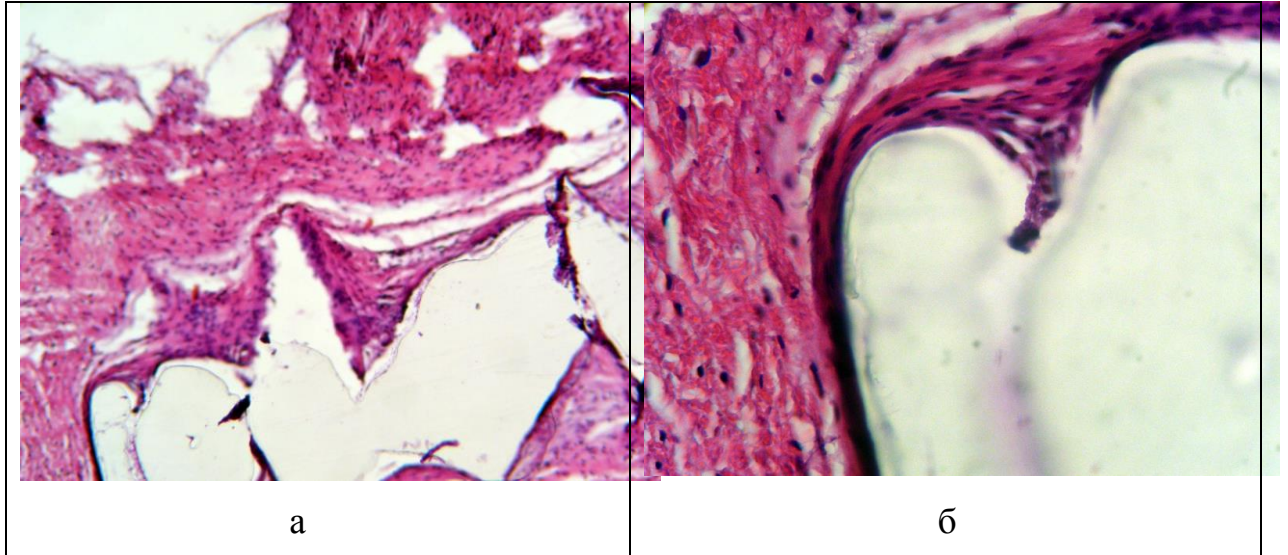


Рис. 4.32 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 100: определяется многослойная соединительнотканная капсула без признаков воспаления, в рыхлой клетчатке определяются вновь образованные сосуды в небольшом количестве; (б) увеличение x 400: тонкая соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, без признаков воспаления. Отмечается плотное прилегание соединительнотканых волокон к поверхности имплантата.

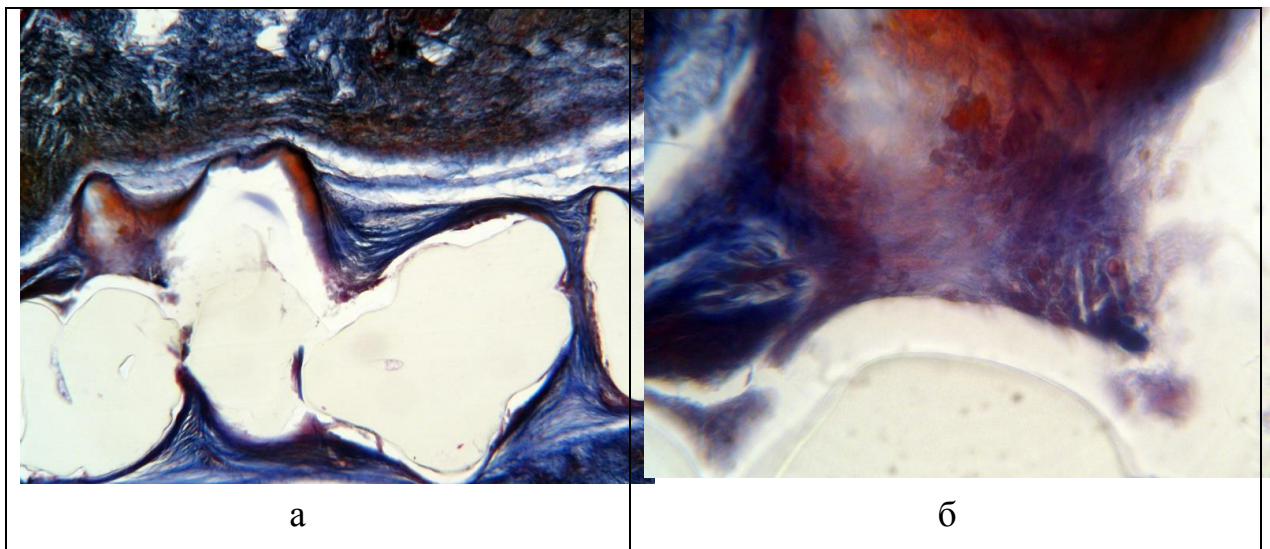


Рис. 4.33 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый полиэтилен, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори) (а) увеличение x 100: прослеживается соединительнотканная капсула; (б) увеличение x 400: Соединительная ткань плотно прилежат к поверхности имплантата.

Микроскопическая картина (пористый полиэтилен + фибриновый гель)  
 - видны четкие границы материала с образовавшейся тонкой  
 соединительнотканной оболочкой. Определяются единичные форменные  
 элементы крови (рис. 4.34; 4.35).

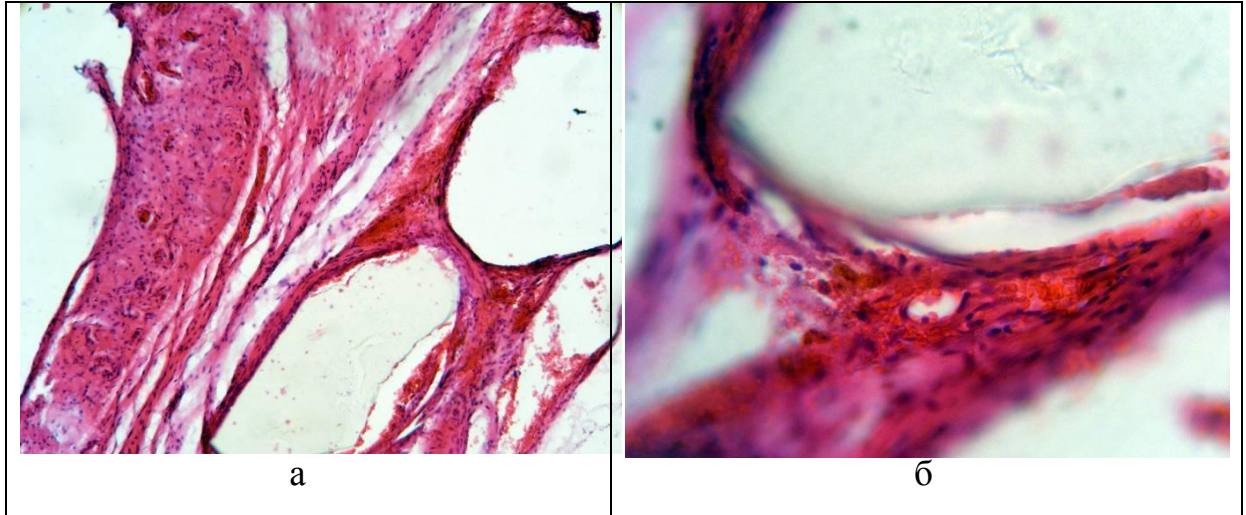


Рис. 4.34 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый  
 полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска  
 гематоксилин-эозин): (а)увеличение x 100: определяется многослойная  
 соединительнотканная капсула без признаков воспаления, в рыхлой  
 клетчатке - большое количество вновь образованных сосудов; (б) увеличение  
 x 400: выраженная соединительнотканная капсула, окружающая имплантат,  
 без признаков воспаления, неоангиогенез.

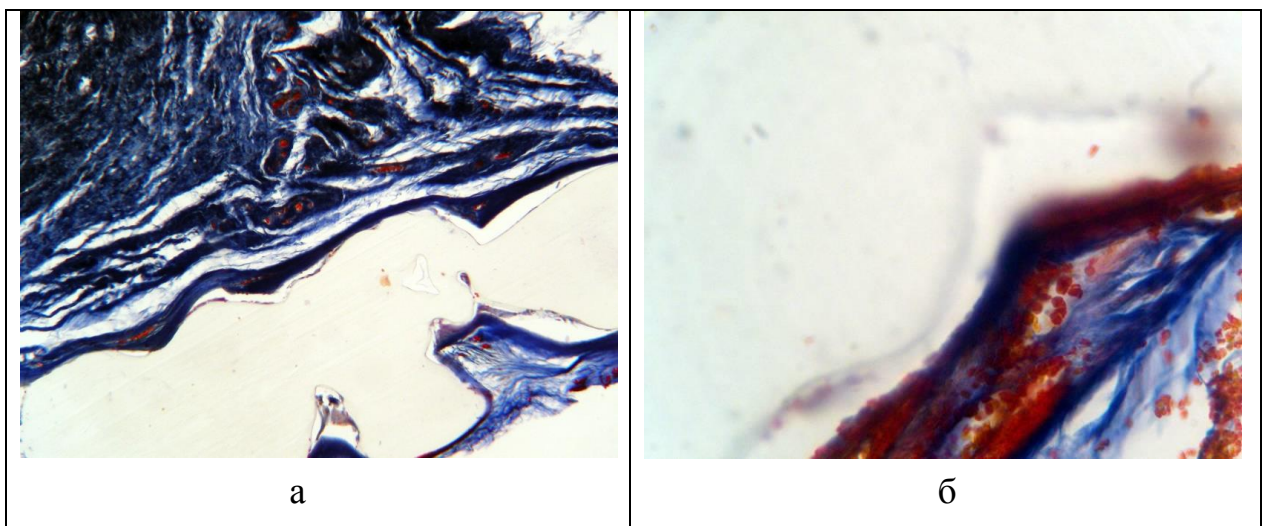


Рис. 4.35 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих пористый  
 полиэтилен в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска  
 ПикроМаллори) (а) увеличение x 100: отчетливо прослеживаются элементы  
 соединительнотканной капсулы, за капсулой «рыхлая»  
 соединительнотканная клетчатка; (б) увеличение x 400: плотные  
 соединительнотканнные элементы окружают имплантат.

**Группа III**(имплантируемый материал кость), **14-сутки** после имплантации.

Таблица 4.8

**Результаты эксперимента в срок 14 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - кость)**

<b>№ животного</b>	<b>Кость (левая сторона)</b>	<b>Кость + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 1	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет, отмечается выраженная капсула
№ 2	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет, отмечается выраженная капсула
№ 6	Признаки перифокального воспаления, положение трансплантата стабильное, оценить признаки резорбции не представляется возможным	Признаки перифокального воспаления, положение трансплантата стабильное, оценить признаки резорбции не представляется возможным

При макроскопическом исследовании отмечена умеренно выраженная воспалительная реакция в обеих подгруппах. В подгруппе R - макроскопически отмечается выраженная капсула, образованная вокруг костного ауто трансплантата (рис.4.36).

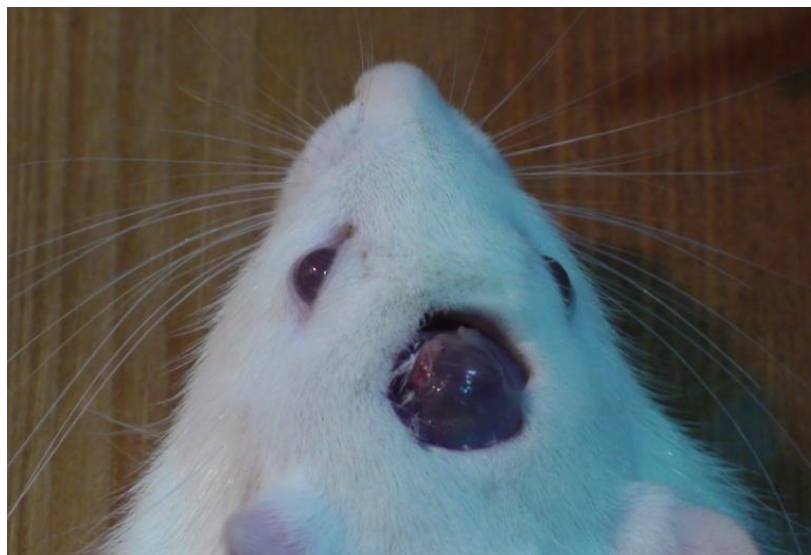


Рис. 4.36 Группа III, имплантируемый материал – кость, 14-е сутки после трансплантации. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации (кожа удалена), отмечается выраженная капсула, образованная вокруг костного аутотрансплантата справа.

У животного № 6 наблюдали воспалительную реакцию в зоне L (рис. 4.37).



Рис. 4.37 Группа III, имплантируемый материал – кость, 14-е сутки после имплантации, лабораторное животное № 6. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации, отмечается воспалительная реакция вокруг костного аутотрансплантата слева.

Микроскопическая картина (кость) - границ между материалом и тканью нет. В зоне трансплантации - большое количество гигантских клеток (рис.4.39; 4.40).

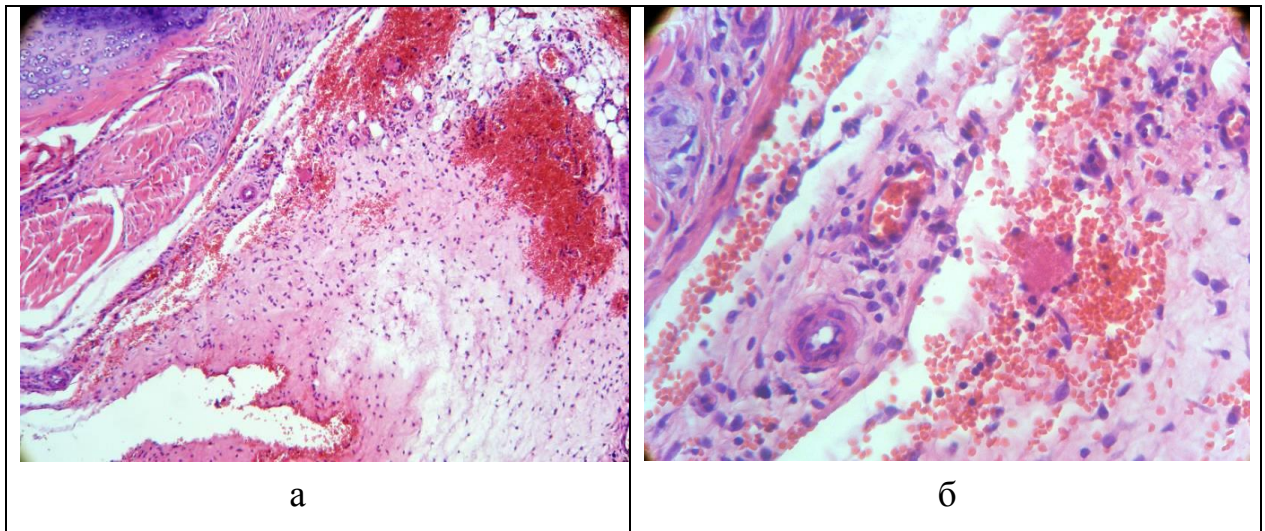


Рис. 4.39 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования рыхлой соединительнотканной капсулы, воспалительная реакция; (б) увеличение x 400: определяется воспалительный процесс с вовлечением окружающих тканей, большое количество форменных элементов крови, в т.ч. клетки воспалительного ряда, нейтрофилы.

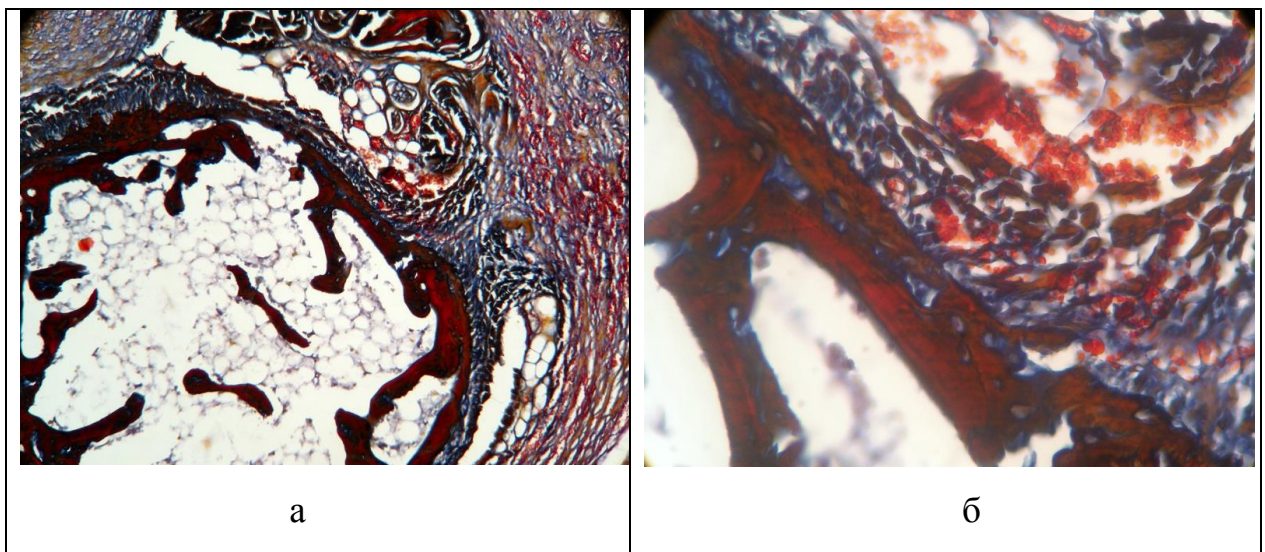


Рис. 4.40 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия формирования рыхлой соединительнотканной капсулы, отчетливо прослеживаются ее структурные элементы, окружающие костный фрагмент; (б) увеличение x 400: определяется форменные элементы крови, заключенные в соединительнотканые структуры, плотно прилежащие к костному трансплантату.

Микроскопическая картина (кость + фибриновый гель) - зона трансплантата инфильтрирована форменными элементами крови.

Воспалительный процесс умеренной степени выраженности. Значительная нейтрофильная реакция (рис. 4.41; 4,42)

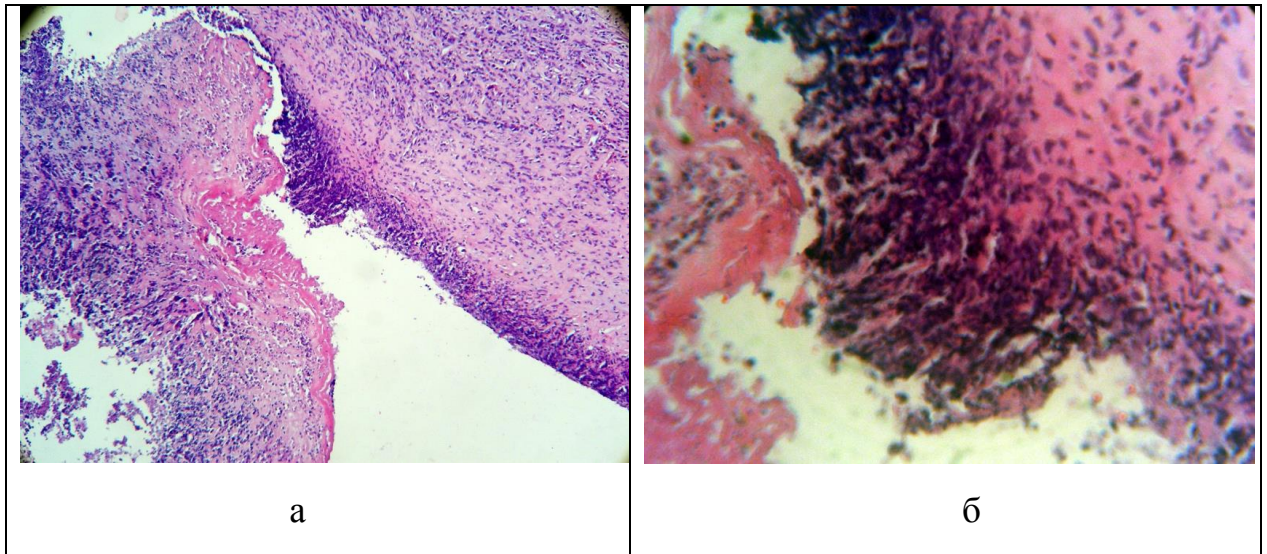


Рис. 4.41 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: Стадия формирования рыхлой соединительнотканной капсулы, выраженная нейтрофильная реакция; (б) увеличение x 400: определяется воспалительный процесс с вовлечением окружающих тканей, большое количество нейтрофилов, гигантских клеток воспалительного ряда.

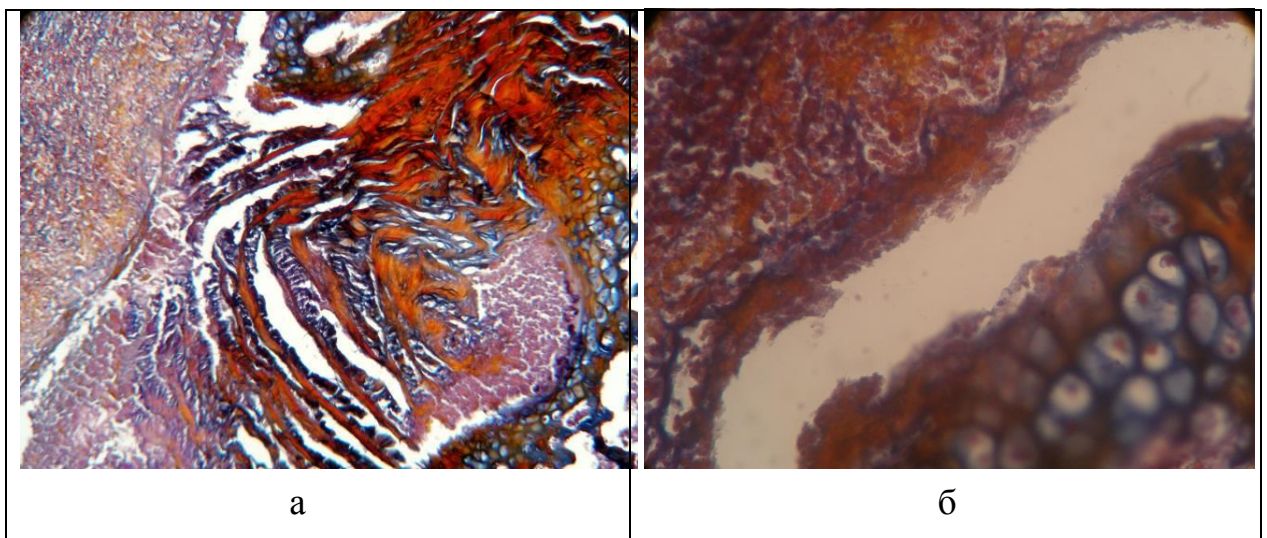


Рис. 4.42 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия формирования рыхлой соединительнотканной капсулы, отчетливо прослеживаются ее структурные элементы, окружающие костный фрагмент, «нафаршированные» форменными элементами крови; (б) увеличение x 400: определяется рыхлая соединительнотканная капсула в стадии формирования с большим количеством форменных элементов крови.

Группа III (материал - кость), 30-е сутки после имплантации.

Таблица 4.9

**Результаты эксперимента в срок 30 суток после трансплантации  
(имплантируемый материал - кость)**

<b>№ животного</b>	<b>Кость (левая сторона)</b>	<b>Кость+ фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 3	Трансплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места трансплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 4	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 5	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, определяется резорбция костной ткани, ткань рыхлая	Определяется значительная резорбция костной ткани, стабильность оценить невозможно

При макроскопическом исследовании, у лабораторного образца № 5- резорбция костной ткани, более выраженная с правой стороны. Остальные образцы - без признаков воспаления и смещения (рис. 4.43).



Рис. 4.43 Группа III, материал – кость, 30-е сутки после имплантации. Макропрепарат: общий вид зоны имплантации, положение имплантатов стабильное, признаков смещения не определяется. У лабораторного животного № 5 - резорбция костной ткани, более выраженная с правой стороны.

Микроскопическая картина (кость) - в зоне трансплантации наблюдается незавершенный воспалительный процесс, в результате которого большое количество фибробластов, рыхлая ткань чередуются с плотно упакованными слоями соединительной ткани (рис. 4.44; 4,45).

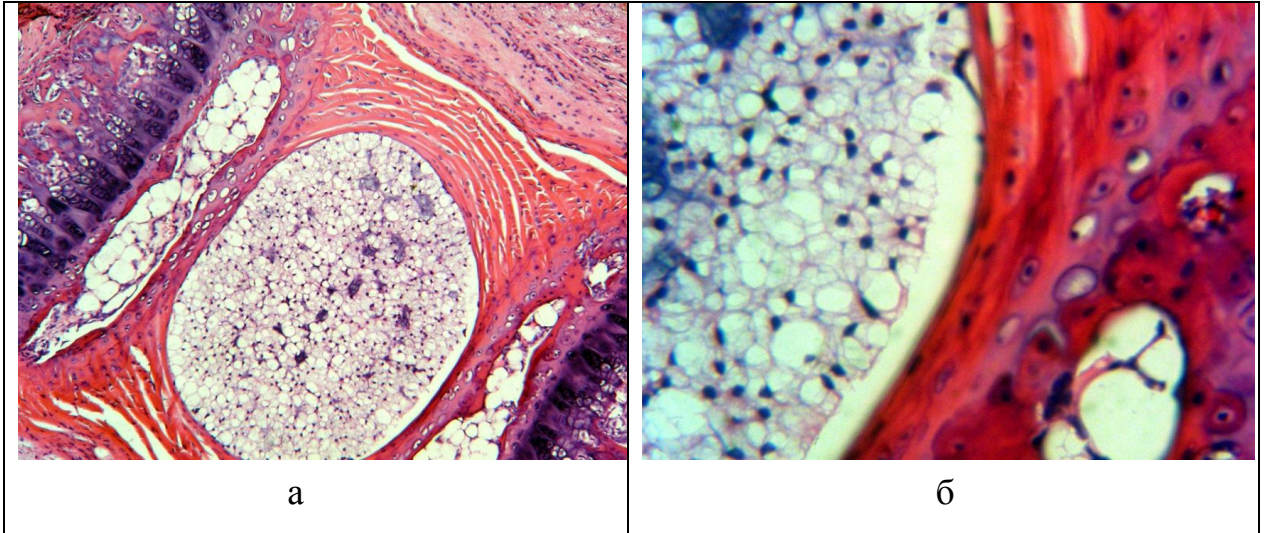


Рис. 4.44 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: определяется большое количество фибробластоподобных клеток, рыхлая ткань чередуются с плотно упакованными слоями соединительной ткани.

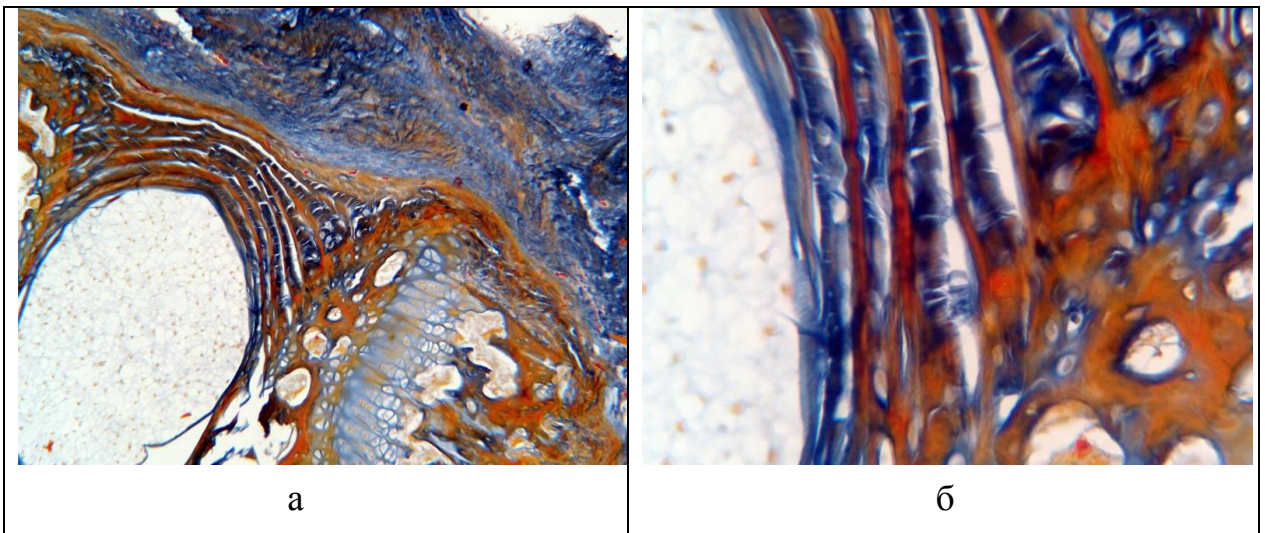


Рис. 4.45 Микропрепарат: комплекс тканей окружающих кость, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: стадия завершения формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы; (б) увеличение x 400: определяется упорядоченная структура соединительнотканых структур, прилежащих к трансплантату.



Микроскопическая картина (кость + фибриновый гель) - в зоне соединения имплантата с окружающей тканью - пласты выраженной капсулоподобной ткани. Воспалительный процесс – в стадии угасания (рис. 4.46; 4.47).

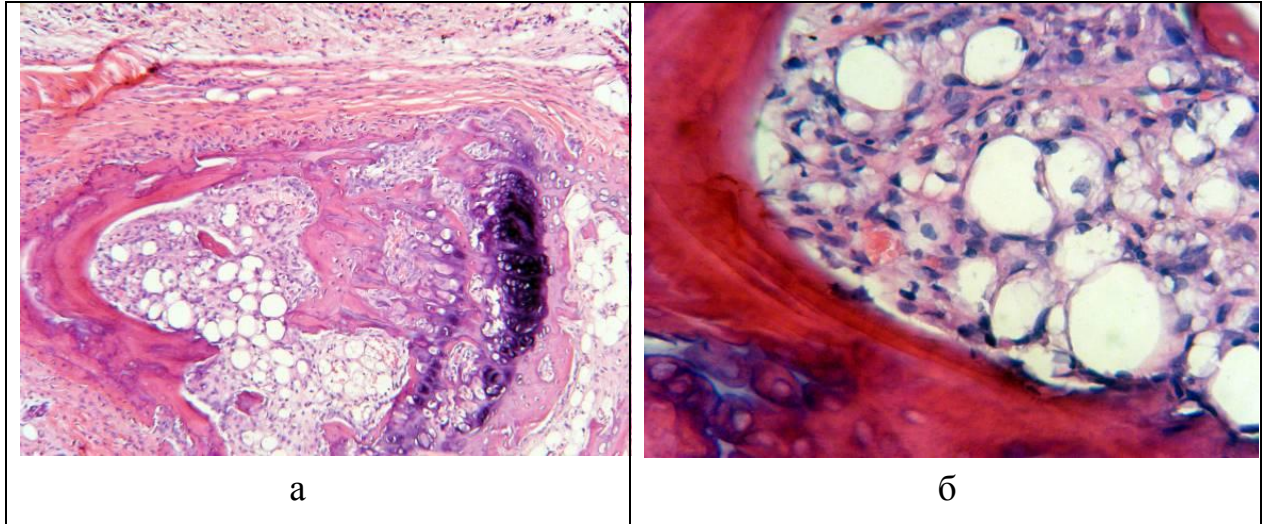


Рис. 4.46 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется большое количество слоев соединительной ткани.

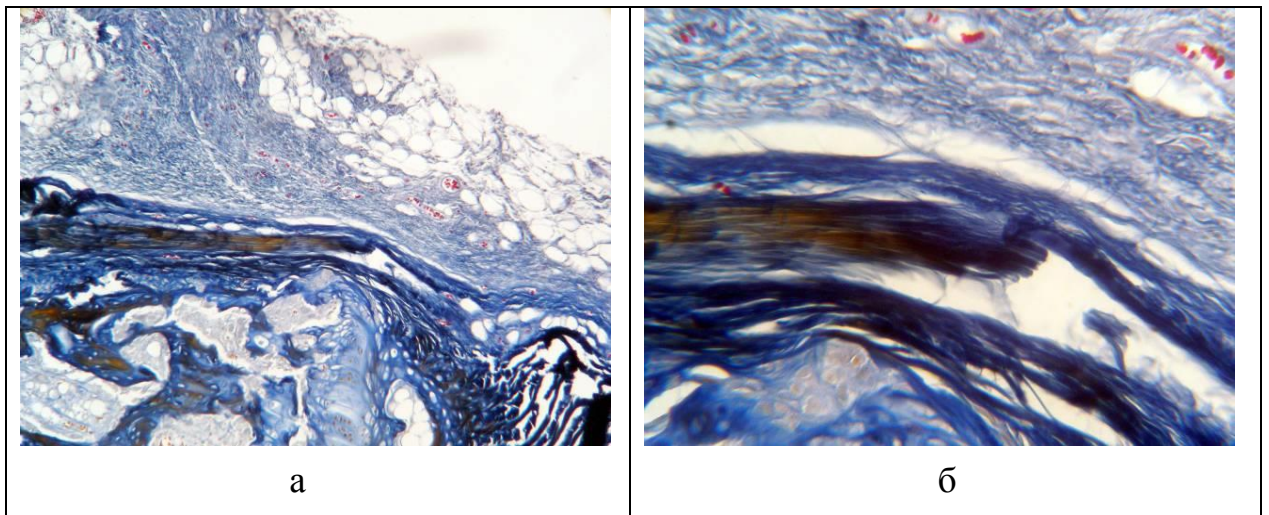


Рис. 4.47 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : определяется сформированная многослойная соединительнотканная капсула, окружающая костный трансплантат; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется упорядоченная многослойная соединительнотканная структура, прилежащая к трансплантату.

**Группа III** (имплантируемый материал кость), **90-е** сутки после трансплантации.

Таблица 4.10

**Результаты эксперимента в срок 90 суток после трансплантации  
(имплантируемый материал - кость)**

<b>№ животного</b>	<b>Кость (левая сторона)</b>	<b>Кость + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 7	Определяется значительная резорбция костной ткани, стабильность оценить невозможно	Определяется значительная резорбция костной ткани, стабильность оценить невозможно
№ 8	Определяется значительная резорбция костной ткани, стабильность оценить невозможно	Трансплантат не смещен относительно места трансплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет, резорбция незначительная
№ 9	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, определяется резорбция костной ткани на 1/3, ткань рыхлая	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения нет, резорбция незначительная

При макроскопическом исследовании - у лабораторного животного № 8 резорбция костной ткани была более выражена с левой стороны (рис. 4.48).



Рис. 4.48 Группа III, материал – кость, 90-е сутки после трансплантации. Макропрепарат: общий вид: положение трансплантатов стабильное, признаков смещения не определяется. Более выраженная резорбция костного трансплантата с левой стороны.

Микроскопическая картина (кость) - ткани плотно срослись с имплантируемым материалом, но поры заполнены рыхлой соединительной тканью. Признаков воспаления не наблюдается. В зоне заживления - просветы сосудов, заполненные форменными элементами крови (рис. 4.49; 4.50).

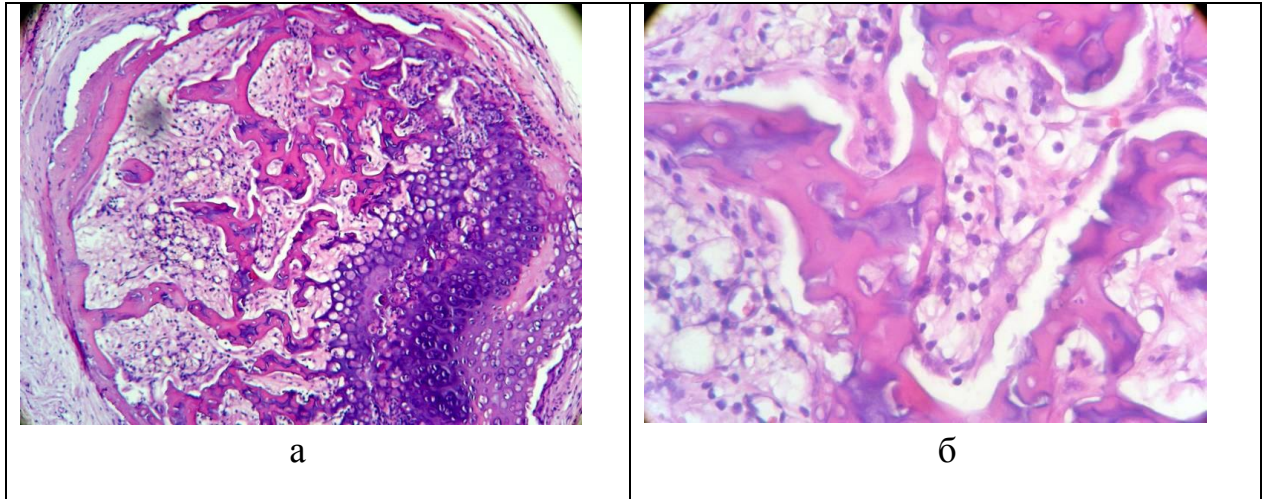


Рис. 4.49 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: ткани плотно срослись с материалом, поры заполнены рыхлой соединительной тканью, признаков воспаления не наблюдается, в зоне заживления - просветы сосудов, заполненные форменными элементами крови; (б) увеличение x 400: тонкая соединительнотканная капсула, окружающая трансплантат, без признаков воспаления.

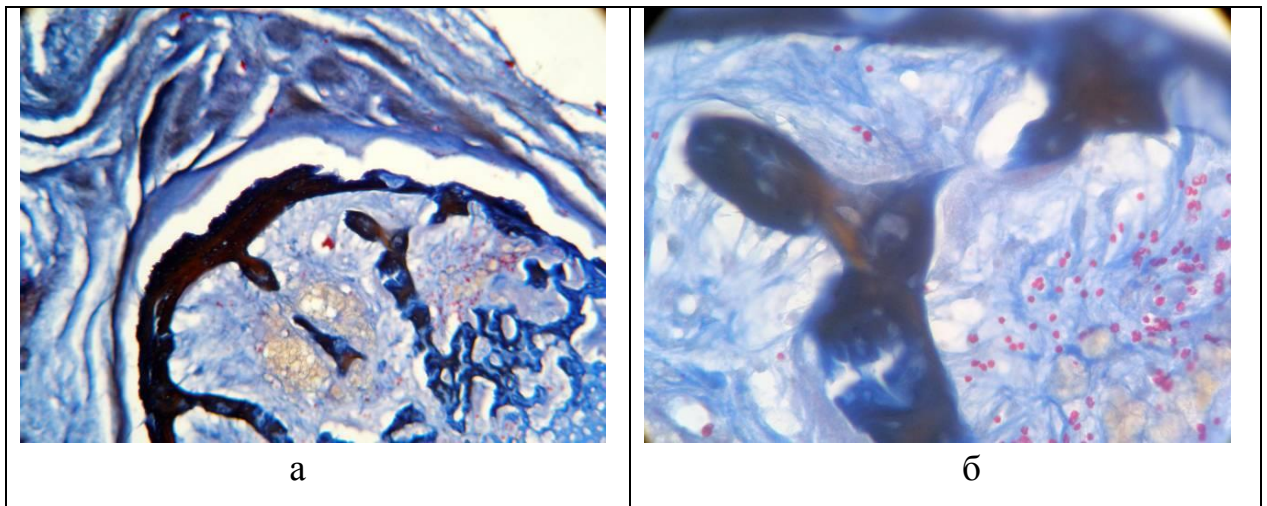


Рис. 4.50 Микропрепарат. Комплекс тканей окружающих кость, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы соединительнотканной капсулы, за капсулой наблюдается слоистость тканевых структур, отмечается плотное прилегание капсулы к поверхности трансплантата; (б) увеличение x 400: соединительнотканые структуры плотно прилежат к поверхности трансплантата.

Микроскопическая картина (кость + фибриновый гель) - вокруг трансплантата сформировалась многослойная плотная капсула, отделив имплантат, инфильтрированный фибробластами, от рыхлой, без признаков организации, соединительной ткани (рис. 4.51; 4.52).

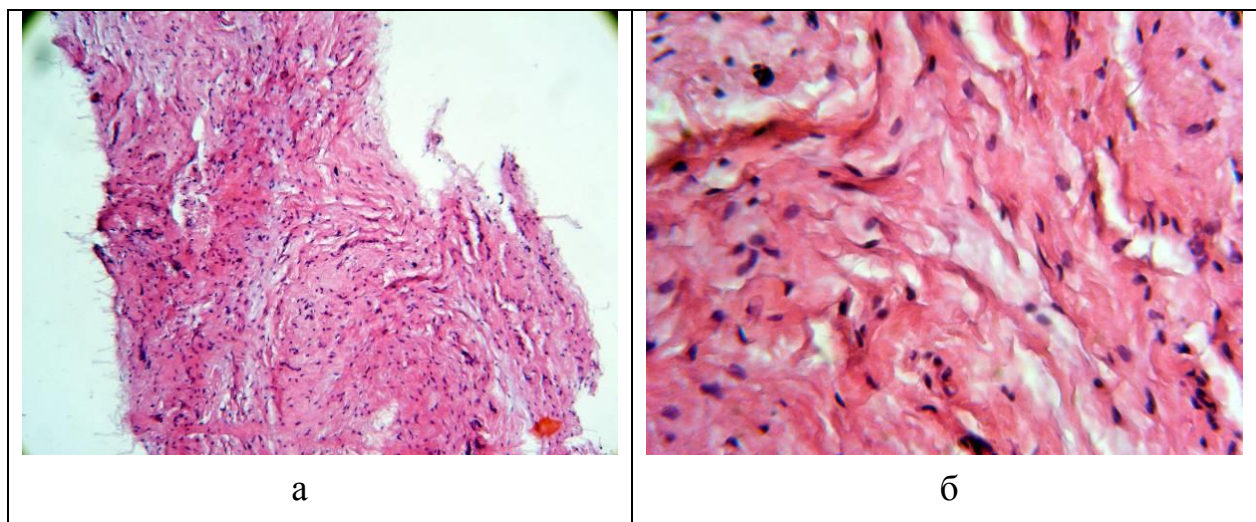


Рис. 4.51 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин, (а) увеличение x 50: вокруг трансплантата сформировалась многослойная плотная капсула, отделив имплантат, инфильтрированный фибробластами, от рыхлой, без признаков организации; (б) увеличение x 400: соединительная ткань, инфильтрированная фибробластами.

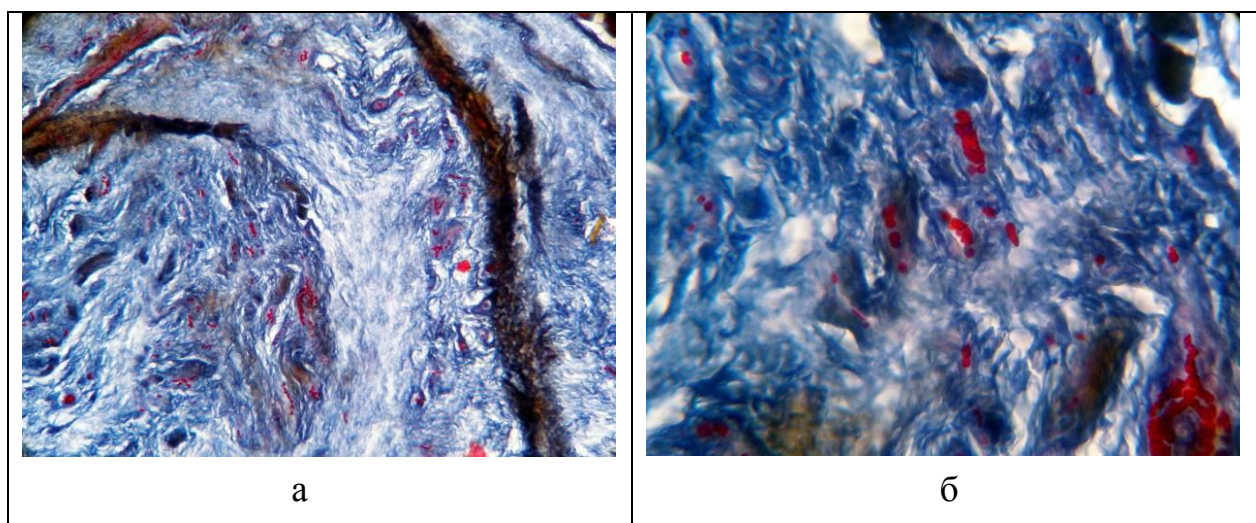


Рис. 4.52 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих кость с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: отчетливо прослеживается плотная, многослойная соединительнотканная капсула, отделяющая границу трансплантата; (б) увеличение x 400: определяется чередование плотных и рыхлых соединительнотканнных структур.

**Группа IV**(имплантируемый материал - хрящ), **14-е сутки** после трансплантации.

Таблица 4.11

**Результаты эксперимента в срок 14 суток после трансплантации  
(имплантируемый материал - хрящ)**

<b>№ животного</b>	<b>Хрящ (левая сторона)</b>	<b>Хрящ+ фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 1	Трансплантат незначительно смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места трансплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 2	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 3	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Незначительная гиперемия в зоне трансплантации, трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение нестабильное, признаков отторжения, резорбции нет

У крыс № 2 и № 3 наблюдали незначительную воспалительную реакцию, проявляющуюся в виде гиперемии. Как отмечено ранее, данный вид реакции возможен как на трансплантат, так и на шовный материал. Макроскопически отмечается более стабильное положение трансплантата при использовании комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой (рис.4.53).

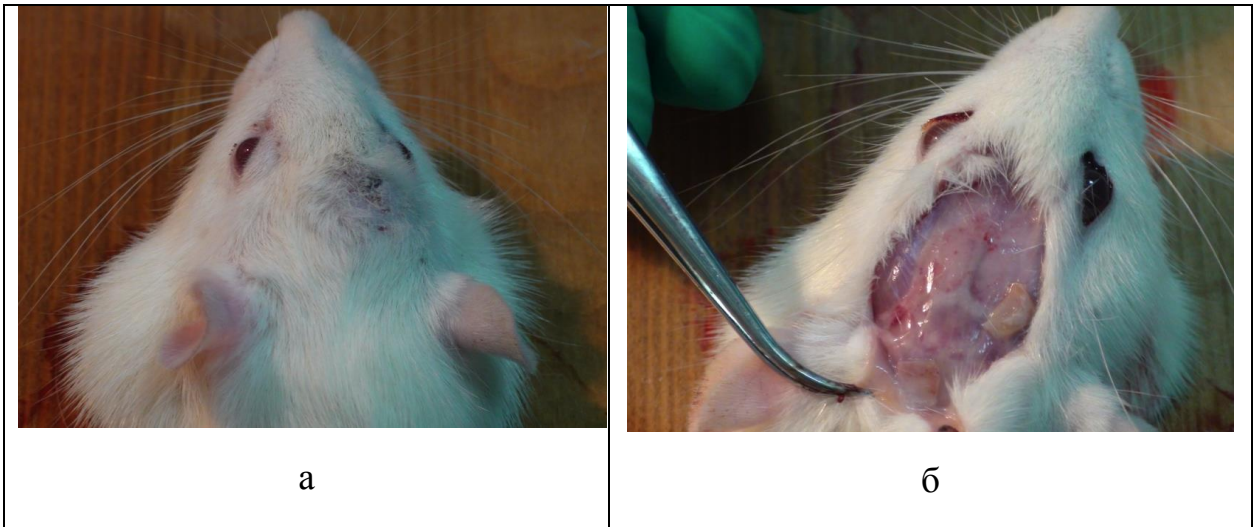


Рис. 4.53 Группа IV, материал – хрящ, 14-е сутки после трансплантации. Макропрепарат: (а) общий вид, отмечается незначительная гиперемия; (б) кожа удалена, отмечается более выраженная капсула слева, положение трансплантатов стабильное.

Микроскопическая картина (хрящ) – воспаление умеренной степени, ткани вдоль имплантата укладываются в фибробластоподобные слои (рис. 4.54; 4.55).

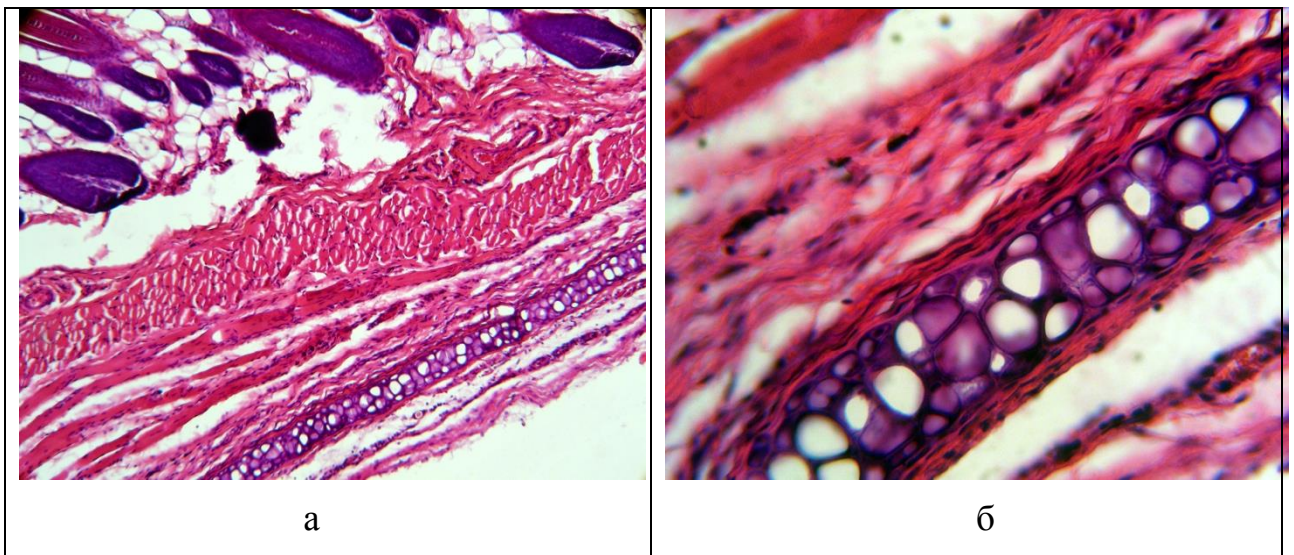


Рис. 4.54 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования соединительнотканной капсулы; (б) увеличение x 400: определяется незначительный воспалительный процесс, формирование фибробластоподобных слоев.

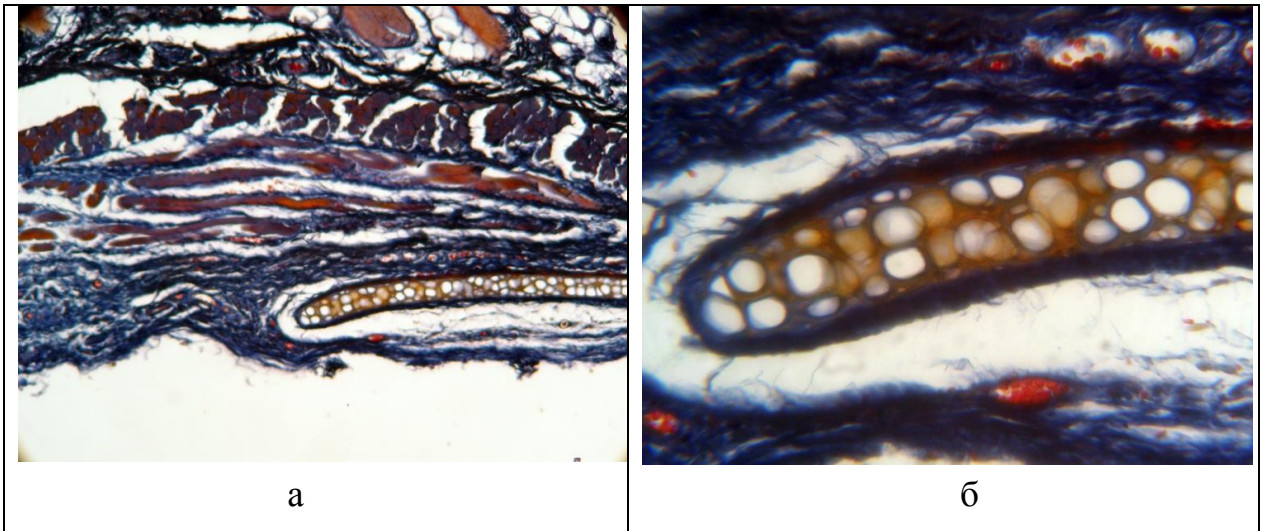


Рис. 4.55 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 14-е сутки (окраска ПикроМаллори): (а) увеличение x 50: стадия формирования соединительнотканной капсулы, отчетливо прослеживаются структурные элементы, окружающие хрящевой фрагмент; (б) увеличение x 400: соединительнотканнные структуры плотно окружают хрящевой трансплантат.

Микроскопическая картина (хрящ + фибриновый гель) - зона вокруг трансплантата инфильтрирована форменными элементами крови, воспалительный процесс умеренной степени, выраженная нейтрофильная реакция (рис. 4.56; 4.57).

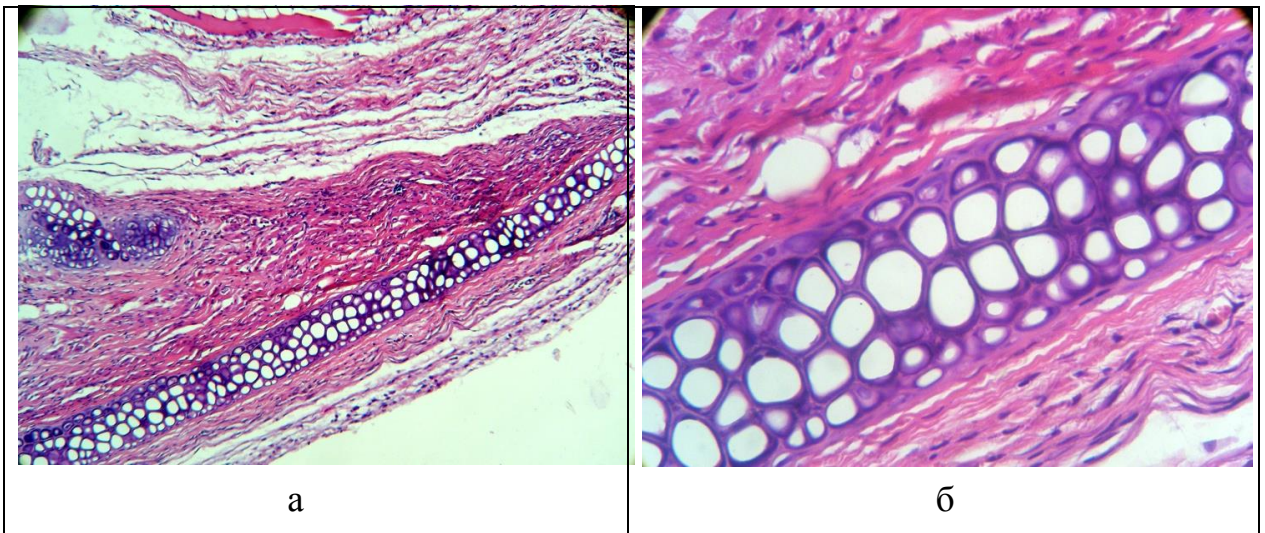


Рис. 4.56 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования соединительнотканной капсулы, выраженная нейтрофильная реакция; (б) увеличение x 400: определяется умеренный воспалительный процесс, формирование фибробластоподобных слоев, между которыми заключены клетки воспалительного ряда.

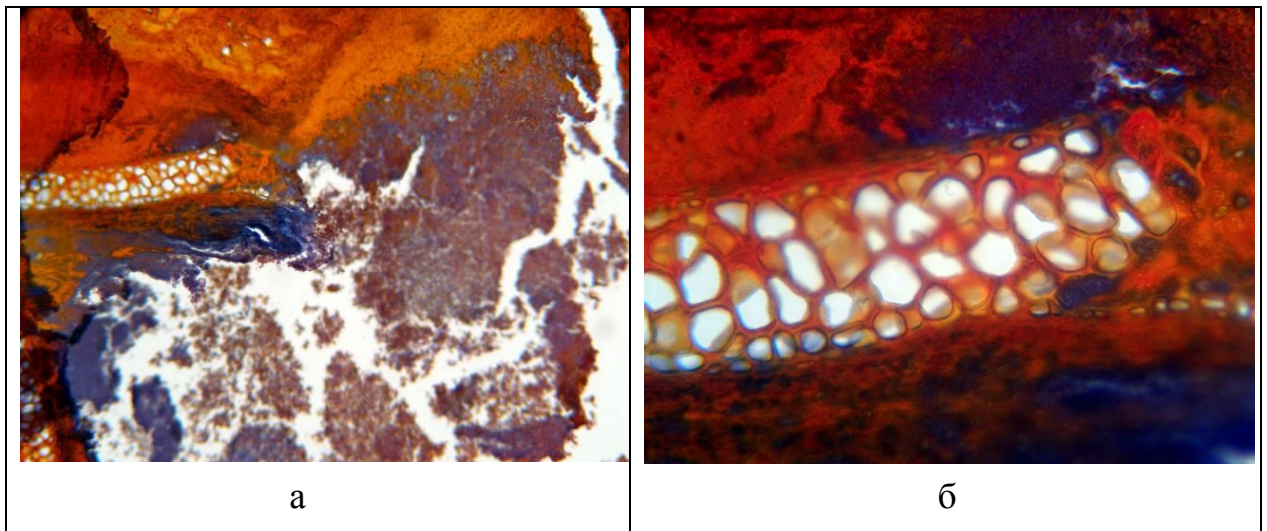


Рис. 4.57 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 14-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования соединительнотканной капсулы, отчетливо прослеживаются структурные элементы, окружающие хрящевой фрагмент, по периферии - рыхлая соединительная ткань; (б) увеличение  $\times 400$ : соединительнотканнные структуры плотно окружают хрящевой трансплантат.

**Группа IV**(имплантируемый материал - хрящ), **30-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.12

**Результаты эксперимента в срок 30 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - хрящ)**

<b>№ животного</b>	<b>Хрящ (левая сторона)</b>	<b>Хрящ + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 4	Трансплантат незначительно смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места трансплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 5	Трансплантат смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 6	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет



В срок 30 суток, макроскопически отмечается более стабильное положение трансплантата при использовании комбинации с фибриновым гелем (рис.4.58).

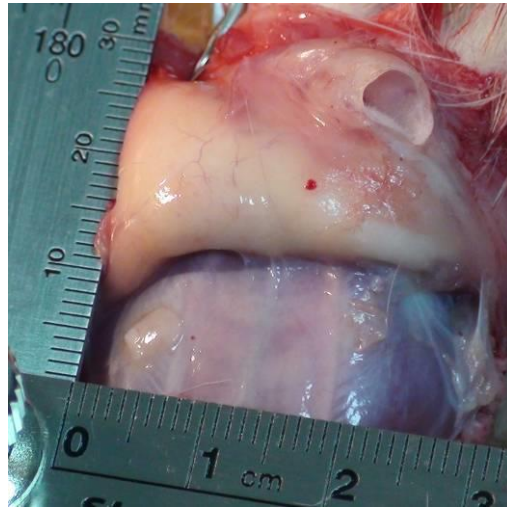


Рис. 4.58 Группа IV, имплантируемый материал – хрящ, 30-е сутки после трансплантации. Макропрепарат: общий вид, положение трансплантатов стабильное, признаков смещения не определяется.

Микроскопическая картина (хрящ) – вокруг имплантата формируется соединительнотканная капсула. Ткань вокруг капсулы рыхлая, недифференцированная (рис. 4.59; 4.60).

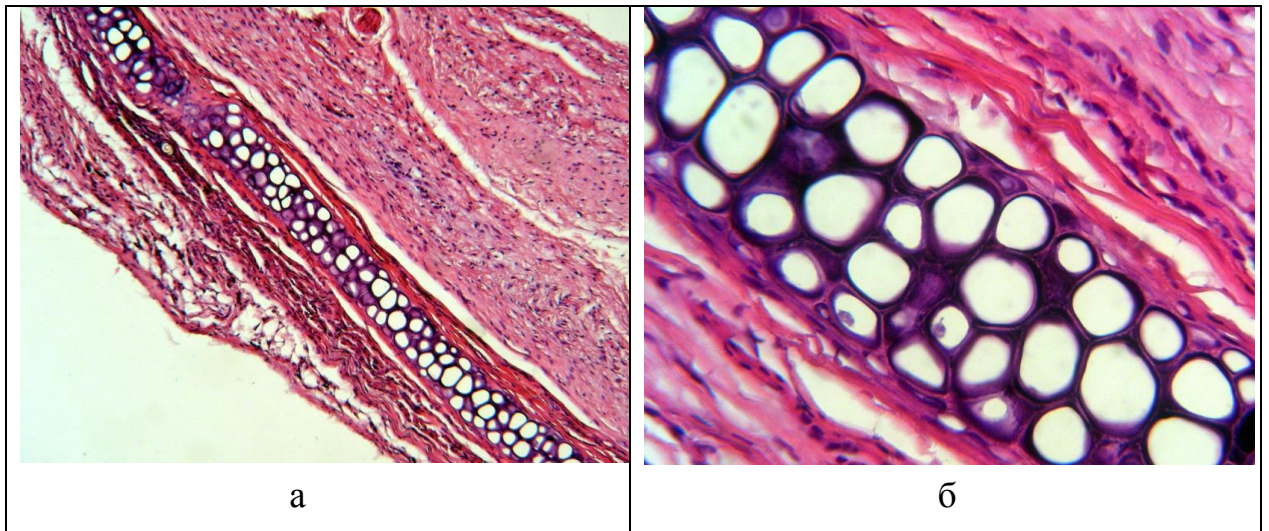


Рис. 4.59 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: стадия формирования многослойной соединительнотканной капсулы, ткань вокруг капсулы рыхлая, недифференцированная; (б) увеличение x 400: вокруг имплантата формируется соединительнотканная капсула с вкраплением гигантских клеток.

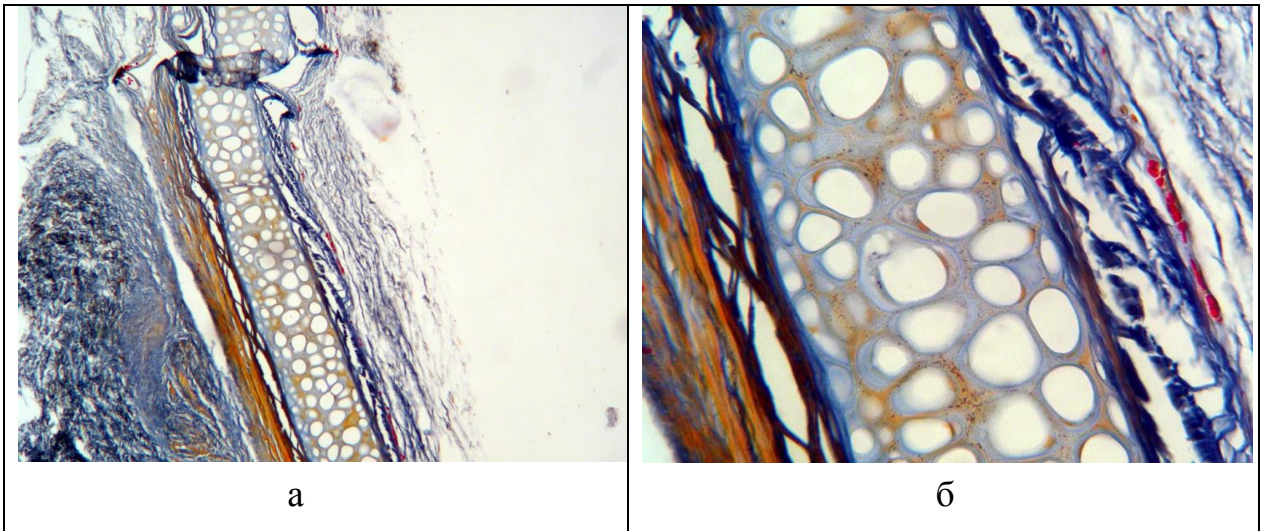


Рис. 4.60 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия завершения формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется упорядоченная соединительнотканная структура, плотно прилегающая к трансплантату.

Микроскопическая картина (хрящ + фибриновый гель) - в зоне соединения трансплантата с окружающей тканью - пласты выраженной капсулоподобной ткани. Воспалительный процесс - на стадии угасания (рис. 4.61; 4.62).

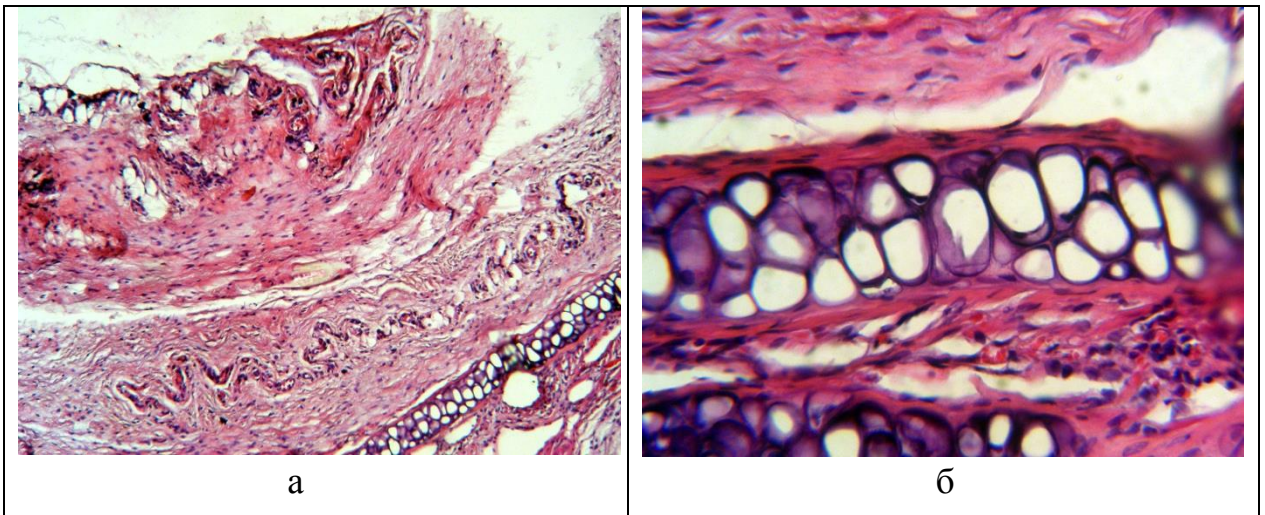


Рис. 4.61 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия формирования выраженной многослойной соединительнотканной капсулы; (б) увеличение  $\times 400$ : вдоль имплантата формируется соединительнотканная капсула. Воспалительный процесс на стадии угасания.

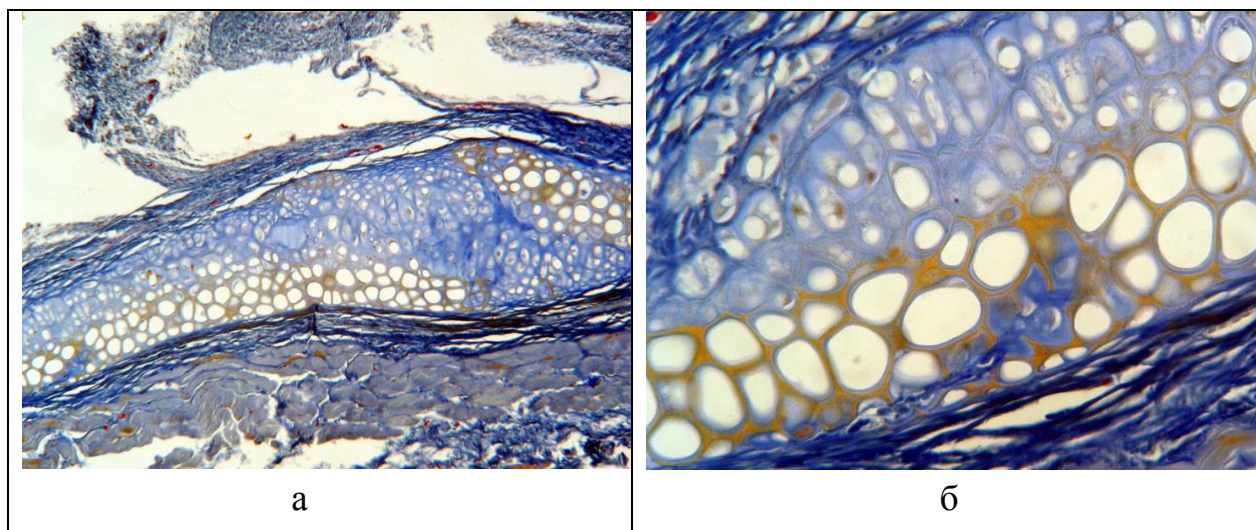


Рис. 4.62 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 30-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : стадия завершения формирования многослойной соединительнотканной капсулы, в которой отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы, рыхлая соединительная ткань по периферии; (б) увеличение  $\times 400$ : определяется упорядоченная соединительнотканная структура, плотно прилежащая к трансплантату.

**Группа IV**(имплантируемый материал - хрящ), **90-е** сутки после имплантации.

Таблица 4.13

**Результаты эксперимента в срок 90 суток после имплантации  
(имплантируемый материал - хрящ)**

<b>№ животного</b>	<b>Хрящ (левая сторона)</b>	<b>Хрящ + фибриновый гель (правая сторона)</b>
№ 7	Трансплантат незначительно смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет
№ 8	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не обнаружен
№ 9	Трансплантат незначительно смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет	Трансплантат не смещен относительно места имплантации, положение стабильное, признаков отторжения, резорбции нет

В срок 90 суток, макроскопически отмечается более стабильное положение трансплантата при использовании комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой (рис. 4.63).



Рис. 4.63 Группа IV, имплантируемый материал – хрящ, 90-е сутки после трансплантации. Макропрепарат: общий вид, положение трансплантатов стабильное, признаков смещения не определяется. Более стабильное положение трансплантата справа.

Микроскопическая картина (хрящ) – сформирована многослойная рыхлая капсула, имеющая более плотные слои к имплантату. Клетки заняли все углубления и дефекты в трансплантате (рис. 4.64; 4.65).

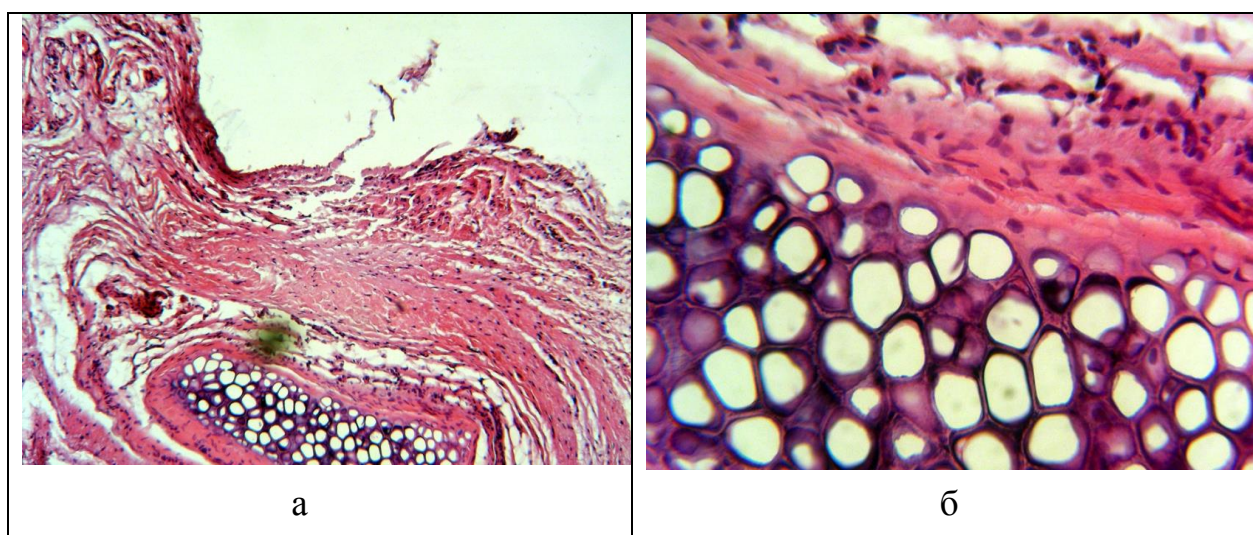


Рис. 4.64 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: ткани плотно окружают хрящевой трансплантат, сформирована многослойная капсула; (б) увеличение x 400: отмечается плотное прилегание соединительнотканых волокон к поверхности трансплантата.

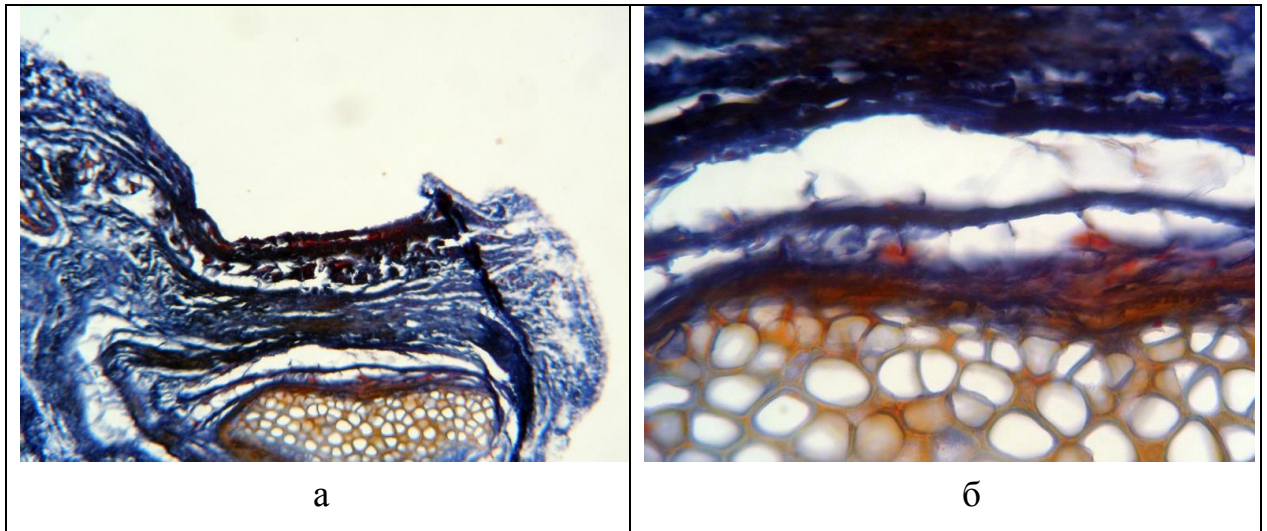


Рис. 4.65 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение x 50: отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы соединительнотканной капсулы, за капсулой прослеживается слоистость тканевых структур, отмечается плотное прилегание капсулы к поверхности трансплантата; (б) увеличение x 400: соединительнотканнные волокна имеют плотную структуру.

Микроскопическая картина (хрящ + фтбриновый гель) - вокруг имплантата сформировалась многослойная плотная капсула, отделив трансплантат, инфильтрированный фибробластами, от рыхлой, без признаков организации, соединительной ткани (рис. 4.66; 4.67).

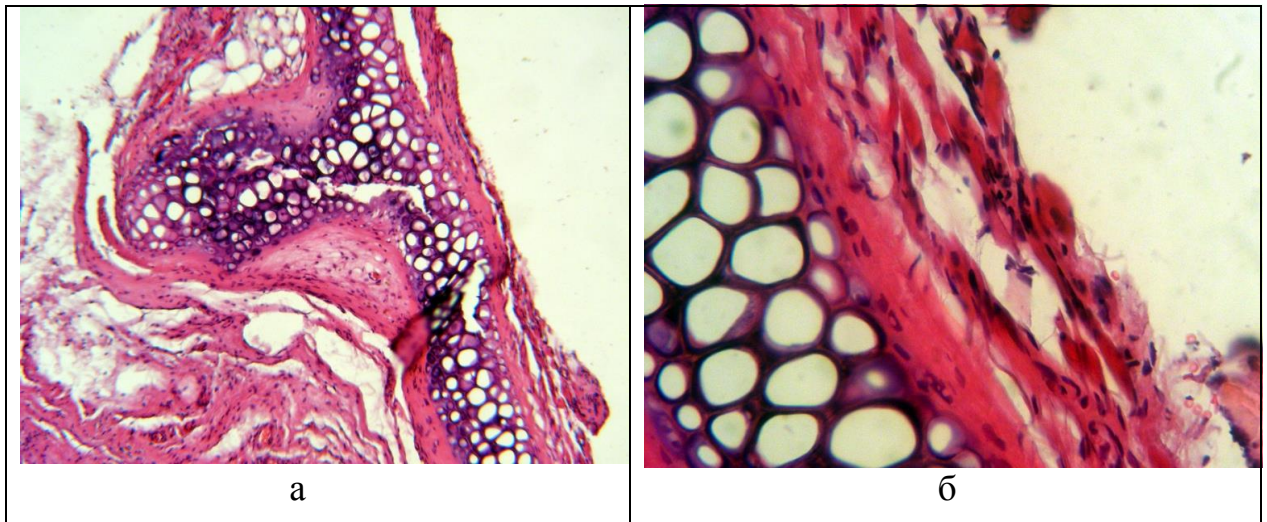


Рис. 4.66 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска гематоксилин-эозин): (а) увеличение x 50: ткани плотно окружают хрящевой трансплантат, сформирована многослойная капсула; (б) увеличение x 400: отмечается плотное прилегание соединительнотканнных волокон к поверхности трансплантата.

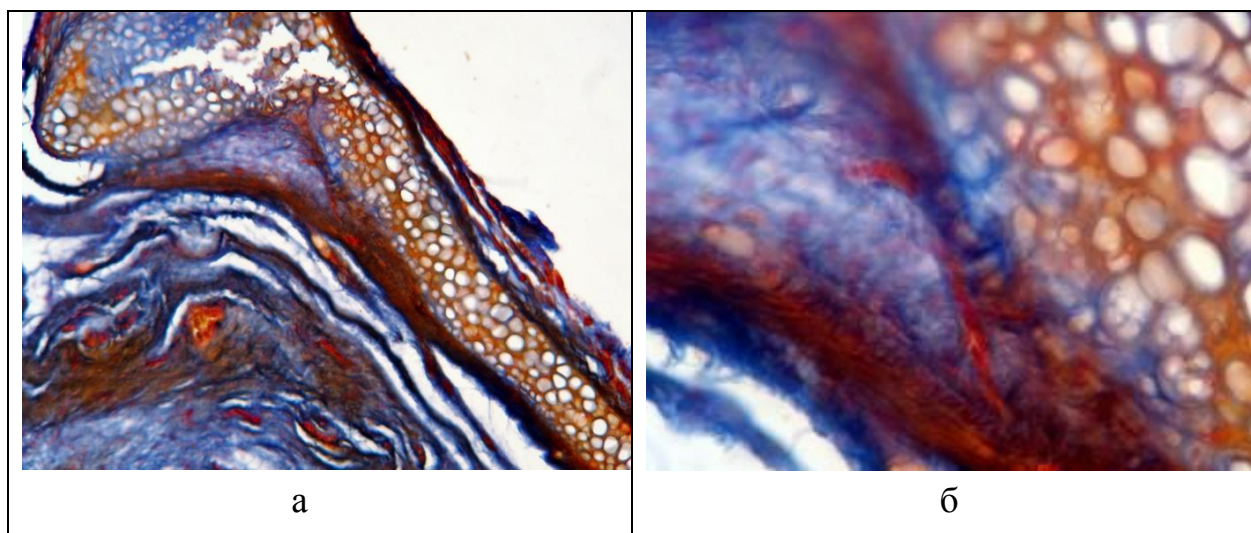


Рис. 4.67 Микропрепарат. Комплекс тканей, окружающих хрящ в комбинации с фибриновым гелем, 90-е сутки (окраска Пикро Маллори): (а) увеличение  $\times 50$ : отчетливо прослеживаются ацидофильные элементы соединительнотканной капсулы, за капсулой прослеживается слоистость тканевых структур, отмечается плотное прилегание капсулы к поверхности трансплантата; (б) увеличение  $\times 400$ : соединительная ткань имеет плотную структуру.

Суммируя результаты экспериментов *in vivo*, направленных на реализацию задач и сравнения эффективности применения различных современных имплантатов, как в изолированном виде, так и в их сочетании с фибриновым гелем, даже несмотря на относительно небольшое количество экспериментов в группах, можно прийти к следующим заключениям.

При оценке макроскопической картины, во всех группах животных отмечено более стабильное положение имплантируемого материала в комбинации с фибриновым гелем. Резорбцию наблюдали только в группе с имплантацией костного материала в обеих подгруппах.

При гистологической оценке состояния имплантатов и реакции окружающих тканей были выявлены:

- низкая степень интеграции к окружающим тканям силикона в обеих подгруппах, при минимальной воспалительной реакции окружающих тканей;
- умеренная воспалительная реакция окружающих тканей при имплантации пористого полиэтилена, менее выраженная в комбинации с фибриновым

гелем;

- высокая степень интеграции к окружающим тканям пористого полиэтилена;
- потеря структурности обоих вариантов костного трансплантата на ранних сроках, что связано с частичной резорбцией костного материала;
- сохранение структурности и отсутствие миграции хрящевого трансплантата более выражено в комбинации с фибриновым гелем.

Таким образом, фибриновый матрикс влияет на характеристики аутооттрансплантата в динамике. Репаративные процессы в восстанавливаемых тканях не отличаются от физиологических. Показано преимущество имплантатов/трансплантатов, содержащих тромбоциты плазмы, перед нативными материалами, вне зависимости от типа применяемого имплантата/трансплантата (итоговые результаты экспериментов *in vivo* представлены в табл. 4.14).

Таблица 4.14

**Результаты экспериментов в сроки 14 суток, 30 суток, 90 суток после имплантации/трансплантации материалов**

Признак	МАТЕРИАЛ							
	Силикон	Силикон + ОТП	Пористый полиэтилен	Пористый полиэтилен + ОТП	Кость	Кость + ОТП	Хрящ	Хрящ + ОТП
<b>14 суток после имплантации</b>								
Смещение имплантата	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	3/3	1/3	0/3
Стабильность положения имплантата	0/3	0/3	2/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3
Признаки отторжения, резорбции	1/3	1/3	2/3	2/3	1/3	1/3	0/3	0/3
<b>30 суток после имплантации</b>								
Смещение имплантата	3/3	3/3	1/3	1/3	1/3	1/3	2/3	0/3
Стабильность положения имплантата	2/3	3/3	2/3	2/3	3/3	1/3	3/3	3/3
Признаки отторжения, резорбции	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3
<b>90 суток после имплантации</b>								
Смещение имплантата	3/3	2/3	1/3	0/3	1/3	2/3	2/3	1/3
Стабильность положения имплантата	3/3	3/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	2/3
Признаки отторжения, резорбции	0/3	0/3	1/3	0/3	3/3	1/3	0/3	1/3

Примечание: ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма. В числителе указано количество особей, у которых выявлен признак, в знаменателе – суммарное количество особей в подгруппе. При отсутствии возможности определить состояние признака, результат трактуется как наличие осложнения.



## **ГЛАВА V. Хирургическое лечение больных с деформацией наружного носа и его перегородки**

Для большинства оперативных вмешательств у пациентов со сформированной деформацией наружного носа и его перегородки использованы две основные методики: «закрытый» и «открытый» метод хирургического доступа к костно-хрящевому каркасу. Для лучшей визуализации, от момента диссекции до ушивания раны, при закрытом методе использовали эндовидеохирургическую поддержку (ригидные эндоскопы диаметром 4 мм длиной 5-15 см). Ограниченность использования «закрытого» метода обусловлена сложностью фиксации имплантатов и трансплантатов. При реконструктивных вмешательствах отдавали предпочтение «открытой» методике, так как она позволяет обеспечить детальное анатомическое препарирование составных структур носа и последующее правильное анатомо-физиологическое их восстановление.

Методика проведения реконструкции носа включала в себя следующие этапы:

1. гидропрепаровка и инфильтрационная анестезия;
2. реконструкция перегородки носа;
3. методики получения аутооттрансплантатов;
4. методика хирургического вмешательства с использованием аутологичного фибринового матрикса;
5. диссекция мягкотканного лоскута;
6. вмешательство на спинке носа;
7. вмешательство на кончике носа;
8. закрытие раны;
9. иммобилизация.

Далее подробно рассмотрен каждый из этапов.

### **5.1. Гидропрепаровка и инфильтрационная анестезия**

Гидропрепаровку 0,9% раствором NaCl выполняли у 11 (9%) пациентов I группы и 5 (17%) пациентам III группы, что было связано с наличием аллергической реакции в анамнезе, различной степени выраженности, на применение местных анестетиков. У остальных пациентов использовали местный анестетик в виде 0,5% раствора лидокаина с адреналином 1:200000, который вводили 2-мл шприцом подкожно и подслизисто в направлениях мобилизации тканей и остеотомии, не менее чем за 5 минут до выполнения разрезов.

### **5.2. Реконструкция перегородки носа**

Традиционная реконструкция перегородки носа была выполнена по известным методикам 111 (48%) больным. В условиях общей анестезии, выполняли разрез в преддверии носа слева по краю четырехугольного хряща. Мукоперихондрий отсепаровывали распатором от деформированных частей хряща и кости перегородки носа с обеих сторон. Искривленные части хряща и кости перегородки носа фрагментарно удаляли. Долотом сбивали костные гребни на всем протяжении. Деформированные участки костных структур удаляли. При «мягком» кончике носа, с целью создания дополнительной опоры и предотвращения спадения наружного клапана носа, сохраненный ровный фрагмент хряща (если таковой имелся), реимплантировали между листками мукоперихондрия в передненижнем отделе перегородки носа и фиксировали «П»-образными швами к колумелле. Линию разреза ушивали отдельными узловыми швами. Операцию заканчивали традиционной передней тампонадой полости носа.

### **5.3. Методики получения костных и аутохрящевых трансплантатов для реконструктивной хирургии носа**

Для проведения функциональной хирургии носа практически всегда требуется использование имплантатов или трансплантатов. При выполнении

хирургических вмешательств одним из традиционных способов у пациентов II и III групп, практически всегда наблюдали явный дефицит костных и хрящевых фрагментов для восстановления костно-хрящевого каркаса носа. Мелкие костные и хрящевые фрагменты зачастую бывают утеряны или непригодны вследствие тяжелых травм, предшествующих хирургическим вмешательствам, выполненным по основному заболеванию. Для восстановления опорных структур носа и перегородки носа использовали как синтетические, так и аутоматериалы.

Следует более подробно остановиться на методиках получения костных и хрящевых ауто трансплантатов. Использование аутоматериалов из хрящевой и костной ткани началось еще в начале XX века. Из соображений морбидности и атравматичности, от некоторых донорских участков было решено отказаться (например, кости верхних конечностей). Некоторые аутоматериалы не удовлетворяли по своим характеристикам ввиду чрезмерной и неконтролируемой резорбции. Так, пористая костная ткань гребня подвздошной кости, которая хорошо зарекомендовала себя при пластике включенных костных дефектов, зачастую подвергается значительной резорбции, когда ее используют для восстановления контура костных структур. В итоге, с накоплением опыта, большинство специалистов пришли к заключению, что в целях восстановления контурности и опорности костного скелета носа, ауто трансплантаты рационально забирать в четырех донорских зонах: реберный хрящ и костная часть ребра; бугристая большеберцовой кости; кости свода черепа; ушной хрящ.

Реберный хрящ представляет собой плотный гиалиновый хрящ, который является продолжением костной части ребра и соединяет последнюю с грудиной. Хрящи VIII-X ребер соединяются между собой, образуя реберную дугу. Получение реберного хряща, на наш взгляд, целесообразно проводить с правой стороны, в области VII-VIII ребер, где изгиб реберной дуги выражен незначительно, а зона вмешательства находится вдали от «опасных зон». Разрез производили по верхнему краю

ребра, для предупреждения травмы реберного сосудисто-нервного пучка. У женщин, для «камуфлирования» послеоперационного рубца, разрез, проводили в инфрамаммарной складке. Кожу рассекали острым путем, выполняли гемостаз. Подкожно-жировую клетчатку разводили электрокоагулятором или ножницами. Волокна большой грудной мышцы, зачастую, удается развести без их рассечения; ниже них располагаются волокна прямой мышцы, выраженные в большей или меньшей степени. Под тонким листком фасции определяли проекцию хрящевой и костной частей ребра. По цвету костная часть значительно темнее хрящевой, эти структуры также существенно отличаются по плотности. Рассечение надхрящницы выполняли в форме буквы «Н». Никогда не забирали реберный хрящ на полную ширину, так как в противном случае развивается стойкий болевой синдром; также оставление части хряща уменьшает общую травматичность вмешательства. Особенно аккуратно нужно выполнять манипуляции при отделении надхрящницы с внутренней стороны ребра, так как там она вплотную прилегает к париетальной плевре. При появлении перфорации париетальной плевры показано, до отключения аппарата ИВЛ, выполнить дренирование плевральной полости, что позволяет избежать пневмоторакса. Зачастую удается взять хрящевой трансплантат длиной около 5-6 см и шириной 1 см. Реберный хрящевой аутооттрансплантат является плотным и устойчивым к резорбции, однако он непластичен. Даже когда удается придать ему нужную форму, со временем, отмечается его полное или частичное возвращение к начальной форме, что связано с эффектом памяти. В ряде работ была показана высокая эффективность применения измельченного реберного хряща в качестве материала для опорно-контурной пластики (Лимберг А.А. , 1974). Однако у 5 (6.7%) пациентов, вошедших в анализируемую группу, при использовании цельного участка реберного хряща для коррекции ринолордоза в послеоперационном периоде отмечена вторичная деформация, что требовало проведения корректирующих оперативных вмешательств. Рану, после забора аутооттрансплантата, ушивали

послойно с оставлением дренажа; преимущественно использовали аспирационные дренажи, которые играют роль также в предотвращении гемо- и гидроторакса.

Получение костной части ребра в качестве трансплантата мало отличается по техническим особенностям от взятия хрящевой части. Обычно используют полнослойный костный трансплантат, требующий взятия на всю ширину ребра, что является достаточно травматичным вмешательством; поэтому в послеоперационном периоде наблюдали выраженный болевой синдром, а также ограничение свободы движений пациента в грудном отделе. Для выделения костного фрагмента использовали реципрокные и осциллирующие пилы. Пилу Джильи использовали крайне редко из-за высокого риска травмы париетальной плевры. Следует отметить, что надкостница достаточно трудно отделяется от костной части ребра вследствие плотного ее сращения с костной тканью, особенно у лиц пожилого возраста. Применение костной части ребра использовали редко, только в 2 (0,9%) клинических наблюдениях, для формирования носолобного угла у пациентов со значительной травматической деформацией этой зоны лица.

Кости свода черепа, по ряду параметров, являются оптимальным материалом для замещения костных дефектов ввиду их прочностных характеристик и возможности забора материала в достаточном объеме. По данным литературы, они в наименьшей степени подвергаются резорбции в реципиентной зоне за счет высокой концентрации альфа- и бета-инсулиноподобных факторов роста в костном веществе. Нами не отмечено существенных осложнений при таком типе выбора материала для имплантации. Для взятия костного фрагмента разрез выполняли вдоль ветвей височной артерии. Рассекали кожу. Следует отметить необходимость выполнения тщательного гемостаза для хорошего обзора операционного поля. Хорошим подспорьем служат гемостатические клипсы. Далее рассекали сухожильный шлем и надкостницу. Скелетировали донорский

участок. Целью операции является взятие расщепленного костного трансплантата с затылочных бугров. Для этого производили пропил кости до губчатого слоя по шаблону шаровидным бором со стоппером. Затем, с помощью ультразвукового инструмента или остеотома, проводили взятие наружной кортикальной пластинки с оставлением достаточного слоя мозгового вещества и внутренней кортикальной пластинки, которые затем позволяют обеспечить полную регенерацию костного массива в данной области. Костные ауто трансплантаты со свода черепа, по данным зарубежных и отечественных авторов, наиболее хорошо зарекомендовали себя в хирургии, в частности, при лечении травм и посттравматических деформаций средней зоны лица и носа.

Наибольшее распространение в реконструктивной хирургии носа в качестве пластического аутоматериала, кроме хряща перегородки носа, получил ушной хрящ. Эластический по структуре, он может быть использован для опорно-контурной пластики незначительных деформаций носа. Получение ауто трансплантата не представляет трудностей и доступно практически каждому специалисту-хирургу.

Однако, следует обратить внимание на следующий существенный момент. Во всех случаях выполнения традиционных операций на перегородке носа остается значимый по площади дефект хрящевой или костной ткани между листками мукоперихондрия после резекции, ввиду их деформации. Это обстоятельство было определено большинством специалистов как ведущая причина осложнений и отрицательных явлений после рутинных корригирующих операций на перегородке носа. С целью нивелировать влияние этих причин на развитие послеоперационных осложнений, использована оригинальная методика с применением приготовленного в ходе операции аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего микрографты хрящевой ткани пациента, полученной из перегородки носа. Проведенные морфологические и экспериментальные исследования свойств фрагментов хрящевой ткани, находящихся в

фибриновом матриксе, и полученные при этом результаты, позволили начать разработку метода реконструкции перегородки носа с применением аутологичного тканевого фибринового матрикса. Коррекция перегородки носа с использованием разработанной оригинальной методики выполнена 122 (52%) больным.

#### **5.4. Методика хирургического вмешательства с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса**

Протокол приготовления фибринового матрикса состоял из нескольких этапов: первый - это получение периферической венозной крови и добавление к ней раствора цитрата натрия в качестве антикоагулянта; второй этап – получение обогащенной тромбоцитами плазмы методом однократного центрифугирования; третий – активация дегрануляции тромбоцитов плазмы и добавление тканевых аутографтов (аутохряща) в плазму по разработанной оригинальной методике; четвертый – дегидратация фибринового геля.

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы использовали раствор цитрата натрия (пробирки 10 мл Sarstedt Monovette (Sarstedt, Германия) с закрытой вакуумной системой, с содержанием цитрата натрия 3,8%).

Венепункцию производили непосредственно в операционной при помощи катетера Vasofix (BBraun, Германия). Диаметр катетера варьировал от 22 G (0,9 мм) до 18 G (1,3 мм), в зависимости от индивидуальных особенностей строения периферической венозной сети. Для соединения вакуумных пробирок с катетером использовали переходник Multi-adapter (Sastedt, Германия).

Для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы использовали стандартную лабораторную центрифугу Heraeus Labofuge 300 (HERAEUS KULZER, Германия) с раскачивающимся ротором и максимальным радиусом ротора 14 см, которая находилась непосредственно в операционной. Режим центрифугирования – 13 мин. со скоростью 2000 об./мин.

Для разделения полученных фракций центрифугата использовали иглы Sterican (BBRAUN, Германия) – 120 мм диаметром 0,8 мм). Плазму из пробирок набирали в шприц (в среднем, из 8 пробирок набирали 16 - 22 мл плазмы). Все технологии получения обогащенной тромбоцитами плазмы связаны с удалением эритроцитов из центрифугата: таким образом, полностью исключается цитотоксическое действие продуктов распада эритроцитов. Эритроцитарный слой в дальнейшем не использовали.



Рис. 5.1. Разделенные после центрифугирования пробирок компоненты крови – плазма (верхний слой), лейкоцитарно-тромбоцитарный слой (средний слой) и «эритроцитарный осадок» (нижний слой).

Для активации обогащенной тромбоцитами плазмы использовали 10% раствор кальция хлорида в количестве 0,2 мл на 1 мл плазмы.

По ходу операции, фрагментарно извлекали деформированные части четырехугольного хряща (рис. 5.2). Необходимо отметить, что размеры и форма полученного хряща, а также его фрагментов, не оказывают никакого существенного влияния на возможность приготовления аутологичного тканевого фибринового матрикса, в связи со спецификой разработанной методики. В частности, возможно ограничение зоны удаления исключительно деформированными участками хрящей, с сохранением ровной его части. Извлеченные фрагменты хряща тщательно гомогенизировали. Для этого могут быть использованы как специальные



приспособления для фрагментации - «мельницы», так и подходящий медицинский инструментарий, например, иглодержатель, кусачки. Для получения хрящевых микрографтов, в большинстве случаев, использовали костную мельницу (YDM, Япония), позволяющую получать размер фрагментов графтов от 0,1 мм до 1,0 мм.

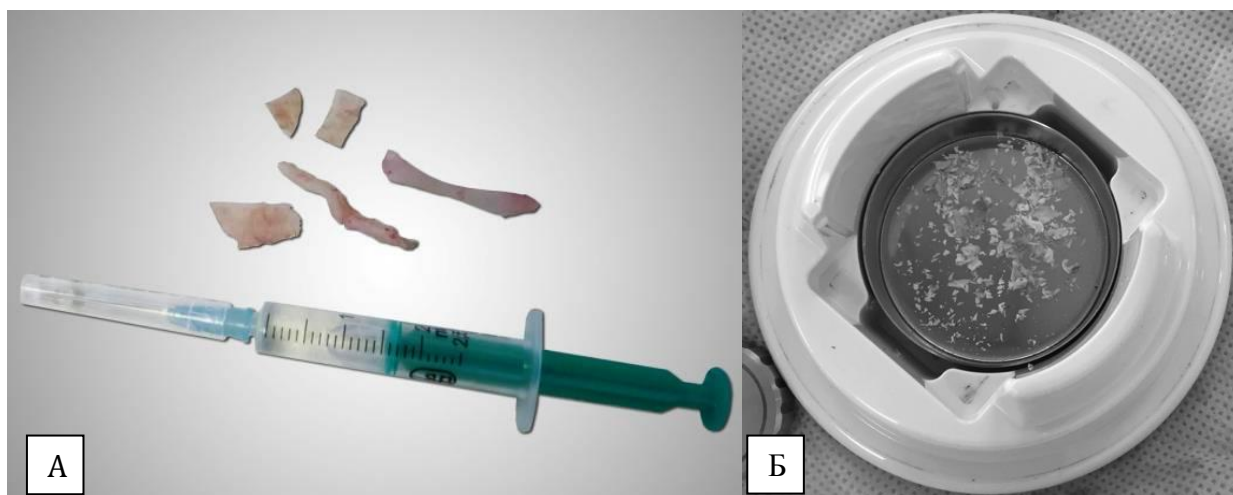


Рис. 5.2. А - фрагменты удаленного хряща перегородки носа; Б - измельченные фрагменты хряща.

После формирования тканевых микрографтов хряща, их смешивали с обогащенной тромбоцитами плазмой в емкости с ровной поверхностью (рис. 5.2). Следует отметить, что количество полученного аутологичного тканевого фибринового матрикса напрямую зависит от количества основных его компонентов - чем больше будет добавлено хрящевых фрагментов, тем больший по площади аутологичный тканевой фибриновый матрикс ожидается получить.

Для инициации процесса полимеризации, в емкость добавляли катализатор - 10%  $\text{CaCl}_2$  (из расчета 0,2 мл раствора на 1 мл плазмы), что приводило к активации каскада свертывания с образованием фибрина из фибриногена, а также к активации и последующей дегрануляции тромбоцитов. Тромбоциты оказываются захваченными фибриновой сетью, высвобождают свое содержимое, стабилизируют сверток благодаря фибрину, коллагену и клейким гликопротеинам. Формирующаяся фибриновая матрица представлена естественным фибриновым свертком, который способствует

нормальной клеточной инфильтрации моноцитами, фибробластами и другими клетками, играющими важную роль в процессе заживления ран. Во время дегрануляции, тромбоциты высвобождают большое количество веществ, обеспечивающих первичный гемостаз. К таким веществам относятся: серотонин, катехоламины, фибриноген, фибронектин, фактор V, фактор VIII (фон Виллебранда), тромбоксан A2, кальций.

Такое же или даже более важное значение имеют высвобождаемые тромбоцитами факторы роста, которые улучшают процессы заживления ран посредством аутокринного и паракринного механизмов.

Моделирование фибринового матрикса выполняли непосредственно в операционной, при этом, в зависимости от целей, фрагменты хряща группировали по центру или по периферии - для придания желаемой формы будущему имплантату (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Этап группирования хрящевых микрографтов в аутоплазме.

Эмпирически выбрана форма овала. Сформировавшиеся через некоторое время тромбоцитарно-фибриновые свертки перемещали к центру на сгруппированные размельченные фрагменты хряща. В результате, через 12-15 мин. получали оформленный аутологичный гелевый тканевой фибриновый матрикс - аутотрансплантат. Временной интервал, рассчитанный в ходе экспериментального исследования, предполагает максимальные плотностные характеристики свертка.

Дегидратацию проводили в стандартных стерильных чашках Петри,

путем уплотнения (дегидратации) стерильной марлевой салфеткой, в результате чего получали прочную эластичную однородную конструкцию, по площади в несколько раз превышающую изначальные хрящевые фрагменты (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Сформированный аутологичный тканевой фибриновый матрикс

Измельченные хрящевые фрагменты надежно спаяны между собой нитями фибрин-полимера, что обуславливает особую прочность и эластичность. Они с легкостью выдерживают на себе вес до 50-70 г, не изменяя своей структуры и целостности (рис 5.5).



Рис. 5.5. Сформированный аутотрансплантат с легкостью выдерживает вес ножниц.

Можно придать аутотрансплантату желаемую форму и дополнительно уплотнить - для фиксации заданных изменений. Перед имплантацией между листками мукоперихондрия из аутотрансплантата можно, при желании, выкроить лоскут соответствующего размера, либо его укладывают целиком (рис. 5.6).



Рис. 5.6. Вид аутологичного тканевого фибринового матрикса.

Схематично, процесс пластики перегородки носа можно изобразить следующим образом (рис. 5.7).

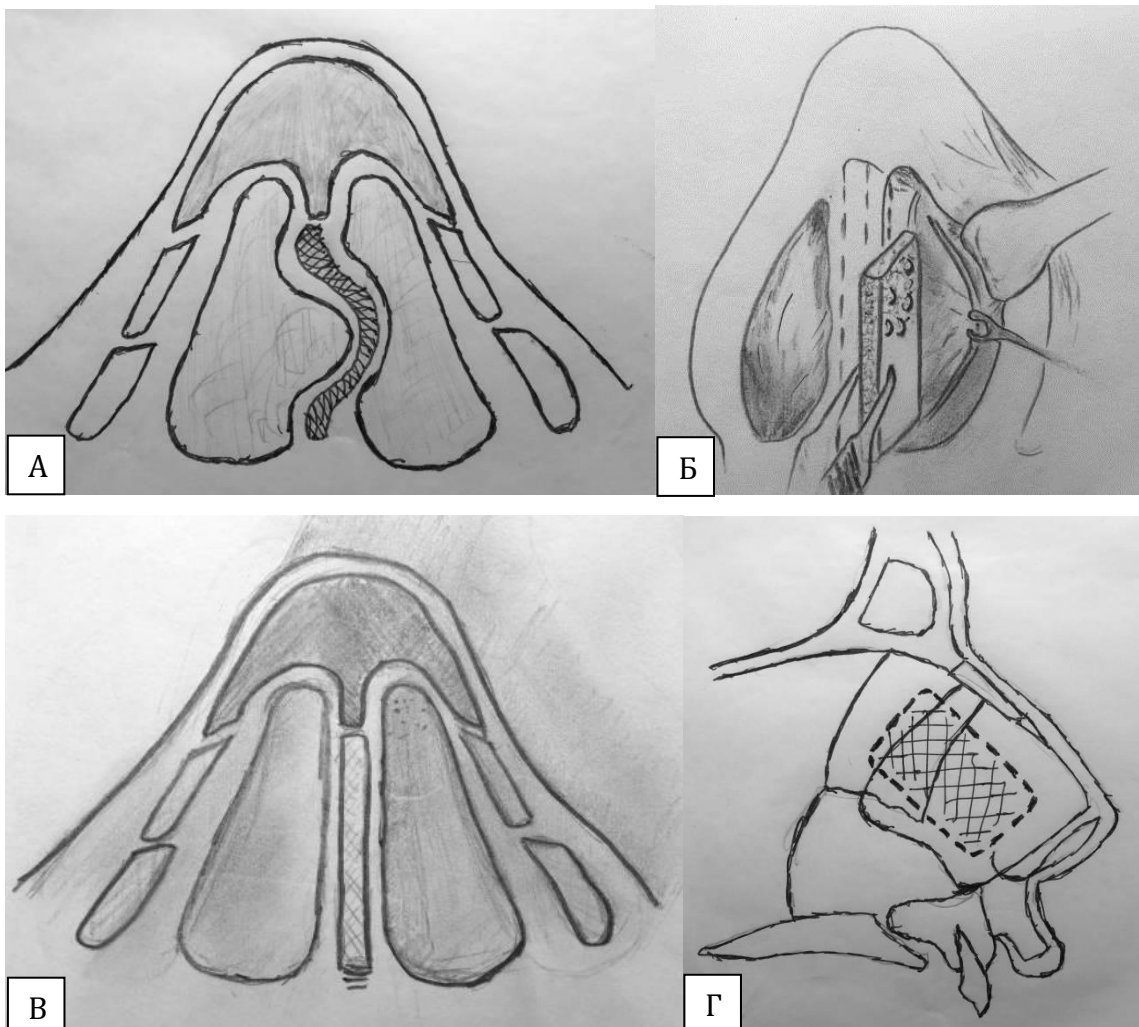


Рис. 5.7. Схема имплантации аутологичного тканевого фибринового матрикса (А – деформация перегородки носа; Б – имплантация аутологичного тканевого фибринового матрикса; В – вид перегородки после имплантации, анфас; Г – вид перегородки после имплантации, профиль).

Полученный аутологичный тканевой фибриновый матрикс может быть использован для коррекции деформаций в области кончика и спинки носа.

При необходимости, проводили коррекцию нижних носовых раковин. Операцию завершали традиционной передней тампонадой обеих половин носа.

### **5.5. Диссекция мягкотканного лоскута**

При вмешательстве «открытым» методом, выполняли W-образный разрез в самой узкой части колумеллы, который продолжали по ее краю с двух сторон на расстоянии не менее чем 1,5-2 мм от наружного края, с последующим переходом параллельно каудальному краю медиальной ножки и внутренней поверхности купола. Навстречу этому разрезу, выполняли подхрящевые разрезы, справа и слева, которые соединяли с краевым разрезом на уровне куполов. Особое внимание уделяли избыткам слизистой в преддверии носа. При необходимости, иссекали слизистую в области внутреннего клапана, что обеспечивало правильное анатомическое восстановление преддверия носа. Следующим этапом, тупоконечными ножницами выполняли отделение кожного чехла, особенно тщательно - в плоскости надхрящницы и подмышечно-апоневротическим слое, так как это позволяет избежать нарушения микроциркуляции. При правильно выполненной диссекции, в области крыльных хрящей остается минимальное количество мягкотканых компонентов. Следующим этапом, продолжали мобилизацию кожного лоскута, обнажая концевой отдел спинки носа и верхние латеральные хрящи. На уровне костной пирамиды диссекцию продолжали поднадкостнично, используя костный raspator, до уровня корня носа.

### **5.6. Методика хирургического вмешательства на спинке носа**

При сколиотических изменениях, 38 (16%) пациентам выполнено сглаживание костных неровностей спинки носа с помощью рашпиля. Затем,

выполняли остеотомию наиболее деформированного костного фрагмента противоположной стороны, с последующей классической остеотомией костных фрагментов носа и их латерализацией и/или медиализацией в правильное анатомо-физиологическое положение. Применяют несколько вариантов проведения остеотомии: медиальная, латеральная, поперечная или комбинированная остеотомия, которые могут быть выполнены через наружный или внутренний доступ с использованием носовых долот или острого двухмиллиметрового остеотома. В итоге, при риносколиозе, основными компонентами хирургического вмешательства являются срединная остеотомия и разделение фибрознодеформированных структур пирамиды носа.

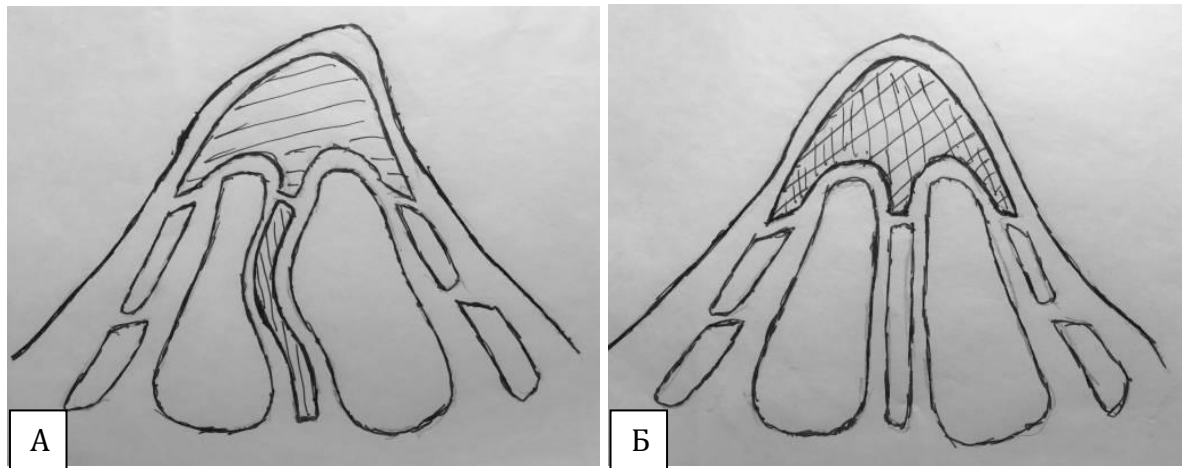


Рис. 5.8. Схема реконструкции носа при риносколиозе (ринокифозе): А – до вмешательства; Б – после реконструкции

При ринокифозе, у 52 (22%) пациентов первоначально устраняли «горбинку» костной части спинки носа. В каждом конкретном случае степень уменьшения «горбинки» определяли индивидуально. Для устранения образовавшейся «открытой крыши», проводили боковую остеотомию и шлифовывали неровные остеотомированные края. Невыполнение этого условия может привести к последующему формированию послеоперационной (вторичной) деформации. Резекцию костно-хрящевой «горбинки» производили поэтапно. Для минимизации травмы слизистой, которая может привести к стенозу внутреннего носового клапана, отделяли

хрящевую часть внутренних структур носа от костной пирамиды путем отслойки мукоперихондрия до дорсальной части перегородки, снизу вверх. Резекцию хрящевого участка «горбинки» выполняли, используя скальпель № 15, не травмируя слизистую.

Учитывая анатомию хрящевого отдела перегородки, включающего три компонента: перегородка в центре и два поперечных сегмента верхних латеральных хрящей по бокам, используя остроконечные ножницы и распатор, разделяли хрящевую часть перегородки и латеральных хрящей. Дорсальную часть хрящевой перегородки резецировали под визуальным контролем, используя лезвия скальпеля № 15.

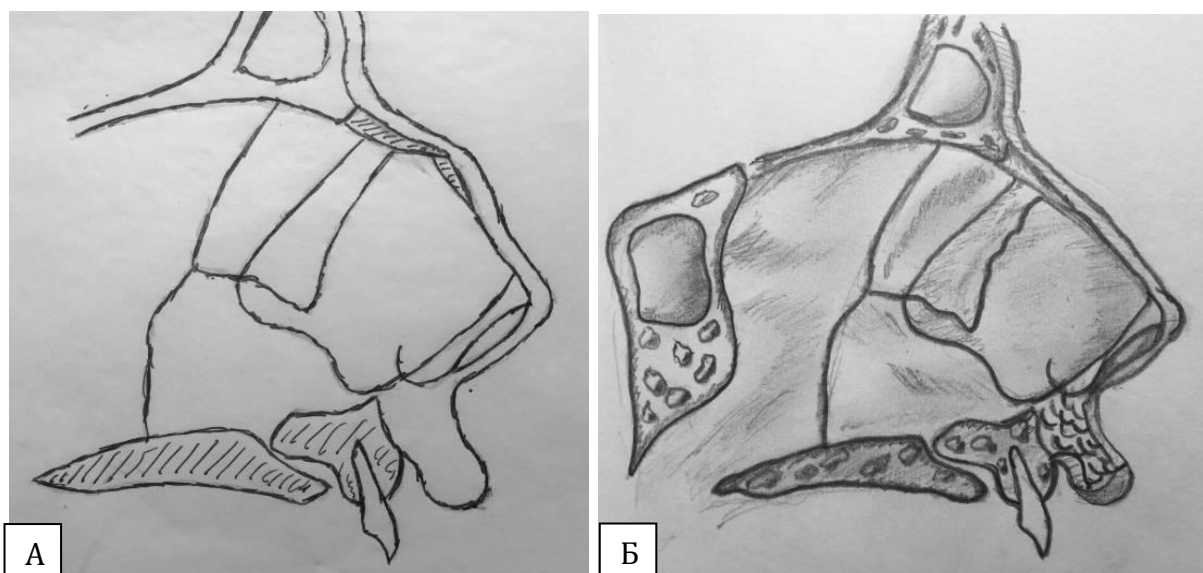


Рис. 5.9. Схема реконструкции носа при ринокифозе: А – до вмешательства; Б – после реконструкции

При сочетанных деформациях (кифосколиоз), у 39 (17%) пациентов первоначально выполняли хирургические этапы, аналогичные таковым при устранении риносколиоза. Поскольку выполнить остеотомию костной части горбинки после проведенной срединной и боковой остеотомии представляется затруднительным, поэтому использовали силовой инструментарий – реципрокные пилы.

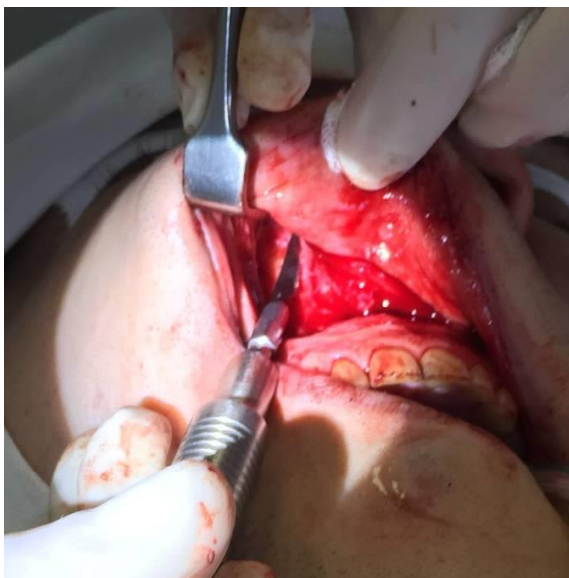


Рис. 5.10. Интраоперационное фото. Остеотомия лобных отростков верхней челюсти.

После проведенной остеотомии в области костной части спинки носа и резекции дорсального отдела перегородки, формировали опорную конструкцию каркаса носа. Обязательным условием, на наш взгляд, является сохранение естественной ширины в области перехода костно-хрящевого отдела спинки носа. Мы достигали этого, используя аутохрящевые трансплантаты перегородки носа, которые помещали вдоль четырехугольного хряща с обеих сторон и фиксировали П-образными узловыми швами. Эта методика применена у 47 (20%) пациентов. Данная методика известна в хирургии как «укрепление спинки носа с использованием сэндвич-техники». При значительной травматической деформации или дефиците аутохрящевой ткани, возможность использования сэндвич-техники ограничена. В таких ситуациях, у 11 (5%) человек использовали аутохрящевые трансплантаты из ушной раковины. Однако, дополнительные вмешательства пациенты воспринимают «болезненно», в связи с чем предложена оригинальная методика использования в качестве опорно-удерживающих трансплантатов спинки носа аутологичного тканевого фибринового матрикса, которая применена у 65 (28%) пациентов.

Применение трансплантатов между резецированными участками



верхних боковых хрящей и четырехугольным хрящом перегородки позволяет предотвратить такое осложнение, как спадение внутреннего носового клапана. Полученный аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещали между листками мукоперихондрия справа и слева от перегородочного хряща - для создания необходимой толщины в области костно-хрящевого отдела спинки носа - и фиксировали П-образными нерезорбируемыми швами. Важно, что толщину получаемой матрицы можно задавать, исходя из потребностей восстановления недостающего объема мягких тканей.

Анализ осложнений после проведенных оперативных вмешательств, сопровождающихся остеотомией костей носа при ринокифозе, сколиотических изменениях, а также их сочетании, показывает, что наиболее частой причиной повторных обращений пациентов являются неровности спинки носа, возникающие в результате остеотомии, несмотря на выравнивание рашпилем острых костных краев. Данное осложнение, как правило, связано с очень тонкой кожей, покрывающей спинку носа в области костно-хрящевого перехода. Это обстоятельство побудило к разработке и применению методики коррекции неровностей спинки носа при остеотомии. Суть методики заключается в следующем. Полученный ранее (в ходе проведения пластики перегородки носа) аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещали поднадкостнично, покрывая кости носа и часть хрящевой спинки носа. Толщина аутологичного тканевого фибринового матрикса может варьировать в пределах от 0,5 до 2 мм. Матрикс фиксировали к надкостнице отдельными узловыми резорбируемыми швами. Зачастую, после проведения остеотомии и обработки рашпилем костей носа, надкостница оказывалась повреждена; в таких случаях, матрикс имплантировали подкожно, покрывая неровности (рис. 5.11).

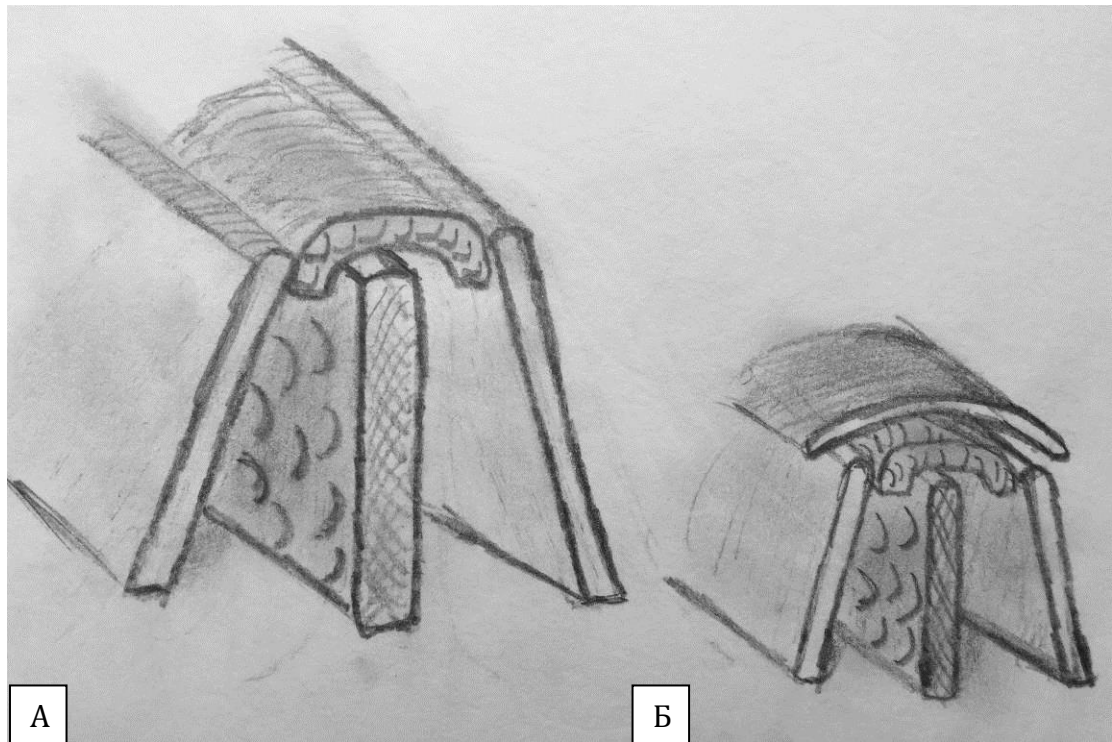


Рис. 5.11. Применение аутологичного тканевого фибринового матрикса для создания необходимой толщины (А) и нивелирования неровностей спинки носа (Б).

Остеотомию при ринолордозе выполняли только при сочетании деформаций – ринолордоз и сколиотические изменения у 21 (9%), а также при деформациях назо-орбито-этмоидального комплекса у 12 (5%). Сложности проведения остеотомии при сочетанных деформациях заключаются во вторичном, еще более выраженном, смещении костного отдела пирамиды книзу и кнутри после фрагментации костных структур, что может вызвать усиление деформации. При деформациях назо-орбито-этмоидального комплекса, проводили жесткую фиксацию костных фрагментов, используя титановые минипластины к глабеллярной части лобной кости, а также к лобному отростку верхней челюсти. В некоторых случаях, для проведения дополнительной фиксации использовали вспомогательные хирургические доступы: коронарный, внутриротовой, глабеллярный.

Операции при ринолордозе являются наиболее сложными, с точки зрения подбора имплантационного материала для восстановления контуров

спинки носа. С одной стороны, это связано с многообразием материалов, которые могут быть использованы в костно-пластической хирургии. С другой стороны, хорошо известны ограниченные возможности применения конкретного вида материала в конкретных ситуациях. Также известно, что «универсального» имплантационного материала не существует. Однако, основная тенденция современной реконструктивной хирургии – это использование аутологичных тканей.

При устранении врожденных и приобретенных деформаций наружного носа, сопровождающихся ринолордозом, в качестве трансплантатов использовали реберный аутохрящ у 9 (4%) пациентов, а также его костную часть у 2 (0,9%); аутокость, выкроенную из свода черепа - у 3 (1,3%) человек; ушной хрящ - у 10 (4,3%) больных. В качестве синтетических материалов, у 4 (1,7%) пациентов использовали имплантаты спинки носа Medpor (Medpor Surgical Implants), еще у 5 (2,1%) - силикон (ТУ 9398-624-00152164-2010). Необходимо отметить, что суть методики сводится к восполнению недостающего объема костного и (или) хрящевого отделов носа.

Обнажение костно-хрящевой седловидной деформации производили поэтапно, аналогично описанному ранее методу при ринокифозе.

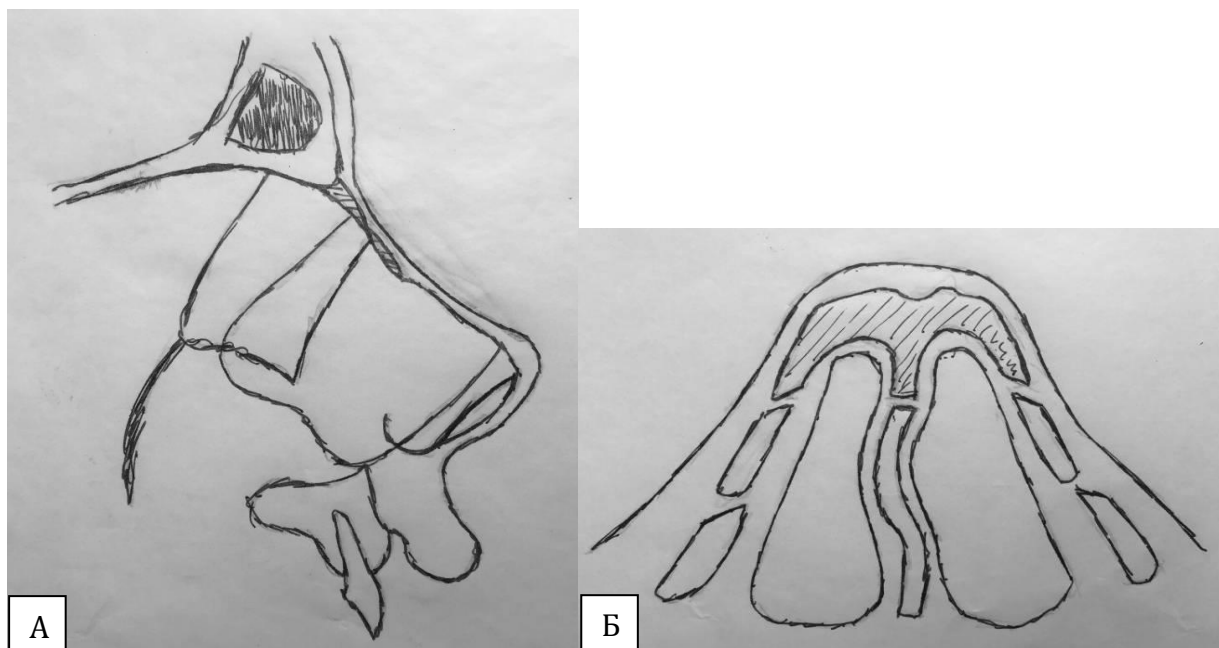
Традиционным вариантом для устранения «седловидной» деформации является реберный аутохрящ. Положительные моменты его использования описаны в многочисленных работах (достаточный объем, легкость моделирования). Однако, есть и отрицательные стороны, такие как непредсказуемость послеоперационной деформации, связанная с изменением формы хряща, дополнительная травма донорской области. Аутохрящевые трансплантаты из ушной раковины могут быть использованы только для восполнения недостающего «объема», т.к. опорная функция у них - слабая. Костные аутооттрансплантаты (свод черепа) контурируются через тонкую кожу спинки носа.

Учитывая многочисленные специфические осложнения, связанные с

применением имплантатов и аутотрансплантатов, традиционно используемых в хирургии, предложена оригинальная методика восполнения недостающего объема, суть которой заключается в применении хрящевого аутологичного тканевого фибринового матрикса, полученного описанным ранее способом, для восполнения недостающего объема мягких тканей который применен у 41 (18%) пациента. При дефиците хрящевых графтов из перегородочного хряща, использовали гомогенизированный аутологичный реберный хрящ.

Смоделированный по форме дефекта аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещали подкожно в область деформации и фиксировали отдельными узловыми резорбируемыми швами – 4/0. У 19 (8%) больных также использовали комбинацию аутологичных костных и хрящевых аутотрансплантатов для создания опоры, которые укрывали аутологичным тканевым фибриновым матриксом (рис. 5.12).

Предложенная методика, на наш взгляд, лишена существенных недостатков, описанных при традиционной хирургии спинки носа (рис. 5.13).



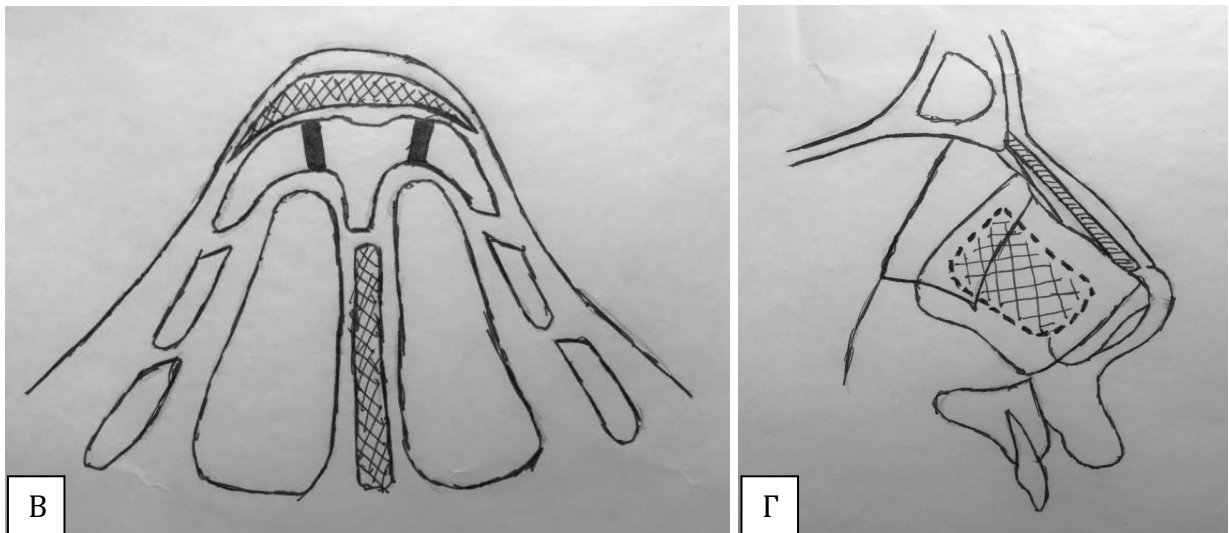


Рис. 5.12 Схема реконструкции носа при ринолордозе с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса. А – до вмешательства (профиль); Б – до вмешательства (анфас); В – после реконструкции (анфас); Г – после реконструкции (профиль).

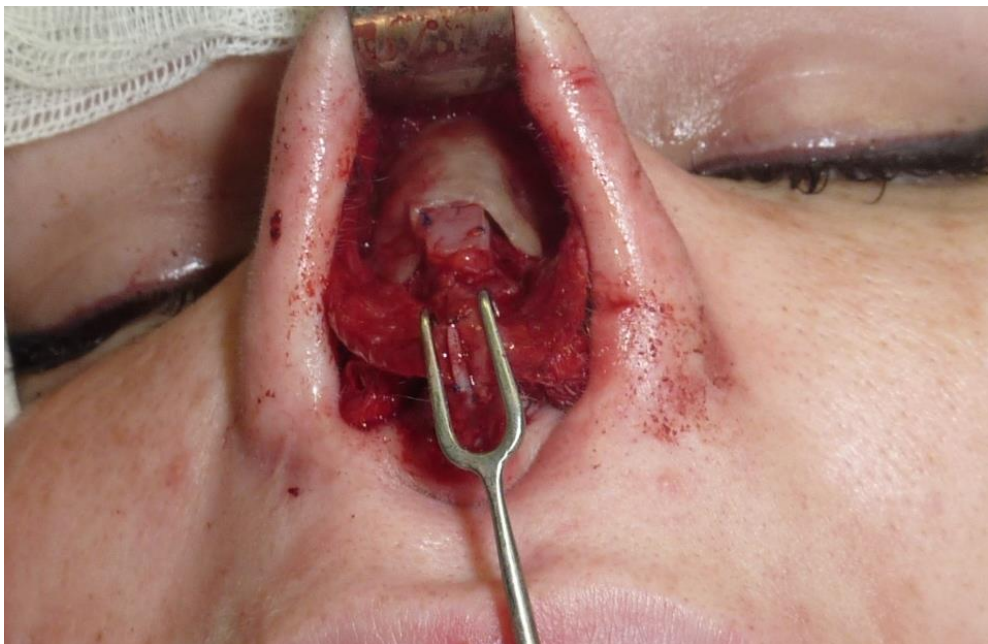


Рис. 5.13 Реконструкция носа при ринолордозе с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса.

### 5.7. Методика хирургического вмешательства на кончике носа

Суть функциональной хирургии кончика носа заключается в предотвращении спадения наружного носового клапана, как наиболее частого осложнения при хирургических вмешательствах. Изменение любой хрящевой структуры кончика носа, а также проксимального отдела его

перегородки меняет проекцию носа, что может негативно сказаться на функции внешнего дыхания. Поэтапное изменение проекции кончика носа основывается на пошаговой модификации широко известных хирургических приемов, начиная с шовных методик и заканчивая применением трансплантатов.

Основной шаг в изменении проекции кончика носа – создание дополнительной опоры колумеллы, в качестве которой традиционно использовали, так называемое, «стропило», полученное из ровной части хряща перегородки носа размерами 15-20 x 5 мм, которое помещали между медиальными ножками нижнего латерального хряща и фиксировали П-образными нерезорбируемыми узловыми швами 6/0. Использование ровного участка перегородочного хряща предпочтительно, так как, при его дефиците, аутологичный тканевой фибриновый матрикс не способен взять на себя опорную функцию, поскольку не обладает должной «жесткостью» и требует применения силиконовых удерживающих сплинтов в послеоперационном периоде в течение 2-3 недель.

Следующий этап - это использование аутографта на кончике носа, который может быть применен с эстетической целью. Традиционно использовали фрагменты перегородочного хряща в качестве графта-накладки. Использование аутологичного тканевого фибринового матрикса в некоторых случаях имеет ряд преимуществ: отсутствие резко выраженных контуров, легкость позиционирования и фиксации в области кончика носа и колумеллы. «Мягкие контуры», полученные при использовании аутологичного тканевого фибринового матрикса, позволяют достигнуть естественных форм кончика носа, чего принципиально добиваются хирурги.

### **5.8. Закрытие раны**

Закрытие раны осуществляли наложением отдельных узловых нерезорбируемых швов. В некоторых случаях, в области преддверия носа по боковым скатам поднадкостнично устанавливали резиновые выпускники на

24 часа с целью профилактики образования гематомы. Необходимо отметить, что использование аутологичного тканевого фибринового матрикса значительно снижало выраженность послеоперационного отека и способствовало скорейшему восстановлению чувствительности и подвижности кожного покрова носа, по сравнению с традиционными методиками.

### **5.9. Иммобилизация**

Одним из важнейших этапов хирургии наружного носа является его иммобилизация. В своей практике мы использовали гипсовые лонгеты, которые изготавливали в операционной, а также стандартные пластиковые и металлические лонгеты, предназначенные для временной фиксации костей носа. Индивидуально изготовленная гипсовая лонгета, с опорой на глабеллярную часть лобной кости, обеспечивает необходимую иммобилизацию в течение одной недели. Она становится несостоятельной после удаления тампонов из общего носового хода и уменьшения послеоперационного отека, что требовало ее коррекции (или повторного наложения) и последующего ношения в течение еще 7 суток. Общее время непрерывной иммобилизации составляло 14 суток. Использование стандартных пластиковых иммобилизирующих лонгет, на наш взгляд, нецелесообразно, ввиду отсутствия достаточной податливости материала, отсутствия возможности последующей коррекции, а также недостаточной иммобилизации по средней линии носа.

## **ГЛАВА VI. Хирургическое лечение больных с перфорацией перегородки носа**

Перфорация перегородки носа - это сквозной дефект в хрящевой либо костной части перегородки носа, с отсутствием участка надхрящницы или надкостницы с каждой стороны. По литературным данным, чаще она происходит в области киссельбахова участка (в передненижнем отделе) перегородки носа и приводит к серьёзным изменениям дыхательной функции носа и значительному ухудшению качества жизни пациента.

Затруднение носового дыхания у пациентов с перфорацией перегородки носа обусловлено нарушением правильности прохождения потока воздуха. Вместо ламинарного, поток воздуха приобретает турбулентный характер, что, в свою очередь, приводит к высушиванию слизистой оболочки в области переднего края перфорации и травмирующему воздействию в области заднего отдела перфорации, вызывая изъязвления и кровоточивость слизистой оболочки. Отсюда следуют и основные симптомы, вынуждающие пациентов обращаться за медицинской помощью: сухость в носу, образование большого количества сухих корок, затруднение носового дыхания, рецидивирующие носовые кровотечения, свист при дыхании. Серьезной проблемой является увеличение размеров перфорации и отсутствие эффекта от консервативного лечения.

Пациенты с перфорацией перегородки носа (кроме небольших перфораций, расположенных в задних ее отделах) нуждаются в хирургическом лечении.

Закрытие перфорации является сложной задачей, стоящей перед хирургом. Несмотря на многочисленные средства и методики, имеющиеся в арсенале врачей, частота рецидивов перфорации перегородки носа остается высокой, особенно, при закрытии дефектов больших размеров.

Некоторое время для закрытия перфорации перегородки носа использовали различные синтетические obturators. Однако, применение такого рода obturators может приводить к возникновению реактивного



воспаления и, зачастую, увеличить уже имеющуюся перфорацию.

Устранение перфорации перегородки носа может быть выполнено одновременно с реконструкцией носа и перегородки носа, а также при saniрующих операциях на околоносовых пазухах (Belmont J.R. , 1985; Пискунов С.З. и соавт., 1993; Вальтер К. , 1996; Пискунов Г.З. , 2003; Пискунов Г.З. , Парахина О.В. , 2004; Губин В.Н. и соавт., 2005; Эзрохин В.М. , Безденежных Д.С. , 2005).

Под нашим наблюдением находились 9 (4%) пациентов с перфорацией перегородки носа в сочетании с деформацией носовых структур.

Все больные были разделены на подгруппы, в зависимости от размеров и местоположения перфорации: у 6 (2,6%) из них перфорации располагались в переднем отделе носовой перегородки; у 1(0,4%) – в заднем; щелевидные перфорации в передненижнем отделе носовой перегородки имели место у 2 (0,9%) больных. Размеры перфораций до 0,5 см в диаметре выявлены у 2 (0,9%) больных; от 0,5 до 1,5 см в диаметре – у 5 (2,1%) пациентов; более 1,5 см в диаметре – у 2 (0,9%) человек (рис. 6.1).

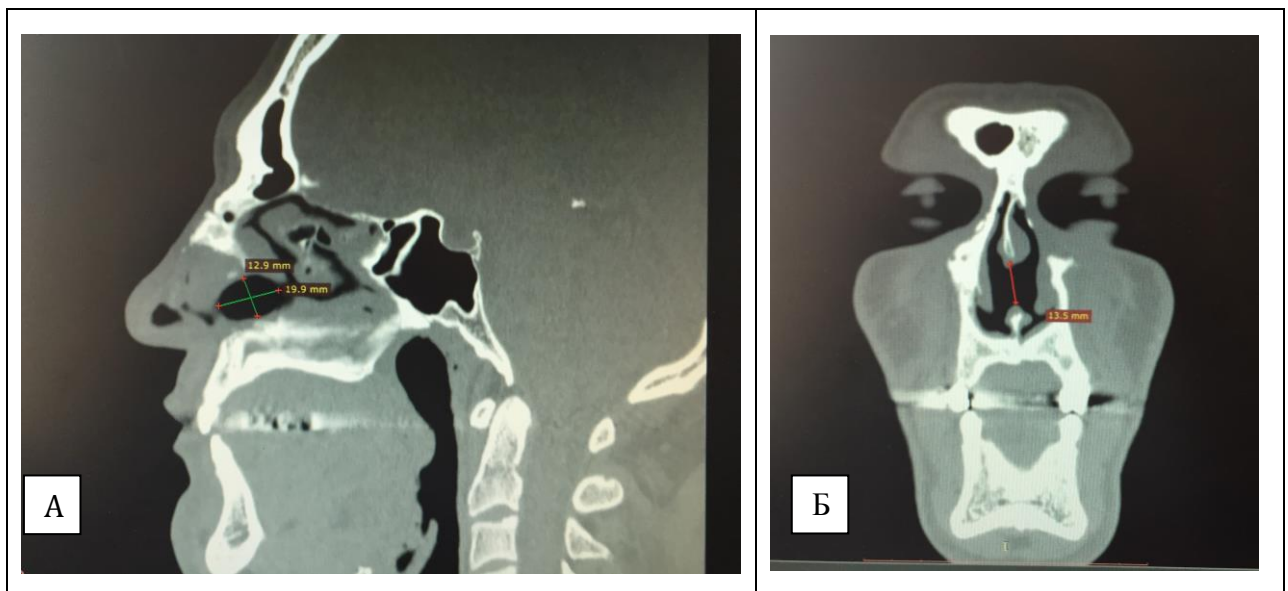


Рис. 6.1. КТ перфорация более 1,5 см в среднем отделе перегородки носа (А - профиль, Б - анфас)

В зависимости от размеров перфорации, для закрытия применяли различные хирургические технологии. При закрытии перфорации перегородки носа предпочтение отдавали одноэтапным способам

реконструкции. Методики реконструктивных вмешательств в области носа и внутриносовых структур описаны в предыдущей главе, в связи с этим более целесообразным представляется подробнее остановиться на методиках устранения перфорации перегородки носа, точнее - на способах формирования лоскутов для закрытия дефектов.

Перфорации перегородки носа размерами до 0,5 см в диаметре ушивали стандартным хирургическим способом: полупроникающий разрез на перегородке носа слева по каудальному краю четырехугольного хряща с последующим отсепаровыванием мукоперихондрия от остатков хряща и кости вокруг перфорации, к своду, дну полости носа и вглубь. Слизистую оболочку рассекали по краю перфорации, освежая её края; дополнительно проводили её мобилизацию, что позволяло наложить швы. При недостаточной степени мобилизации краев мукоперихондрия в области перфорации, выполняли послабляющие разрезы по дну полости носа с двух сторон. Таким образом, получали два лоскута мукоперихондрия с двумя основаниями, что позволяло избежать натяжения швов. На слизистую накладывали отдельные узловые резорбируемые швы – 4/0.

Для закрытия перфораций размерами от 0,5 до 1,5 см использовали перемещенные лоскуты с двух сторон и продленные разрезы по дну полости носа (рис. 6.2).

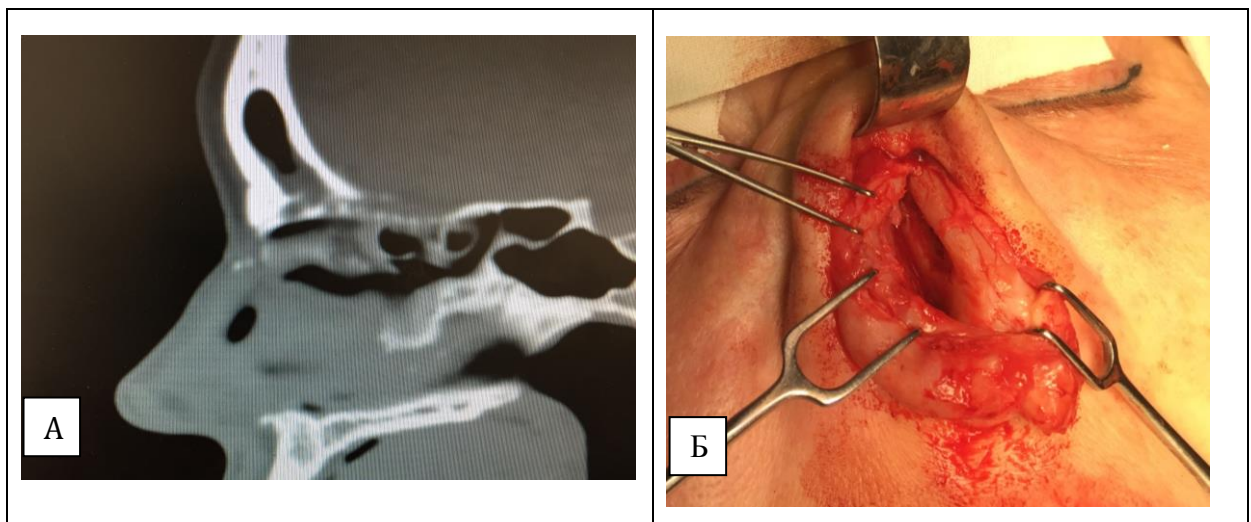


Рис. 6.2. А – КТ, перфорация более 1,0 см в средне-верхнем отделе перегородки носа; Б – вид перфорации интраоперационно.

Подход к устранению каждой перфорации перегородки носа был индивидуальным, особенно в плане использования послабляющих разрезов по дну полости носа и перемещения лоскутов слизистой оболочки. Так, щелевидные перфорации в передненижнем отделе, различные по протяженности: 1,0-1,5 см x 0,5 см, закрывали путем перемещения лоскута со дна полости носа с одной стороны и ушиванием слизистой оболочки - с другой.

Для закрытия перфораций размерами более 1,5 см требовалось применение дополнительных материалов для замещения хряща в области перфорации. Следовательно, для пластики перфорации перегородки носа старались использовать дифференцированный хирургический подход, в зависимости от её размеров. В послеоперационном периоде это способствовало адекватной оценке каждой из хирургических методик в отдельности. С этой целью, в область дефекта перемещали слизистые и многослойные тканевые лоскуты: лоскуты слизистой оболочки полости рта, дна полости носа, лоскуты на ножке из слизистой оболочки перегородки носа, выполняли имплантацию в область дефекта хряща ушной раковины, остатков четырехугольного хряща, полиэтиленовых пластин.

К недостаткам этих методик следует отнести:

- ограничение площади лоскута дна полости носа по длине и ширине;
- отсутствие естественного питания трансплантата;
- отторжение биоматериалов за счёт нарушения трофики в зоне операции.

В 2 (0,9%) клинических наблюдениях применили методику мобилизации только слизистой оболочки носовой перегородки, при диаметре перфорации менее 1 см. Оба клинических наблюдения сопровождались рецидивом перфорации; при этом у одного пациента размер дефекта в последующем превысил 1,5 см, что потребовало проведения повторных корригирующих операций. Использование скользящих лоскутов с одной или двумя ножками, обычно из тканей дна полости носа, а также лоскута «на

питающей ножке» из преддверия полости рта позволило закрыть дефекты перегородки без явного натяжения тканей (рис. 6.3).

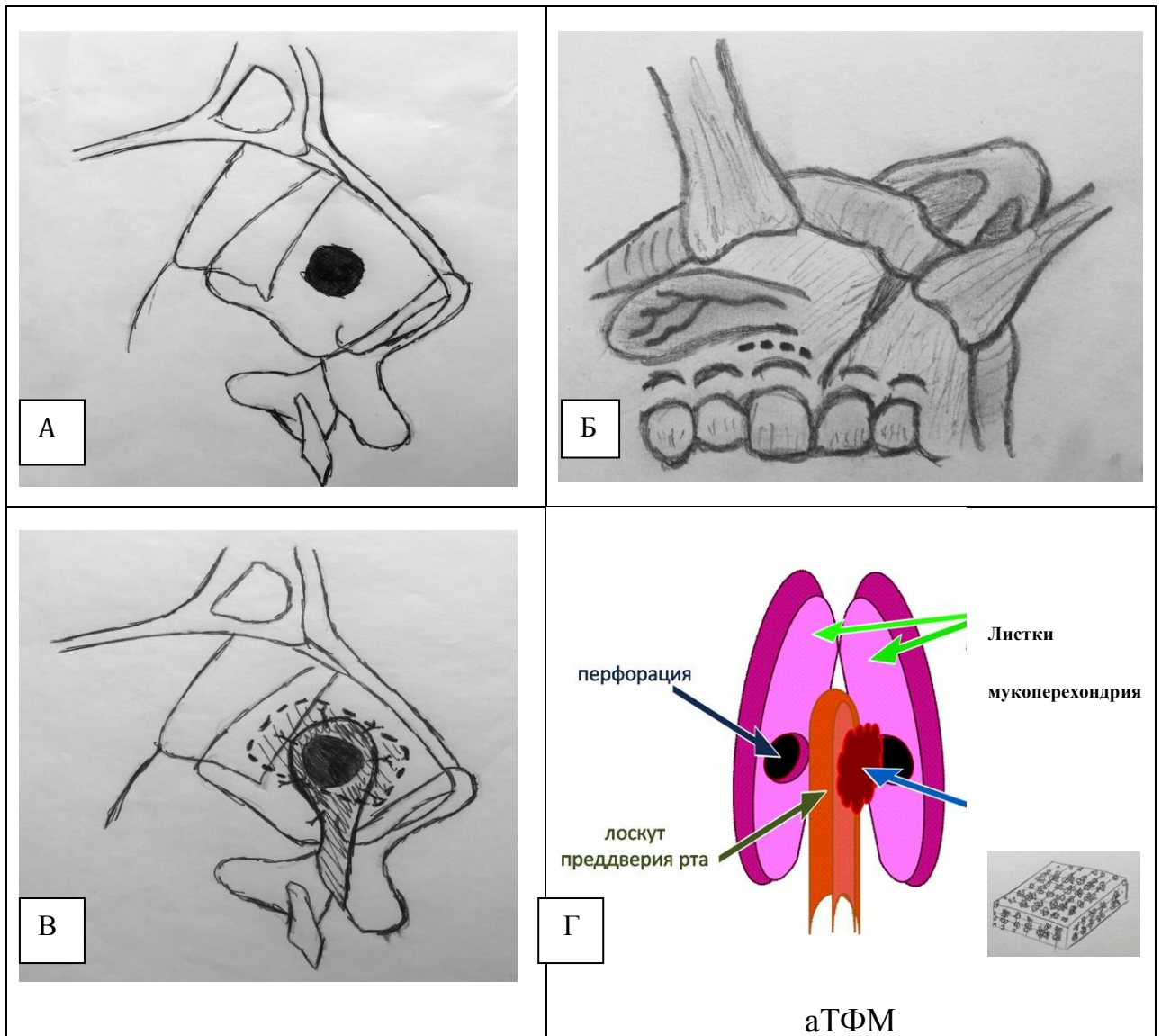


Рис. 6.3. Схема устранения перфорации перегородки носа с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса. А – до вмешательства (профиль); Б – формирование мягкотканного лоскута в полости рта; В – после реконструкции (профиль); Г – схематическое расположение лоскута и аутологичного тканевого фибринового матрикса

Учитывая, что эти лоскуты имеют кровоснабжение, частота успеха при их использовании - выше, чем при любых других способах, у которых лоскуты могут не иметь кровоснабжения.

В 7 (3%) клинических наблюдениях использовали широко мобилизованные многослойные лоскуты из слизистой оболочки носа и полости рта. В дополнение к закрытию перфорации, необходимо, чтобы

между лоскутами в место дефекта был установлен трансплантат или имплантат, предотвращающий соприкосновение слизистых лоскутов и, в то же время, поддерживающий их трофику, не вызывающий явлений, которые в последующем могут привести к рецидиву перфорации: раздражения, воспаления и отторжения. В качестве трансплантата между восстановленными мягкотканными лоскутами перегородки могут использоваться как биологические так и синтетические материалы. Однако при значительных дефектах использование аутологичных тканей (перегородочного хряща или кости) ограничено. Применение фасциальных трансплантатов сопровождается дополнительной травмой, кроме того, фасциальные трансплантаты не выполняют опорно-удерживающих функций. С целью улучшения результатов лечения пациентов в подобных клинических ситуациях, разработана оригинальная методика применения в качестве трансплантата аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего хрящевые микрографты перегородочного хряща. Помещение аутологичного тканевого фибринового матрикса между сшитыми перегородочными лоскутами помогает выпрямить место ушивания и служит каркасом для, так называемого, “наползания” слизистой оболочки в фазу заживления; это особенно важно в случаях, когда полное закрытие дефекта невозможно. В качестве вставки между листками мукоперехондрия использовали в одном клиническом наблюдении пористый полиэтилен, в 3 (1,3%) - ровный участок четырехугольного хряща перегородки, в 3 (1,3%) - аутологичный тканевой фибриновый матрикс.

## **ГЛАВА VII. Результаты хирургического лечения больных**

Комплексное восстановление полноценного носового дыхания у пациентов путём устранения деформации наружного носа и его перегородки является важной задачей хирургии. В связи с этим, выполняя оперативное вмешательство, хирург ставит перед собой цель - функционально-анатомическое восстановление носа. Несмотря на то, что ринопластика является весьма распространенным хирургическим вмешательством, и, как казалось, отточенная техника выполнения операции сводит к минимуму возможные осложнения, однако в литературе сообщается о частоте послеоперационных осложнений, составляющей не менее 8-15% [82, 96, 119].

В основу клинической части настоящего исследования положен анализ результатов хирургического лечения 233 пациентов с деформацией носа и его перегородки, находившихся на лечении в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова в период с 2009 по 2014 гг.

Всем пациентам выполнено реконструктивное хирургическое вмешательство в основной подгруппе 122 (52%) оригинальным способом, в подгруппе сравнения 111 (48%) - традиционным методом.

Наибольшее значение при оценке эффективности применения хирургических технологий лечения деформаций носа принадлежит сравнению количества остаточных или повторных деформаций носа после хирургических вмешательств. Сравнение числа остаточных деформаций носа после ринопластических вмешательств производилось по группам и подгруппам и включало оценку неровностей спинки носа, опущения или изменения положения кончика носа, а также другие деформации (рубцовые деформации, неровности в местах остеотомии и др.). Данные о количестве остаточных деформаций в первой группе представлены в таблице № 7.1.

**Количество остаточных деформаций носа у пациентов после реконструктивных хирургических вмешательств I группы (n=129)**

Вид остаточной деформации носа	Основная подгруппа n=64	Подгруппа сравнения n=65	Всего n=129
Неровности спинки носа	7 (5,4%)	21 (16,3%)	28 (21,7%)
Опущение/девиация кончика носа	1 (0,8%)	4 (3,1%)	5 (3,9%)
Прочие остаточные деформации носа	1 (0,8%)	3 (2,3%)	4 (3,1%)
Итого:	9 (7,0%)	28 (21,7%)	37 (28,7%)

Учитывая характер реконструктивных вмешательств I группы, наиболее частой причиной остаточной деформации являлась неровность спинки носа, составляя 5,4% в основной подгруппе, 16,3% - в подгруппе сравнения. На наш взгляд, основной причиной развития неровностей спинки носа является небольшая толщина кожного покрова в этой области. Применение аутологичных тканевых фибриновых матриц значительно снизило частоту такого вида деформаций. Девиация или опущение кончика носа в подгруппе сравнения составило 3%, что было связано с частичным удалением четырехугольного хряща без последующей реимплантации. Данное осложнение нам удалось уменьшить до 0,8% за счет применения разработанной методики. Прочие остаточные деформации составили 0,8% в основной подгруппе и 2,3% - в подгруппе сравнения.

Анализ остаточных деформаций во II группе показывает наличие большего числа осложнений, что связано с устранением ринолордоза и его комбинаций с другими видами деформаций. Седловидная деформация - вид, который приобретает нос после утраты поддержки свода, с последующим спадением костных и хрящевых элементов. Другие причины развития седловидной деформации носа включали гематому перегородки, абсцесс

перегородки, травму носа. Избыточная резекция горбинки носа также приводила к седловидной деформации, исправление которой представляет большие трудности и требует применения имплантатов или трансплантатов. Количество остаточных деформаций во II группе представлено в таблице № 7.2.

Таблица № 7.2

**Количество остаточных деформаций носа у пациентов после реконструктивных хирургических вмешательств II группы (n=74)**

Вид остаточной деформации носа	Основная подгруппа n=41	Подгруппа сравнения n=33	Всего: n=74
Неровности спинки носа	3 (4,0%)	13 (17,6%)	16 (21,6%)
Опущение/девиация кончика носа	5 (6,8%)	2 (2,7%)	7 (9,5%)
Прочие остаточные деформации носа	2 (2,7%)	3 (4%)	5 (6,7%)
Итого:	10 (13,5%)	18 (24,3%)	28 (37,8%)

Наиболее частой причиной остаточной деформации является неровность спинки носа, составившая 4% в основной подгруппе, 18% - в подгруппе сравнения. Основной причиной развития неровностей спинки носа при устранении ринолордоза являлась нестабильность положения имплантата/трансплантата. Практически во всех случаях применения силиконового имплантата мы наблюдали его смещение в послеоперационном периоде в различные периоды наблюдения. Применение аутологичных тканевых фибриновых матриц значительно снизило частоту такого вида деформаций. Девиация или опущение кончика носа в основной подгруппе составило 7%, что было связано с недостаточной опорно-удерживающей функцией аутологичного тканевого фибринового матрикса. Использование «жестких» имплантатов/трансплантатов характеризовалось наличием меньшего количества осложнений и составило 2,7%. Прочие остаточные



деформации составили 2,7% в основной подгруппе и 4% - в подгруппе сравнения.

Хирургические вмешательства при врожденных деформациях (расщелина верхней губы и неба и их комбинации), а также повторные реконструктивные операции являются наиболее сложными. Отчасти, это продиктовано отсутствием стандартных подходов к проблеме и всегда сопряжено с использованием пластического материала для реконструкции. Основные данные остаточных деформаций представлены в таблице № 7.3.

Таблица № 7.3

**Количество остаточных деформаций носа у пациентов после реконструктивных хирургических вмешательств III группы (n=30)**

Вид остаточной деформации носа	Основная подгруппа n=17	Подгруппа сравнения n=13	Всего: n=30
Неровности спинки носа	1 (3,3%)	2 (6,7%)	3 (10%)
Опущение/девиация кончика носа	6 (20%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)
Прочие остаточные деформации носа	1(3,3%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Итого:	8 (26,6%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)

Частой причиной остаточной деформации в III группе являлось опущение/девиация кончика носа, составившее 20% в основной и 13% - в подгруппе сравнения. Основной причиной развития остаточной деформации является отсутствие определенной «жесткости» аутологических тканевых фибриновых матриц в основной подгруппе. Прочие остаточные деформации в основной группе составили 3,3% в основной подгруппе и 17% в подгруппе сравнения и характеризовались развитием различной степени выраженности рубцовой деформации.

Анализируя общие данные остаточных деформаций, необходимо отметить, что наиболее частыми специфическими осложнениями,

возникающими в процессе хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур, являются осложнения, связанные с применением имплантатов и трансплантатов. Итоговые результаты представлены в таблице №7.4

Таблица № 7.4

**Количество остаточных деформаций носа у пациентов после реконструктивных хирургических вмешательств во всех группах (n=233)**

Вид остаточной деформации носа	Основная подгруппа n=122	Подгруппа сравнения n=111	Всего: n=233
Неровности спинки носа	11 (4,7%)	36 (15,5%)	47 (20,2%)
Опущение/девиация кончика носа	12 (5,2%)	10 (4,2%)	22 (9,4%)
Прочие остаточные деформации носа	4 (1,7%)	11(4,7%)	15 (6,4%)
Итого:	27 (11,6%)	57 (24,4%)	84 (36%)

Наиболее частой причиной остаточной деформации является неровность спинки носа, составляя 15,5% в подгруппе сравнения, 4,7% - в основной подгруппе. Основной причиной развития неровностей спинки носа является тонкий кожный покров и «контурирование» имплантатов после их установки. Девиация или опущение кончика носа в основной подгруппе составило 5,2%. Данный вид осложнений связан с недостаточной опорно-удерживающей функцией аутологичного тканевого фибринового матрикса. Использование «жестких» имплантатов/трансплантатов характеризовалось наличием меньшего количества осложнений и составило 4,2%. Прочие остаточные деформации (рубцовая деформация, контурирование и неровности имплантата в области колумеллы, слизистой носа) в основной подгруппе составили 1,7%, тогда как в подгруппе сравнения этот показатель составил 4,7%.

При оценке результатов хирургического лечения, помимо анализа остаточных деформаций в каждой подгруппе выделяли следующие осложнения: кровотечение в послеоперационном периоде, гематома, перфорация перегородки носа, инфекционные осложнения (перихондрит, нагноение/отторжение имплантата/трансплантата).

Из основных причин, приведших к возникновению гематомы, а также развитию кровотечения, необходимо отметить повышение артериального давления у пациентов в послеоперационном периоде. В некоторых случаях это было связано с прекращением действия вазоконстриктора, вводимого во время хирургического вмешательства для гидропрепаровки тканей. Итоговые результаты представлены в таблице № 7.5

Таблица № 7.5

**Сравнительная оценка осложнений в послеоперационном периоде в обеих подгруппах пациентов**

Подгруппа	Осложнения			
	Гематома/ кровотечение	Инфекционные осложнения	Перфорация перегородки носа	Всего
Основная n=122	2 (0,9%)	1 (0,4%)	0	3 (1,3%)
Сравнения n=111	12 (5,2%)	8 (3,4%)	3 (1,3,%)	23 (9,9%)
Всего n=233	14 (6,1%)	9 (3,8%)	3 (1,3%)	26 (11,2%)

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений показал, что удельный вес выявленных осложнений в основной подгруппе значительно ниже, чем в подгруппе сравнения: 1,3% против 9,9%, что, на наш взгляд, связано со значительным положительным влиянием тканевого фибринового матрикса на репаративные процессы после хирургического вмешательства. Инфекционные (воспалительные) осложнения зарегистрированы у 8 (3,4%) из них в качестве имплантата у 5 (2,1%) пациентов применен пористый

полиэтилен, у 2 (0,9%) - силикон, в одном клиническом случае использовали костный аутотрансплантат из гребня подвздошной кости. В основной подгруппе инфекционное осложнение зарегистрировано в одном клиническом случае и связано с наличием лигатурного свища в области перегородки носа. После удаления шовного материала воспалительный процесс был купирован. Итоговые результаты сравнительного анализа осложнений хирургических вмешательств представлены на рис. 7.1.

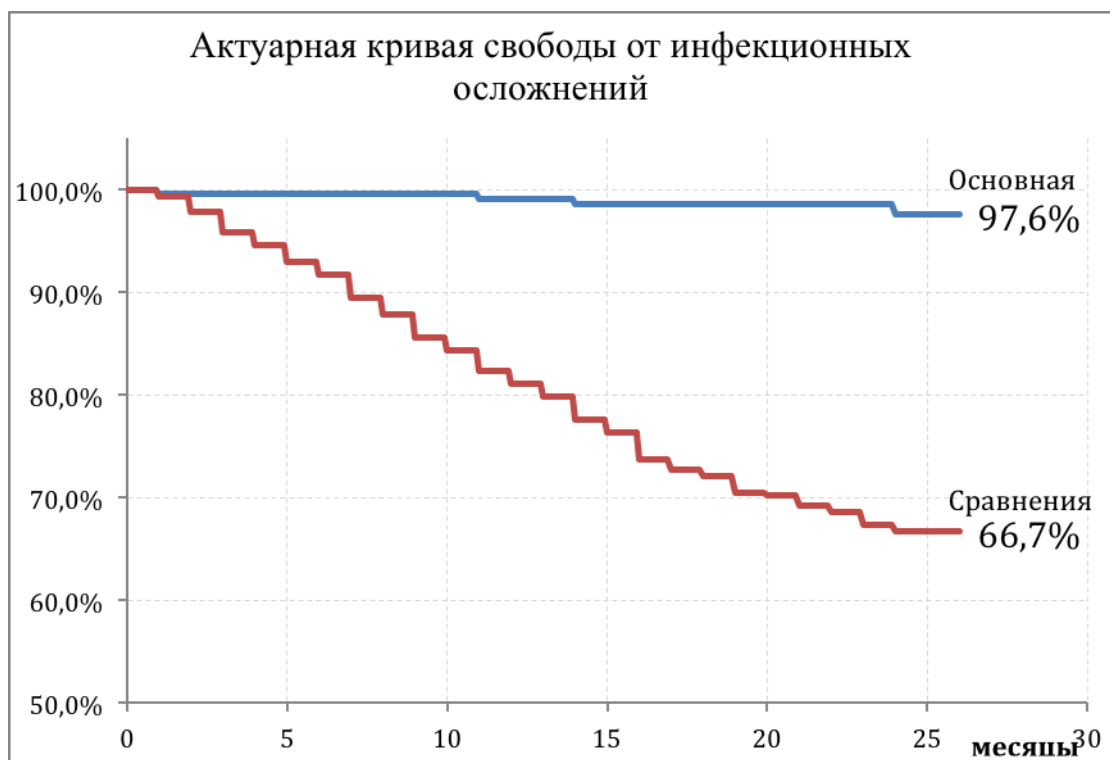


Рис. 7.1. Сравнительный анализ инфекционных осложнений

Объективные методы исследования носового дыхания у пациентов основной и контрольной групп показывают восстановление или улучшение носового дыхания у подавляющего числа оперированных больных обеих групп.

Из приведённых данных на рис. 7.2 и таблицы 7.6 можно констатировать значительное увеличение сатурации у пациентов в случаях применения тканевых фибриновых матриц при реконструкции носа и внутриносочных структур, где в ряде случаев её показатели достигали 100% значения.

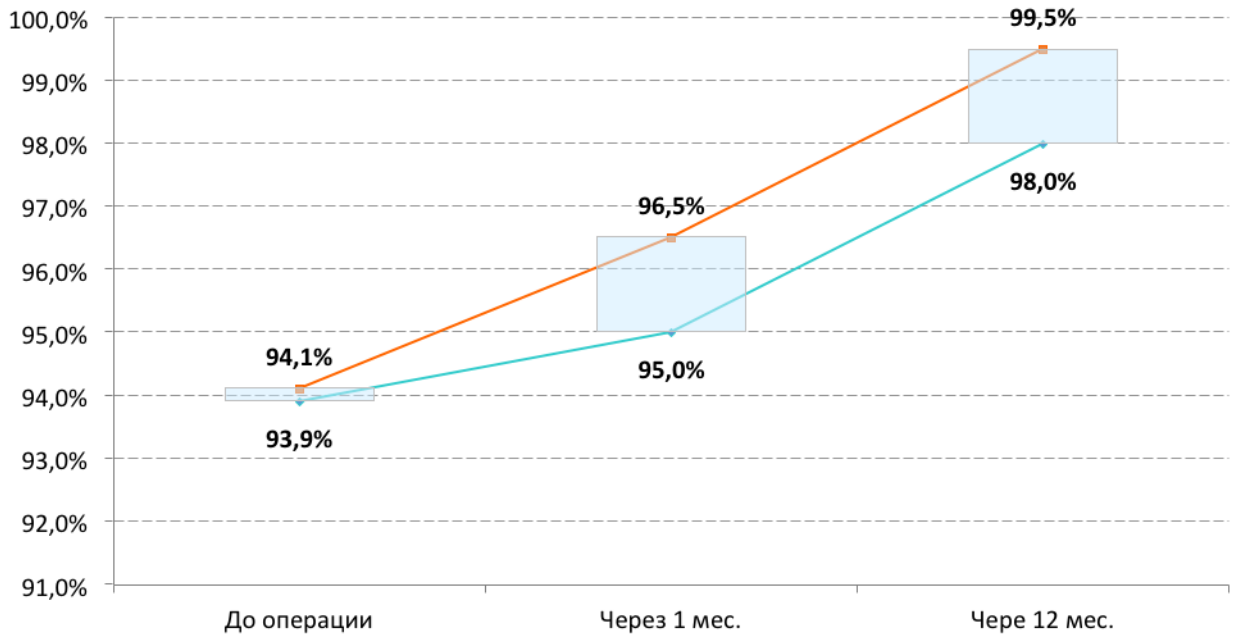


Рис. 7.2. Сравнительный анализ результатов насыщения крови кислородом. Основная подгруппа обозначена красным цветом, подгруппа сравнения – синим.

Таблица 7.6

### Результаты измерения сатурации

Подгруппа	до операции	через 1 мес.	через 12 мес.
Основная	94% ±0,15%	96,6% ±0,06%	99,48% ±0,06%
Сравнения	94% ±0,15%	94,9% ±0,09%	98,05% ±0,09%
значимость различий между группами	p>0,926	p<0,001	p<0,001

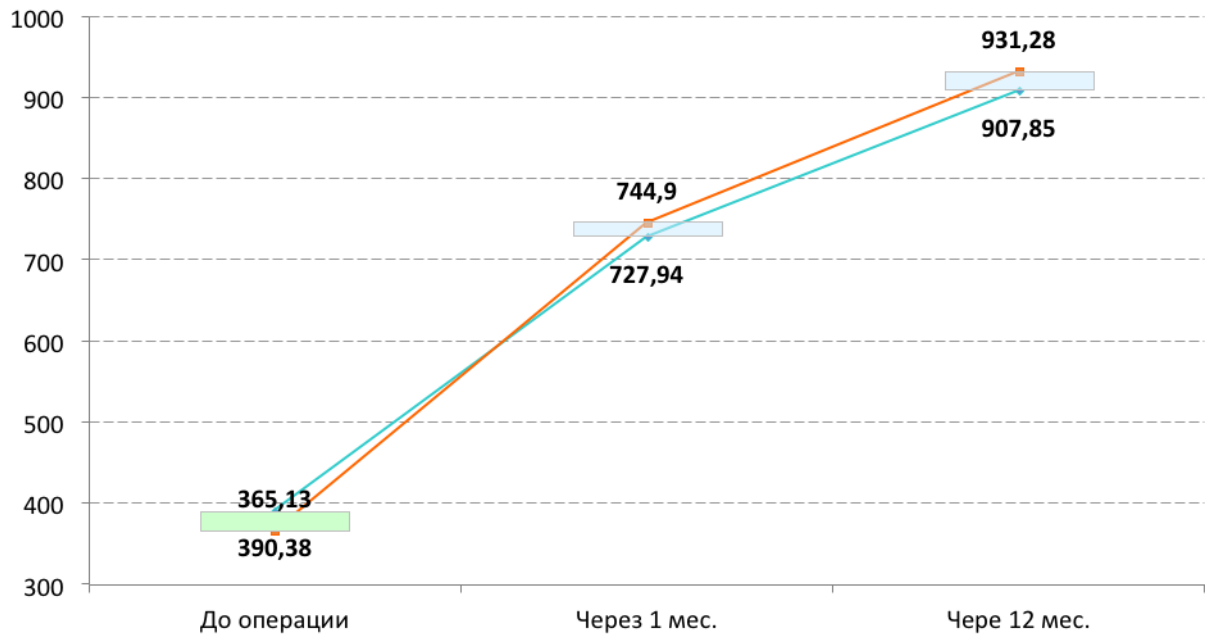


Рис. 7.3. Сравнительный анализ результатов воздушного объемного потока (ВОП): основная подгруппа обозначена красным цветом, подгруппа сравнения – синим.

Таблица 7.7.

#### Результаты измерения воздушного объемного потока

Подгруппа	до операции	через 1 мес.	через 12 мес.
Основная	380,28 ±13,81	742,66 ±6,22	935,19 ±4,27
Сравнения	384,79 ±13,63	728,68 ±7,11	914,87 ±5,91
значимость различий между группами	p>0,649	p<0,004	p<0,001

Из анализа данных, приведённых на рис. 7.3 и таблицы 7.7, видно, что суммарный воздушный объемный поток - заметно больше после реконструкции носа по оригинальной методике по сравнению с аналогичными показателями у пациентов в подгруппе сравнения.

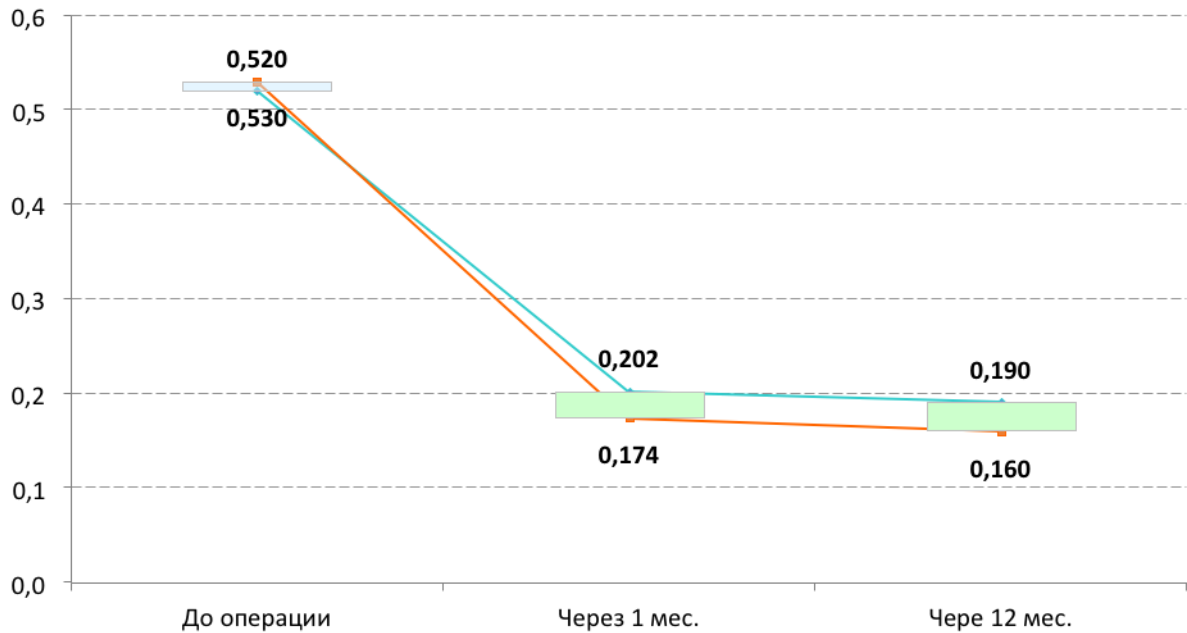


Рис. 7.6. Сравнительный анализ результатов суммарного сопротивления: основная подгруппа обозначена красным цветом, подгруппа сравнения – синим.

Таблица 7.8.

### Результаты измерения суммарного сопротивления

Подгруппа	до операции	через 1 мес.	через 12 мес.
Основная	0,51 ±0,0192	0,175 ±0,0019	0,16 ±0,0012
Сравнения	0,53 ±0,0194	0,199 ±0,0023	0,19 ±0,0023
достоверность различий между группами	p>0,277	p<0,001	p<0,001

Из анализа данных, приведённых на рис. 7.6 и таблицы 7.8, видно, что суммарное сопротивление носовых структур воздушному потоку в точке фиксированного давления после хирургического лечения значительно уменьшилось в обеих группах, и показатели в основной группе несколько лучше, чем в группе сравнения.

Исследования биоптатов зоны трансплантации выполненных через 16

месяцев после хирургического лечения показывают полное восстановление структуры хрящевого «каркаса» носа. Результаты применения аутологичных тканевых фибриновых матриксов показывают полное структурное воссоздание анатомической формы утраченного или деформированного фрагмента хряща. Процессы ремоделирования тканей, как показывают сравнительные результаты исследований, протекают аналогично посттравматическим изменениям, но характеризуются большей упорядоченностью и направленным ангиогенезом (рис. 7.7).

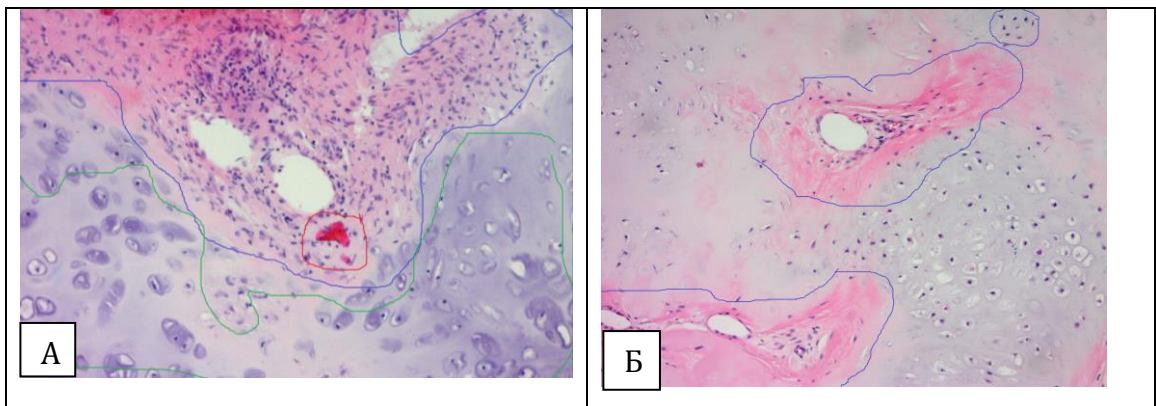


Рис.7.7. А - Биоптат четырехугольного хряща перегородки носа через 2 года после травмы (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 100). Определяется неоангиогинез и образование «молодой» волокнистой соединительной ткани (обведено синим). В структуре хрящевой ткани - большое количество гипертрофированных хондроцитов. Б - Биоптат четырехугольного хряща перегородки носа через 16 месяцев после трансплантации аутологичного тканевого фибринового матрикса (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 100). Определяется неоангиогинез и образование «молодой» волокнистой соединительной ткани (обведено синим). Структура хрящевой ткани соответствует варианту нормы.

Таким образом, применение аутологичных тканевых фибриновых матриксов позволяет улучшить результаты лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур за счет уменьшения количества осложнений более чем в 3 раза.

Применение тканевых аутологичных тканевых фибриновых матриксов позволяет достигнуть более выраженного функционального эффекта по сравнению с традиционными методами.



Внедрение инновационной технологии имплантации аутологичных тканевых фибриновых матриц позволило решить проблему выбора пластического материала для реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур.

### **Клинический пример 1.**

*Пациент Б., 34 лет, поступил в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое из носа, головную боль, снижение работоспособности и быструю утомляемость. Болеет в течение длительного времени. В анамнезе - травма носа в юношеском возрасте.*

*Нос деформирован, риносколиоз. При риноскопии перегородка носа S-образно искривлена, выраженный гребень справа в средних отделах. Носовые ходы сужены: справа - за счет деформации перегородки носа, слева - за счет компенсаторной гипертрофии нижней носовой раковины.*

*На серии КТ-сканогамм: выражен гребень S-образно искривленной перегородки носа, деформирующий правую среднюю носовую раковину. Гипертрофия нижних носовых раковин. Околоносовые пазухи воздушны, без признаков воспаления (рис. 7.8).*

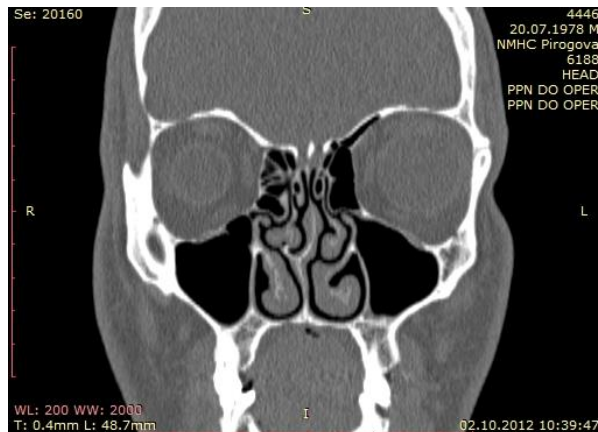


Рис. 7.8. КТ пациента Б. во фронтальной проекции до хирургического лечения. Определяются выраженная деформация перегородки носа, деформация правой средней носовой раковины и гипертрофия нижних носовых раковин.

*Диагноз: Посттравматическая деформация носа. Деформация*

*перегородки носа. Хронический вазомоторный ринит. Гипертрофия правой средней носовой раковины (рис. 7.9).*

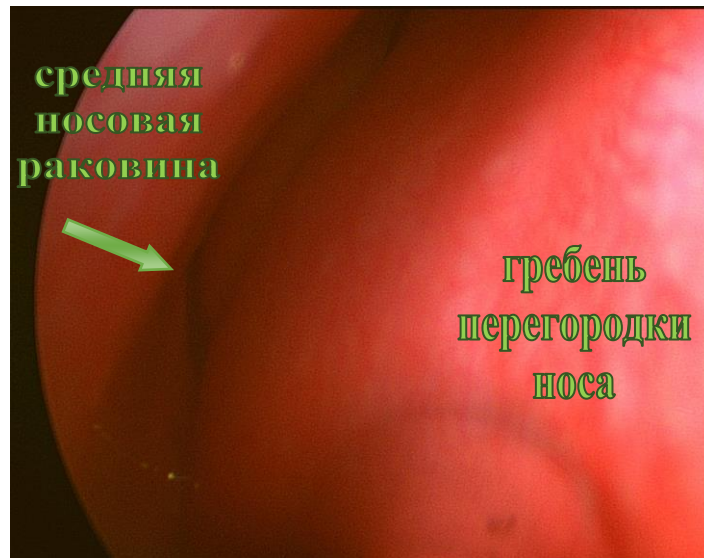


Рис. 7.9. Эндоскопия полости носа пациента Б. до хирургического лечения. Визуализируется обструкция правого общего носового хода гребнем перегородки носа.

*Выполнена операция: реконструкция наружного носа методом остеотомии, септопластика (с применением аутологичного фибринового матрикса), вазоконхотомия нижних носовых раковин, парциальная резекция правой средней носовой раковины. При отслойке мукоперихондрия от костно-хрящевого гребня, сопровождавшейся большими техническими трудностями, вдоль его острого края образовался видимый дефект слизистой оболочки. Искривленные участки хряща и кости перегородки носа резецированы. Костный гребень удален на всём протяжении. Между листками мукоперихондрия уложен аутологичный тканевой фибриновый матрикс.*

*Послеоперационный период протекал без осложнений. Носовое дыхание постепенно улучшалось. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.*

*При динамическом осмотре через 12 месяцев носовое дыхание свободное. Носовая перегородка по средней линии, без перфорации и флотации при дыхании (рис. 7.10). Слизистая оболочка полости носа*

*розовая, влажная, носовые ходы свободные (рис. 7.11).*

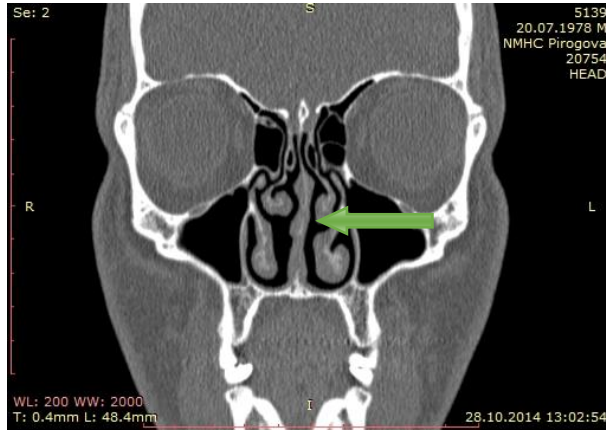


Рис. 7.10. КТ пациента Б. во фронтальной проекции через 14 месяцев после операции. Перегородка носа – по средней линии, визуализируются фрагменты хряща аутографтата между листками мукоперихондрия перегородки носа (указаны стрелкой), отсутствие перфорации перегородки носа и патологических изменений носовых раковин.

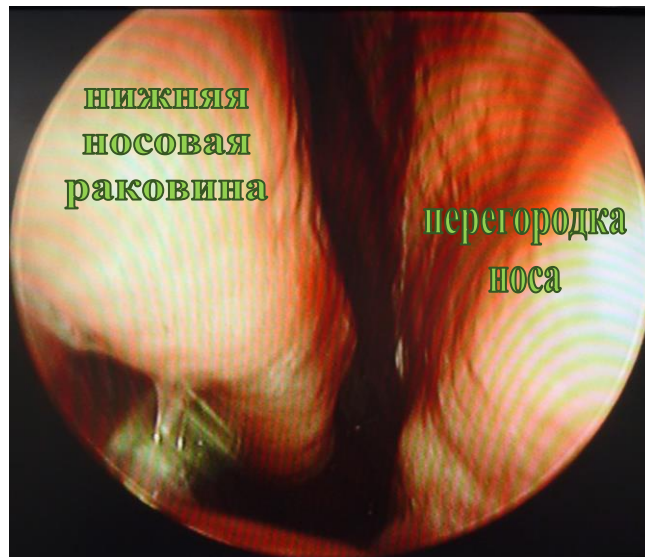


Рис. 7.11. Эндоскопия полости носа пациента Б. через месяц после хирургического лечения с применением аутологичного фибринового матрикса. Визуализируется широкий общий носовой ход, перегородка носа – по средней линии и полное заживление в зоне дефекта слизистой оболочки на перегородке носа.

*Общее самочувствие пациента значительно улучшилось, головных болей нет. Результат операции расценивается как хороший. Носовое дыхание восстановлено, что подтверждается данными передней активной риноманометрии (рис. 7.12, 7.13).*

Результаты передней активной риноманометрии в предоперационном периоде: суммарный воздушный объемный поток (СВОП) составлял 584 (справа 532 см<sup>3</sup>/с, слева 52 см<sup>3</sup>/с); суммарное сопротивление (СС) носовых структур воздушному потоку в точке фиксированного давления 150 Па - 0,25 Па/см<sup>3</sup>/с.

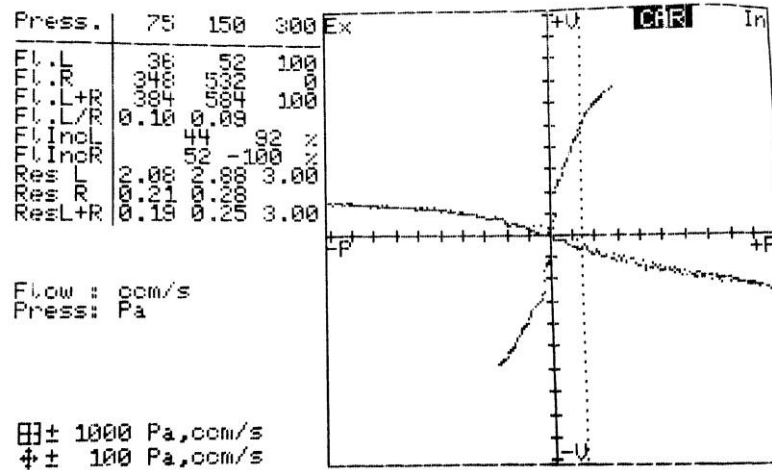


Рис. 7.12. Показатели передней активной риноманометрии пациента Б. до хирургического лечения.

Послеоперационные значения через 12 месяцев СВОП соответствовали 992 см<sup>3</sup>/с (справа 340 см<sup>3</sup>/с, слева 652 см<sup>3</sup>/с), а СС 0,15 Па/см<sup>3</sup>/с, что подтверждает восстановление физиологического носового дыхания.

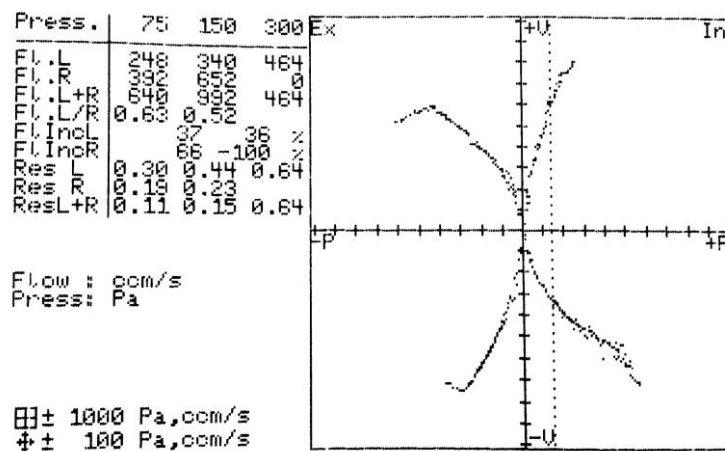


Рис. 7.13. Показатели передней активной риноманометрии пациента Б. через 12 месяцев после хирургического лечения по оригинальной методике.

## Клинический пример 2.

*Пациентка С., 35 лет, поступила в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, деформацию наружного носа. В анамнезе - травма носа в подростковом возрасте, ринопластика в 2008 г.*

*Нос деформирован, ринолордоз. При риноскопии перегородка носа S-образно искривлена, выраженный гребень слева в средних отделах. Носовые ходы сужены: справа - за счет деформации перегородки носа, слева - за счет спадения крыльев носа.*

*Диагноз: посттравматическая деформация носа (ринолордоз); деформация перегородки носа; хронический вазомоторный ринит; состояние после реконструктивно-восстановительного лечения в 2008 г.*

*Выполнена операция: реконструкция наружного носа с использованием аутологичных хрящевых трансплантатов, септопластика (с применением аутологичного фибринового матрикса), вазоконхотомия нижних носовых раковин.*

*При хирургическом вмешательстве у пациентки наблюдался дефицит хрящевой ткани вследствие ранее проведенной подслизистой резекции четырехугольного хряща перегородки носа.*

*Искривленные участки хряща и кости перегородки носа резецированы (рис. 7.14).*

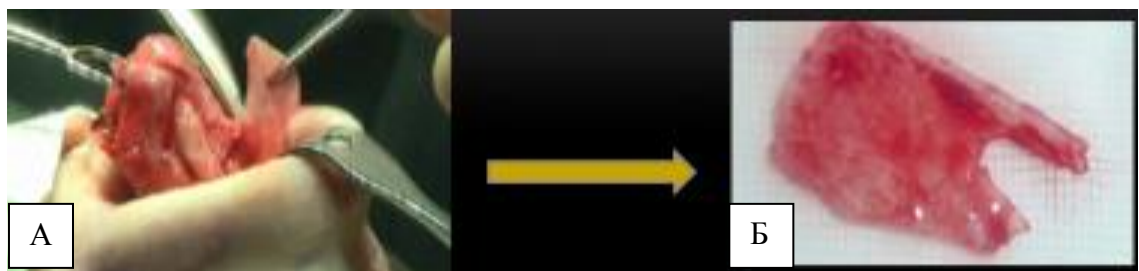


Рис. 7.14. Резекция деформированных участков хрящевой части пирамиды носа: А - интраоперационное фото: резекция деформированных участков; Б - вид резецированного деформированного фрагмента хряща.

*С целью восполнения недостающего объема мягких тканей спинки носа применена оригинальная методика. Смоделированный по форме дефекта*

*аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещен подкожно в области деформации и фиксирован отдельными узловыми резорбируемыми швами – 4/0 (рис. 7.15).*

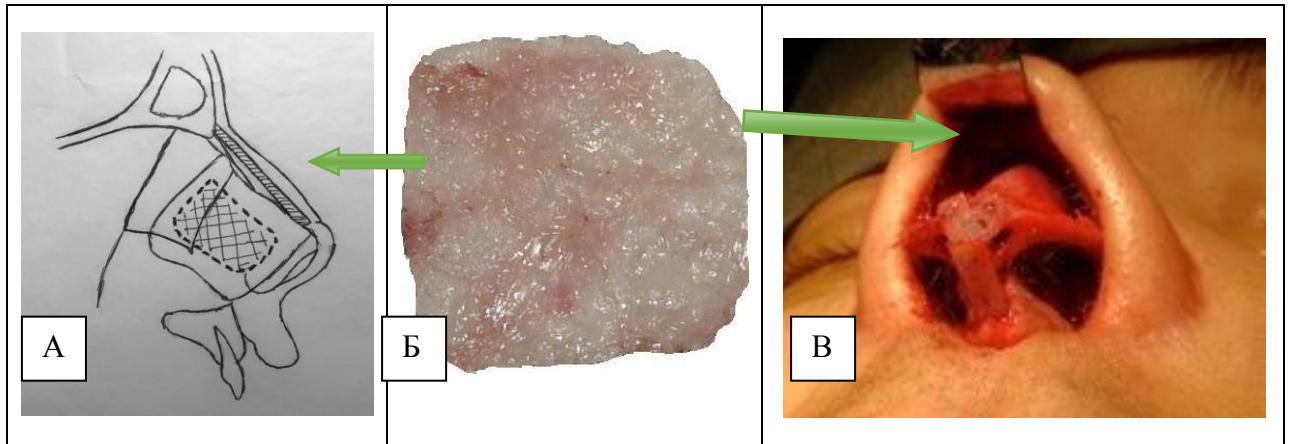


Рис. 7.15. Схема реконструкции носа при ринолордозе с использованием аутологичного тканевого фибринового матрикса: А - схема расположения матрикса (профиль); Б - общий вид тканевого фибринового матрикса; В - интраоперационное фото: фиксация матрикса в области спинки носа.

*Послеоперационный период протекал без осложнений. Носовое дыхание восстановлено. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.*

*При динамическом осмотре через 12 месяцев носовое дыхание свободное. Носовая перегородка по средней линии, без перфорации и флотации при дыхании. Слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, носовые ходы свободные. Общее самочувствие пациента значительно улучшилось, признаков деформации наружного носа нет. Результат операции расценивается как хороший (рис. 7.16).*

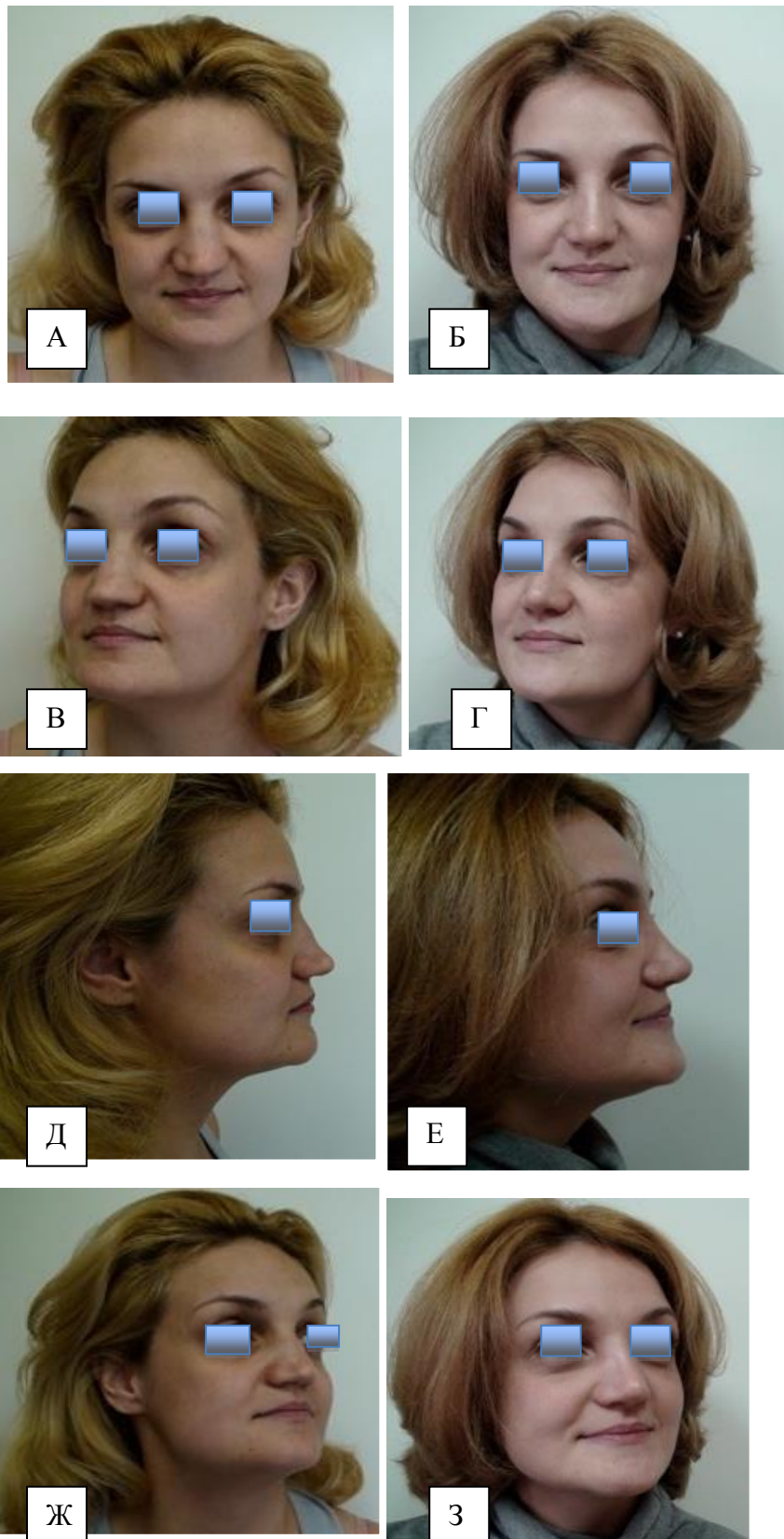


Рис. 7.16. Фото (приводится с разрешения пациента): слева (А, Б, Д, Ж) – до хирургического вмешательства; справа (Б, Г, Е, З) – через 12 месяцев после хирургического вмешательства.

### Клинический пример 3.

Пациент С., 27 лет, поступил в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» с жалобами на затруднение дыхания через нос более 10 лет, рецидивирующие кровотечения из носа. Длительно использует носовые сосудосуживающие капли. При осмотре выявлен большой дефект перегородки носа на границе передней и средней трети. Видимая часть перегородки носа искривлена. Дыхание через нос резко затруднено (рис. 7.17).

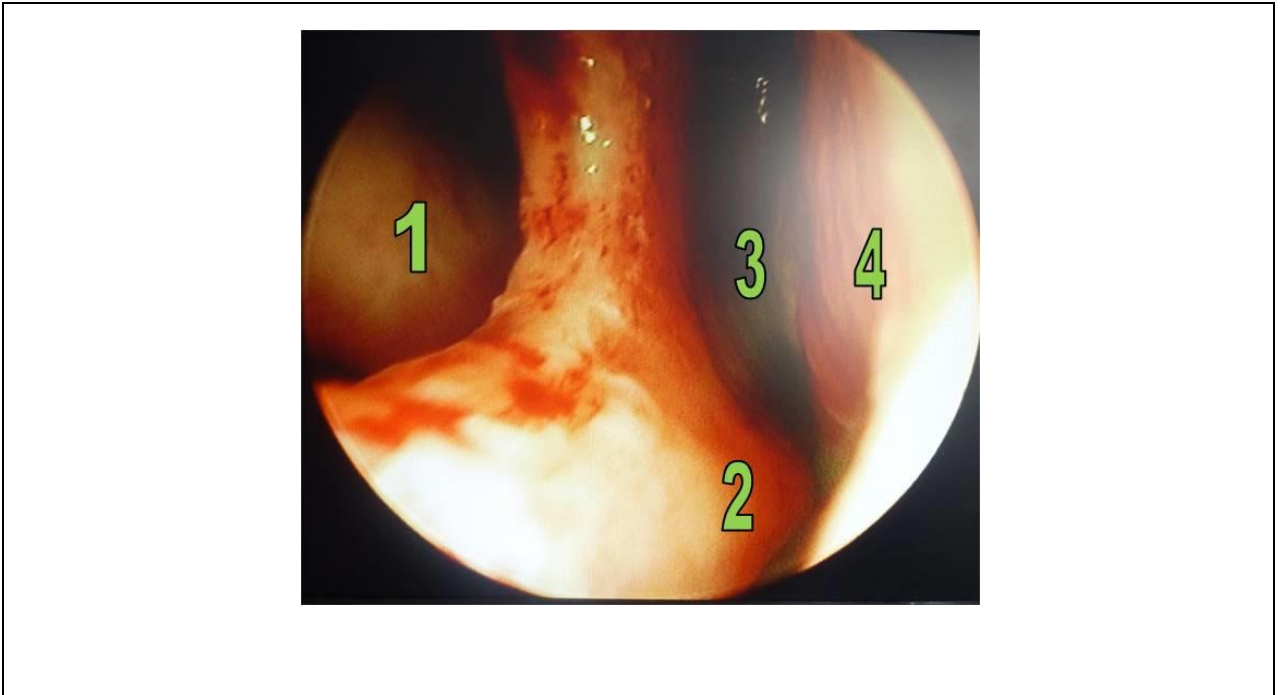


Рис. 7.17. Эндоскопия, фото: 1 - перфорация перегородки носа, сквозь которую видна правая нижняя носовая раковина; 2 - гребень перегородки носа; 3 - левый общий носовой ход; 4 - левая нижняя носовая раковина.

Пациенту одновременно выполнены операция: пластика перегородки носа и устранение перфорации перегородки носа лоскутом «на ножке» из преддверия полости рта.

Фрагмент искривленного хряща удален вместе с перфорацией 1,5 x 1,2 см (рис. 7.18).



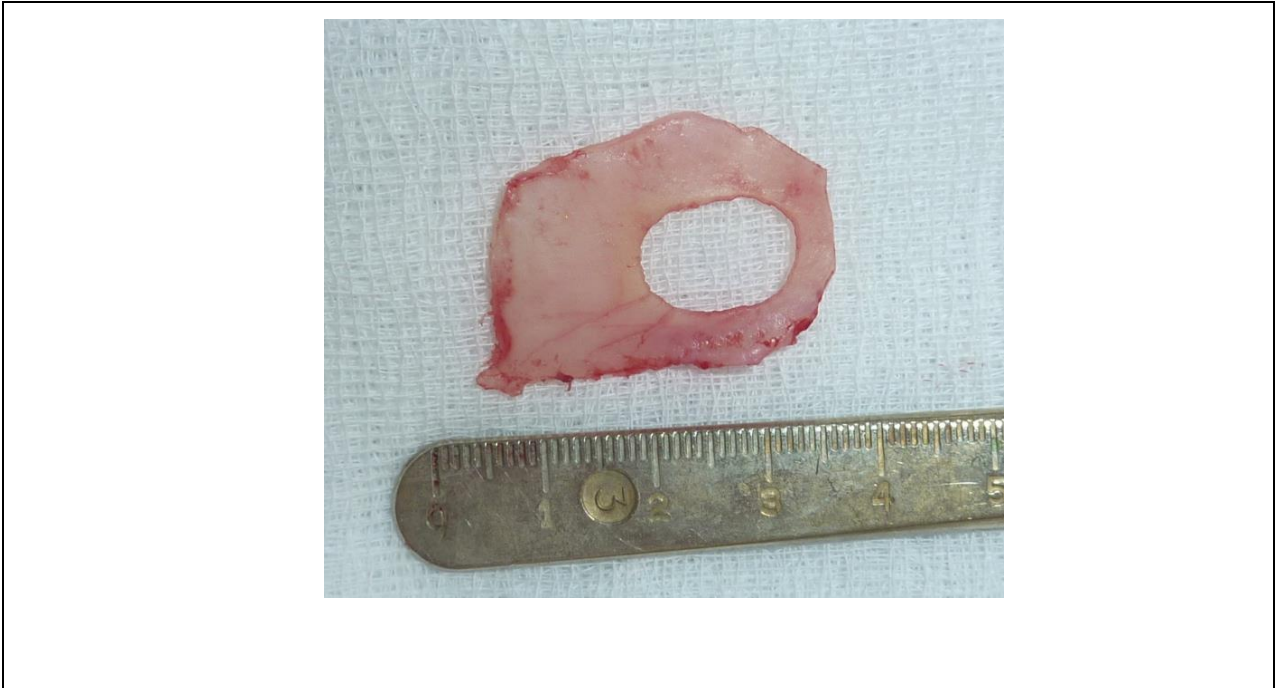


Рис. 7.18. Удаленный фрагмент искривленного хряща вместе с перфорацией 1,5x1,2 см.

*Выкроенный лоскут на питающей ножке из преддверия полости рта подведен к области дефекта перегородки носа (рис. 7.19-7.21).*

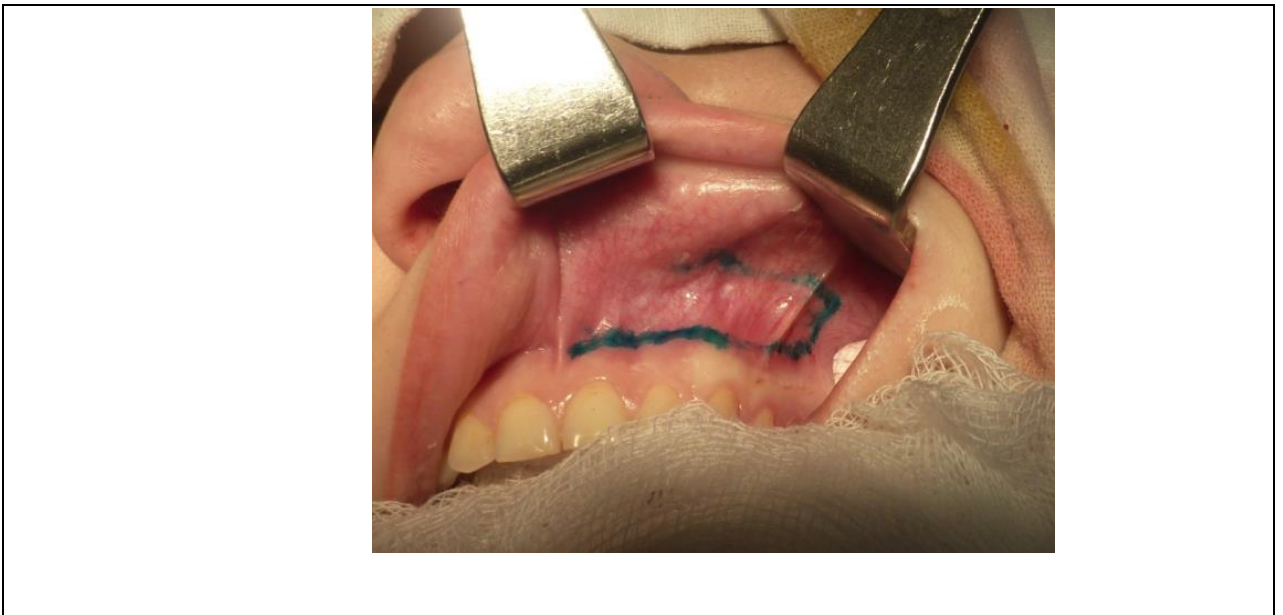


Рис. 7.19. Намечена линия разреза для формирования слизисто-мышечного лоскута преддверия полости рта.



Рис. 7.20. Формирование слизисто-мышечного лоскута из преддверия полости рта.

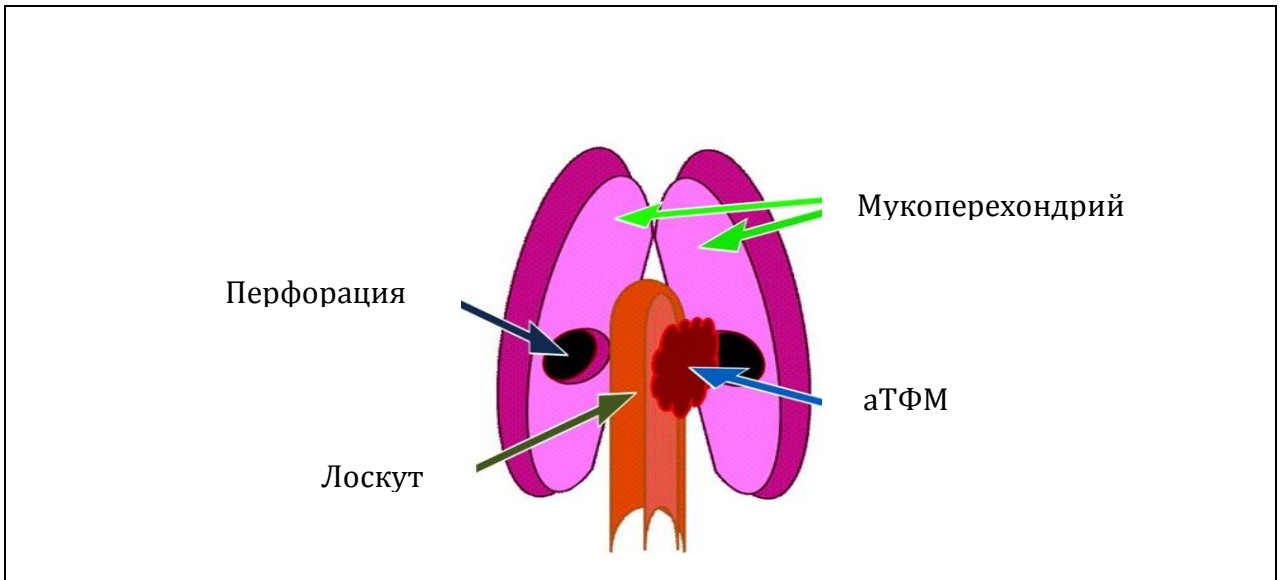


Рис. 7.21. Схема операции.

*В область дефекта установлен аутологичный тканевой фибриновый матрикс, трансплантат приготовлен по разработанной оригинальной методике. Мембрана эластична и демонстрирует высокую степень адгезии к раневой поверхности (рис. 7.22). При контрольной риноскопии через 3, 6 и 12 месяцев обций носовой ход широкий, свободное носовое дыхание, хорошее приживление лоскута, лоскут и прилегающие участки эпителизованы (рис. 7.23).*



Рис. 7.22. Тканевой фибриновый матрикс.

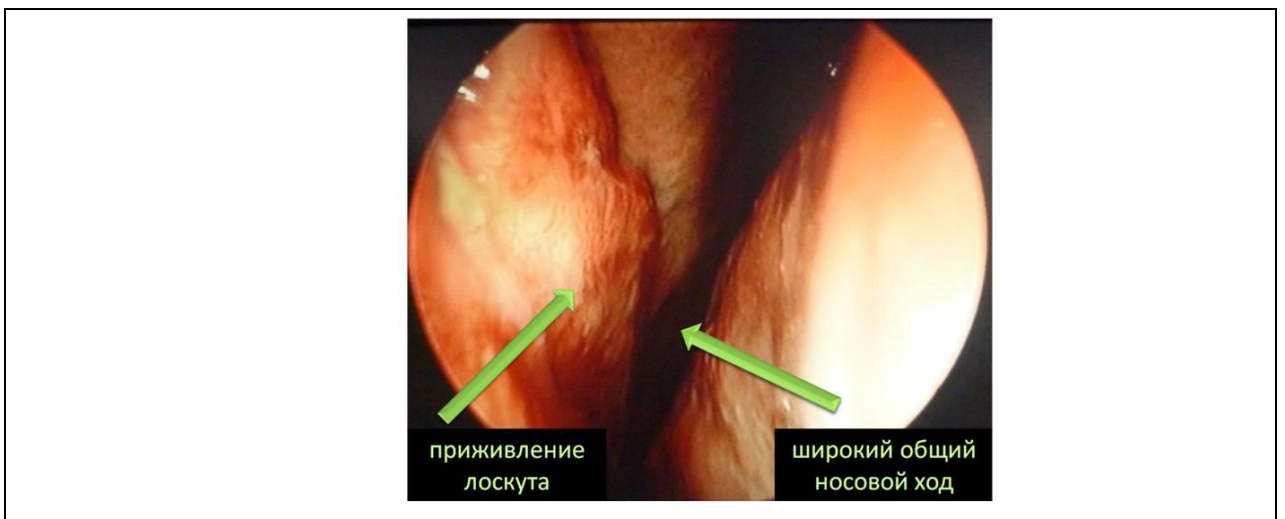


Рис. 7.23. Риноэндоскопия. Отдаленный результат операции.

## Заключение

Реконструктивная хирургия средней зоны лица и носа является мультидисциплинарной проблемой, в решение которой вовлечены представители многих специальностей – оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, пластические хирурги, офтальмологи, травматологи, нейрохирурги, эндоскописты и другие.

Основные принципы современной хирургии носа - это полное анатомо-функциональное восстановление деформированных и утраченных структур. Анализ проблемы реконструктивной хирургии деформаций носа и внутриносовых структур показывает, что выбор методов хирургической коррекции дефектов носа и профилактики послеоперационных осложнений по-прежнему остается предметом дискуссий, о чем свидетельствует высокая частота неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных. Реконструктивная хирургия носа практически всегда сопряжена с необходимостью использования дополнительных пластических материалов, при этом в большинстве случаев неудовлетворительные результаты связаны именно с применением различных имплантатов и трансплантатов.

Требования к пластическим материалам, используемым в хирургии, различны и, во-многом, определяются специфическими особенностями тканей и структур, для замещения которых они предназначены. Так, помимо биологической совместимости или, как минимум, инертности, имплантаты должны обладать соответствующей гибкостью или, напротив, нести каркасную функцию, а иногда – выполнять обе задачи одновременно.

В качестве пластического материала для реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур применяют аутокани, аллотрансплантаты, синтетические материалы. Большинство специалистов едины во мнении, что наилучшими свойствами обладают аутоканты, т.е. изготавливаемые из собственных тканей человека. Однако, зачастую, дефицит собственных тканей (в частности, хрящей) или отказ пациентов от взятия аутокант в областях, находящихся за пределами зоны выполнения основного вмешательства, вынуждают хирургов заниматься поиском новых

пластических материалов.

Интеграция в современную медицинскую науку клеточных технологий позволила по-новому взглянуть на существующие методики применения различных имплантационных материалов для реконструктивной хирургии. Одним из таких материалов, нашедшим достаточно широкое применение во многих разделах медицины, является аутологичный фибриновый матрикс, получаемый из плазмы крови и известный под названием «тромбоцитарный концентрат» или «тромбоцитарный гель». Однако нерешенность таких задач, как стандартизация процессов приготовления препарата, научная и практическая обоснованность применения той или иной его формы, получение статистически значимых данных - требует анализа практического опыта и продолжения научных исследований в этой области в рамках доказательной медицины.

Таким образом, до настоящего времени проблема поиска адекватного пластического материала, отвечающего предъявляемым требованиям, имеющегося в достаточном количестве, остается весьма актуальной в реконструктивной хирургии носа вследствие недостаточной освещенности многих вопросов, связанных с их получением и применением.

Вышеуказанные мотивы побудили провести экспериментальное и клиническое исследование, посвященное применению различных современных имплантатов и трансплантатов, традиционно используемых в реконструктивной хирургии носа, в том числе их сочетанному применению в комбинации с компонентами крови. Исследование является проспективным, состоящим из следующих основных этапов: эксперимент *in vitro*; разработка методики создания фибринового матрикса; эксперимент *in vivo*; клиническая апробация и внедрение методики в практику.

Для разработки оптимальной технологии получения аутологичного тканевого фибринового матрикса было спланировано и проведено исследование среди 20 добровольцев, проходивших стационарное лечение по поводу деформации носа и перегородки носа, у которых производили взятие

образцов крови в количестве 8 пробирок по 9 мл. Для определения оптимальной концентрации хлорида кальция были подобраны точки, соответствующие его концентрациям: 50; 100; 150; 200; 250 мг/мл. Производили активацию обогащенной тромбоцитами плазмы и выполняли тромбоэластографию в соответствии с подобранными условиями для каждой концентрации хлорида кальция. Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрация хлорида кальция, оптимальная для запуска процесса дегрануляции тромбоцитов (из расчета на 10 мл плазмы), находится в пределах от 100 до 200 мг/мл.

Цитоморфология гелевого аутологичного тканевого фибринового матрикса, содержащего аутологичные микрографты хряща перегородки носа размерами 0,1 – 1,0 мм, характеризовалась наличием фрагментов хрящевой ткани «с рыхло» прилежащими нитями фибрина получаемого геля, содержащего единичные форменные элементы крови. Уплотнение геля позволило создать трехмерный тканевой фибриновый матрикс, содержащий аутологичные микрографты хряща, который при морфологическом исследовании характеризовался образованием плотной, упорядоченной фибриновой сети, охватывающей фрагменты хряща и выполняющий функцию каркаса.

Таким образом, разработана технология получения аутологичных носителей тканевых микрографтов, или скаффолдов, основанная на взаимодействии фибрина и клеток имплантируемого материала.

Эксперименты *in vivo* проведены на 36 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой от 170 до 250 г. Исследование выполнено в соответствии с ГОСТ 10993.6 – 2009 и с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации». С целью сравнительной оценки реакции тканей организма на имплантацию различных материалов, наиболее часто используемых в современной реконструктивной хирургии, а также для определения влияния обработки имплантатов и трансплантатов компонентами аутокрови, проведено экспериментальное исследование *in vivo*. При оценке макроскопической картины, во всех группах животных

отмечено более стабильное положение имплантируемого материала в комбинации с фибриновым гелем. Резорбцию наблюдали только в группе с имплантацией костного материала в обеих подгруппах. При гистологической оценке состояния имплантатов и реакции окружающих тканей были выявлены: низкая степень интеграции к окружающим тканям силикона в обеих подгруппах, при минимальной воспалительной реакции окружающих тканей; умеренная воспалительная реакция окружающих тканей при имплантации пористого полиэтилена, менее выраженная в комбинации с фибриновым гелем; высокая степень интеграции к окружающим тканям пористого полиэтилена; потеря структурности обоих вариантов костного трансплантата на ранних сроках, что связано с частичной резорбцией костного материала; сохранение структурности и отсутствие миграции хрящевого трансплантата. Во всех подгруппах отмечены более стабильное положение имплантатов/трансплантатов при комбинации их с фибриновым гелем.

Таким образом, фибриновый матрикс положительно влияет на характеристики имплантатов/трансплантатов в динамике. Репаративные процессы в восстанавливаемых тканях не отличаются от физиологических. Гистологические исследования показали преимущество использования имплантатов/трансплантатов, содержащих тромбоциты плазмы, перед нативными материалами, вне зависимости от типа применяемого имплантата/трансплантата.

В основу клинической части положен анализ результатов хирургического лечения 233 пациентов с деформацией носа и его перегородки, находившихся на лечении в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова в период с 2009 по 2014 гг. Учитывая характер и объем выполненных оперативных вмешательств, все больные распределены на три группы: I группа – 129 (55%) больных – включала в себя пациентов, которым выполнена реконструкция носа по поводу риносколиоза и (или) ринокифоза; II группа – 74 человека (32%) – реконструкция носа при ринолордозе (в т.ч. по поводу сочетанных

деформаций); III группа – 30 пациентов (13%) – реконструкция носа при вторичных деформациях носа и его перегородки (деформации носа и внутриносовых структур у пациентов с врожденными и приобретенными заболеваниями и после ранее проведенных хирургических вмешательств). Для объективизации сравнения результатов исследования внутри каждой из групп были сформированы по две подгруппы больных - основная и подгруппа сравнения. Основную подгруппу составили 122 (52%) пациента, которым была выполнена реконструкция перегородки носа и внутриносовых структур с применением тканевого фибринового матрикса по разработанной оригинальной методике. Подгруппа сравнения включала в себя 111 (48%) пациентов, перенесших реконструкцию носа и внутриносовых структур одним из традиционных способов.

По ходу операции, фрагментарно извлекали деформированные части четырехугольного хряща. В связи со спецификой разработанной методики, размеры и форма полученного хряща, а также его фрагментов, не оказывают никакого существенного влияния на возможность приготовления аутологичного тканевого фибринового матрикса. В частности, допустимо ограничение зоны удаления исключительно деформированными участками хрящей, с сохранением ровной его части. Извлеченные фрагменты хряща тщательно гомогенизировали. После формирования тканевых микрографтов хряща, их смешивали с обогащенной тромбоцитами плазмой. Моделирование фибринового матрикса выполняли непосредственно в операционной, при этом, в зависимости от целей, фрагменты хряща группировали по центру или по периферии - для придания желаемой формы будущему имплантату. Следует отметить, что количество полученного аутологичного тканевого фибринового матрикса напрямую зависит от количества основных его компонентов - чем больше будет добавлено хрящевых фрагментов, тем больший по площади аутологичный тканевой фибриновый матрикс возможно получить. Уплотнение матрикса проводили путем дегидратации стерильной марлевой салфеткой, в результате чего получали прочную эластичную однородную конструкцию, по площади в несколько раз



превышающую изначальные хрящевые фрагменты, которая с легкостью выдерживают на себе вес до 50-70 г, не изменяя своей структуры и целостности. Полученный аутологичный тканевой фибриновый матрикс может быть использован для коррекции деформаций носа и внутриносовых структур.

При значительной травматической деформации или дефиците аутохрящевой ткани, у 11 (5%) человек использовали аутохрящевые трансплантаты из ушной раковины. В качестве опорно-удерживающих трансплантатов спинки носа у 65 (28%) пациентов использован аутологичный тканевой фибриновый матрикс.

Анализ осложнений после проведенных оперативных вмешательств, сопровождающихся остеотомией костей носа при ринокифозе, сколиотических изменениях, а также их сочетании, показывает, что наиболее частой причиной повторных обращений пациентов являются неровности спинки носа, возникающие в результате остеотомии. Это обстоятельство побудило к разработке и применению методики коррекции неровностей спинки носа. Суть методики заключается в следующем: полученный ранее (в ходе проведения пластики перегородки носа) аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещали поднадкостнично, покрывая кости носа и часть хрящевой спинки носа.

Остеотомию при ринолордозе выполняли только при сочетании деформаций – ринолордоз и сколиотические изменения у 21 (9%), а также при деформациях назо-орбито-этмоидального комплекса у 12 (5%). При деформациях назо-орбито-этмоидального комплекса, проводили жесткую фиксацию костных фрагментов, используя титановые минипластины. При устранении врожденных и приобретенных деформаций наружного носа, сопровождающихся ринолордозом, в качестве трансплантатов использовали реберный аутохрящ у 9 (4%) пациентов, а также его костную часть у 2 (0,9%); аутокость, выкроенную из свода черепа - у 3 (1,3%) человек; ушной хрящ - у 10 (4,3%) больных. В качестве синтетических материалов, у 4 (1,7%) пациентов использовали имплантаты спинки носа Medpor, еще у 5 (2,1%) -

силикон. Учитывая многочисленные специфические осложнения, связанные с применением имплантатов и аутотрансплантатов, традиционно используемых в хирургии, у 41 (18%) пациента применена оригинальная методика восполнения недостающего объема аутологичным тканевым фибриновым матриксом, полученным описанным ранее способом. Смоделированный по форме дефекта аутологичный тканевой фибриновый матрикс размещали подкожно в область деформации и фиксировали отдельными узловыми резорбируемыми швами. У 19 (8%) больных также использовали комбинацию аутологичных костных и хрящевых аутотрансплантатов для создания опоры, которые укрывали аутологичным тканевым фибриновым матриксом. Предложенная методика, на наш взгляд, лишена существенных недостатков, описанных при традиционной хирургии спинки носа.

Под нашим наблюдением находились 9 (4%) пациентов с перфорацией перегородки носа в сочетании с деформацией носовых структур. В зависимости от размеров перфорации, для закрытия применяли различные хирургические технологии. В качестве вставки между листками мукоперехондрия использовали в одном клиническом наблюдении пористый полиэтилен, в 3 (1,3%) - ровный участок четырехугольного хряща перегородки, в 3 (1,3%) - аутологичный тканевой фибриновый матрикс, в двух клинических случаях пластический материал не применяли.

Сравнение количества остаточных деформаций носа после реконструктивных вмешательств производили по группам и подгруппам, включая оценку неровностей спинки носа, опущения или изменения положения кончика носа, а также других деформаций.

Учитывая характер хирургических вмешательств у пациентов I группы, наиболее частой причиной остаточной деформации являлась неровность спинки носа, составлявшая 5,4% в основной подгруппе, 16,3% - в подгруппе сравнения. На наш взгляд, основной причиной развития неровностей спинки носа является небольшая толщина кожного покрова в этой области. Применение аутологичных тканевых фибриновых матриксов значительно

снизило частоту такого вида деформаций. Девиация или опущение кончика носа в подгруппе сравнения составила 3%, что было связано с частичным удалением четырехугольного хряща без его последующей реимплантации. Данное осложнение нам удалось уменьшить до 0,8% за счет применения разработанной методики. Прочие остаточные деформации составили 0,8% в основной подгруппе и 2,3% - в подгруппе сравнения.

Анализ остаточных деформаций во II группе показывает наличие большего числа осложнений, что связано с устранением ринолордоза и его комбинаций с другими видами деформаций. Наиболее частой причиной остаточной деформации в этой группе является неровность спинки носа, составившая 4% в основной подгруппе, 18% - в подгруппе сравнения. Основной причиной развития неровностей спинки носа при устранении ринолордоза являлась нестабильность положения имплантата/трансплантата. Применение аутологичных тканевых фибриновых матриксов значительно снизило частоту такого вида деформаций. Девиация или опущение кончика носа в основной подгруппе составили 7%, что было связано с недостаточной опорно-удерживающей функцией аутологичного тканевого фибринового матрикса. Использование «жестких» имплантатов/трансплантатов характеризовалось наличием меньшего количества осложнений и составило 2,7%. Прочие остаточные деформации составили 2,7% в основной подгруппе и 4% - в подгруппе сравнения.

Хирургические вмешательства при врожденных деформациях (расщелина верхней губы и неба и их комбинации), а также повторные реконструктивные операции являются наиболее сложными. Отчасти, это продиктовано отсутствием стандартных подходов к проблеме и всегда сопряжено с использованием пластического материала для реконструкции.

Частой причиной остаточной деформации в III группе являлось опущение/девиация кончика носа, составившее 20% в основной и 13% - в подгруппе сравнения. Это связано с отсутствием «жесткости» аутологичных тканевых фибриновых матриксов в основной подгруппе. Прочие остаточные деформации в основной подгруппе составили 3,3% и 17% - в подгруппе

сравнения и характеризовались развитием рубцовой деформации, различной степени выраженности.

При оценке результатов хирургического лечения, помимо анализа остаточных деформаций в каждой подгруппе выделяли следующие осложнения: кровотечение в послеоперационном периоде, гематома, перфорация перегородки носа, инфекционные осложнения (перихондрит, нагноение/отторжение имплантата/трансплантата). Сравнительный анализ послеоперационных осложнений показал, что удельный вес выявленных осложнений в основной подгруппе значительно ниже, чем в подгруппе сравнения: 1,3% против 9,9%, что, на наш взгляд, связано со значительным положительным влиянием тканевого фибринового матрикса на репаративные процессы после хирургического вмешательства. В основной подгруппе единственное инфекционное осложнение было связано с наличием лигатурного свища в области перегородки носа. В подгруппе сравнения инфекционные (воспалительные) осложнения зарегистрированы у 8 (3,4%) пациентов; из них в качестве имплантата у 5 (2,1%) человек применен пористый полиэтилен, у 2 (0,9%) - силикон, в одном клиническом случае использовали костный аутотрансплантат из гребня подвздошной кости.

Объективные методы исследования носового дыхания у пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения показывают восстановление или улучшение носового дыхания у подавляющего числа оперированных больных обеих подгрупп. Можно констатировать значительное увеличение сатурации у пациентов в случаях применения тканевых фибриновых матриксов при реконструкции носа и внутриносовых структур, где в ряде случаев её показатели достигали 100% значения. Суммарный воздушный объемный поток - заметно больше после реконструкции носа, выполненной по оригинальной методике в отличие от аналогичных показателей у пациентов в подгруппе сравнения. Суммарное сопротивление носовых структур воздушному потоку в точке фиксированного давления после хирургического лечения также значительно уменьшалось в обеих

подгруппах, но показатели в основной подгруппе - лучше, чем в подгруппе сравнения.

Исследования биоптатов зоны трансплантации, выполненные через 16 месяцев после хирургического лечения, показывают полное восстановление хрящевого «каркаса» носа. Результаты применения аутологичных тканевых фибриновых матриксов демонстрируют полное структурное воссоздание анатомической формы утраченного или деформированного фрагмента хряща. Процессы ремоделирования тканей протекают аналогично посттравматическим изменениям, но характеризуются большей упорядоченностью и направленным ангиогенезом.

Таким образом, применение инновационной технологии имплантации аутологичных тканевых фибриновых матриксов позволило решить проблему выбора пластического материала для реконструктивной хирургии носа и внутриносовых структур, улучшить результаты лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур за счет уменьшения количества осложнений, достигнуть более выраженного функционального эффекта по сравнению с традиционными методами.

## **ВЫВОДЫ**

1. Причинами специфических осложнений при реконструкции носа и внутриносовых структур в 25% наблюдений являются дислокация и/или избыточная резорбция пластического материала, в 3% - инфекционные осложнения, в 1,3% - перфорации перегородки носа.
2. Применение аутологичных тканевых микрографтов в комбинации с фибриновым гелем позволяет создать трехмерный тканевой фибриновый матрикс.
3. Применение 10% раствора хлорида кальция в качестве активатора дегрануляции тромбоцитов при концентрациях 100-200 мг/мл является оптимальным для процессов формирования фибринового свертка в ходе получения трехмерного фибринового матрикса.
4. Созданная экспериментальная модель позволяет изучить закономерности течения репаративных процессов при использовании аутологичных тканевых фибриновых матриксов в реконструктивной хирургии носа.
5. Репаративные процессы в восстанавливаемых тканях при использовании имплантатов/трансплантатов в комбинации с компонентами аутокрови не отличаются от физиологических.
6. Разработанный и внедренный метод оперативной техники с применением аутологичных тканевых фибриновых матриксов у пациентов с деформациями носа и внутриносовых структур позволил радикально решить проблему поиска пластического материала для реконструкции.
7. Применение аутологичных тканевых фибриновых матриксов позволяет улучшить результаты лечения пациентов с дефектами и деформациями носа и внутриносовых структур за счет снижения количества осложнений более чем в 3 раза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для профилактики специфических осложнений в реконструктивной хирургии носа целесообразно использовать аутологичные пластические

материалы в комбинации с компонентами аутокрови.

2. Объем аутокрови, требуемый для получения необходимого количества пластического материала, находится в пропорциональной зависимости от потребностей у каждого конкретного пациента; при этом объем эксфузии не должен превышать физиологически допустимую норму.
3. При восстановлении опорно-удерживающих элементов носа, фибриновые матриксы, содержащие аутологичные тканевые микрографты, могут быть применены только в качестве дополнения к традиционно применяемым имплантатам/трансплантатам.
4. Для активации дегрануляции аутотромбоцитов плазмы необходимо использовать 10% раствор хлорида кальция в концентрациях 100-200 мг/мл.
5. Разработанная экспериментальная модель получения тканевых фибриновых матриксов позволяет прогнозировать эффективность их применения в клинической практике.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абакумов М.М., Хватов В.Б., Лебедев Н.В., Платонова Т.К., Мильков С.Б. Реинфузия крови при повреждениях груди и живота // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 1984. - № 4. – С. 78-81.
2. Апостолиди К.Г, Епифанов С.А., Крайник И.В., Михайлов В.В., Бекша И.С. Клеточные технологии в хирургическом лечении деформации перегородки носа // Folia otorhinolaryngologica. - 2012. - V. 18, № 3. - p. 50.
3. Ачкасов Е.Е. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта / Е.Е. Ачкасов [и др.]. - С.10 - 14.
4. Батухтина Е.В., Васильев А.В., Киселева Е.В., Решетов И.В. Тканеинженерный имплантат для замещения дефектов гортани и/или трахеи. – Патент РФ Ru 0000125464 u1, 2013-03-10.
5. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. - СПб.: Гиппократ, 1998. - 744 с.
6. Богдан В.Г. Оценка стимулирующего влияния обогащенной тромбоцитами плазмы в экспериментальной модели культур фибробластов пациентов с трофическими язвами венозной этиологии / В.Г. Богдан, Д.А. Толстов, М.М. Зафранская // Медицинские новости. – 2014. – № 9. – С. 87–89.
7. Брехов Н.Г. Оценка стимулирующего влияния обогащенной тромблящей тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Курск, 2007. – 28 с.
8. Брусова Л.А. Восстановительные операции на лице с применением силиконовых композиций: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – М., 1996. – 58 с.
9. Брусова Л.А., Гербова Л.В., Милешина Н.А., Чкадуа Т.З., Карнаухова А.В. Устранение дефектов ушных раковин различной этиологии имплантатами из силикона: Новая медицинская технология. ФС №2009/252. - М., 2009. – 15 с.



10. Вальтер К. Эволюция ринопластики // Российская ринология. - 1996. - № 1. - С. 5.
11. Ганина Л.И. Применение лиофилизированного гомохряща при устранении деформации носа / Л.И. Ганина, Н.К. Загубелюк, Н.А. Плотников / Материалы докл. 3-й Всесоюз. конф. по пересадке тканей и органов. - Ереван, 1963. - С. 289-290.
12. Груздева А.Т. Клиника и хирургическое лечение некоторых врожденных деформаций ушных раковин. - Дисс. канд. мед. наук. - М., 1969. – 244 с.
13. Груздкова Е.В. Эластические полимеры в ринопластике и восстановлении контуров лобно-носо-орбитальной области // Восстан. хир. в оторинолар. – К.; Здоровья, 1968. - С. 176-178.
14. Ермолаева Т.А. Функционально-биохимические характеристики кровяных пластинок в норме и при тромбоцитопатиях: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - СПб., 1992. - 73 с.
15. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. Менеджмент крови пациента. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов / Под ред. О.Н. Ткачевой. - Пособие для врачей, 2013.
16. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. – М.: РАЕН, 2010. – 347 с.
17. Зарудий Р.Ф., Ахмеров Р.Р. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза / Электронный журнал Регенеративная хирургия. УДК 616.5-085: 615.38, 2005. - № 3.
18. Захаренко Н.В., Козоровицкая Е.И., Палкина Ю.З., Суздальницкая Ж.С. Способы оценки свойств резиновых смесей. - М.: ЦНИИТЭнефтехим. – 1988. - № 3. – 52 с.
19. Кебуладзе И.М. и др. Восстановление формы и размеров молочной железы после радикальной мастэктомии с использованием биогеля ПААГ "Интерфал" // Маммология. - 1996. - № 3. - С. 40-41.

20. Кириллов И.М., Эпштейн Ю.В. Сочетанное использование остеопластики и обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Травматол. и ортопед. России. - 2008. - № 3. - С. 63-67.
21. Климанский В.А., Рудаев Я.А. Трансфузионная терапия при хирургических заболеваниях. — М.: Медицина, 1984. — 256 с.
22. Колесников И.С. Лыткин М.И. Плешаков В.Т. Аутотрансфузия крови и ее компонентов в хирургии. - Владимир. Л. Медицина 1979. - 216 с. 240 с.
23. Крайник И.В., Михайлов В.В., Епифанов С.А., Гаврилюк Б.К., Крайник А.И. Интеграция ауто и алломатериалов в ткани под воздействием обогащенной тромбоцитами плазмы / III-я международная конф. Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии, - М., 2012. - С. 71-73.
24. Лалабекян Б.А. Разработка и внедрение метода использования плазмы, обогащенной тромбоцитами, при хирургических стоматологических вмешательствах. - Автореф дисс кмн, 2006. — 28 с.
25. Лимберг А.А. Опорная и контурная пластика размельченным хрящом / А.А. Лимберг // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 1957. - № 7. - С. 7-9.
26. Лопухова И.Г. Принципы хирургического лечения больных с прогрессирующей гемиатрофией лица. - Дисс. канд. мед. наук. — М., 2003. — 135 с.
27. Мазуров А.В. Структура и функции мембранных гликопротеидов тромбоцитов / А.В. Мазуров, С.А. Васильев // Гематология и трансфузиология. - 1994. - № 1. - С. 29-34.
28. Матвеев С.А. Хирургия абсцессов сердца. — Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 1995. — 48 с.
29. Михельсон Н.М. Восстановительные операции челюстно-лицевой

- области. - М.: Медгиз, 1962. - 170 с.
30. Михельсон Н.М. Несколько замечаний по поводу исправления седловидных носов / Н. М. Михельсон // Вестн. оториноларингологии. - 1952. - № 1. - С. 67-68.
  31. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица. - Дисс. д-ра мед. наук. - С-Пб., 1994. – 286 с.
  32. Нурмухамедов Р.М., Аталиев А.Е. Органосберегающие операции в сочетании с ваготомией в лечении urgentных осложнений язвенной болезни / Матер. III съезда терапевтов Узбекистана.
  33. Оболенский В.Н. Метод локального отрицательного давления в лечении гнойно-септических осложнений. - 2014. - № 1. - С. 16-19.
  34. Пискунов С.З., Разиньков С.П., Литовко А.Н., Лыкова Е.И. Ринопластика хрящом перегородки носа, консервированным в пчелином меде / Тр. 8-го съезда оториноларингологов Украины. - Киев, 1995. - С. 78-79.
  35. Просяникова Н.В. Аутологичная богатая тромбоцитами плазма в лечении язвенных поражений нижних конечностей. - Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2014 – 28 с.
  36. Русецкий Ю.Ю. Функциональные и эстетические аспекты диагностики и реконструктивного хирургического лечения свежих травм наружного носа. – Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - М., 2009. - 45 с.
  37. Савцова Т.В. Принципы удлиняющей ринопластики при устранении деформаций носа. - Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2001. — 22 с.
  38. Саркисов Д.С., Ремезов П.П. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М., 1960.
  39. Светлаков М.И. Об исправлении седловидного носа после травмы. - 1954. - 243 с.
  40. Сутугин В.В. О переливании крови. – Дисс. д-ра мед. наук. – СПб, 1865.

41. Фадеев Н.П., Сухов В.Ю., Шевченко Ю.Л. и др. Способ топической диагностики воспалительных заболеваний сердца. Описание изобретения к патенту Российской Федерации. - М., 1999. - Бюлл. № 25 RU 2136218. - С. 1.
42. Фадеев Н.П., Сухов В.Ю., Шевченко Ю.Л. и др. Томосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-ГМПАО-аутолейкоцитами в диагностике очагов инфекции у кардиохирургических больных с лихорадкой неясного генеза // Визуализация в клинике. - 1998. - № 13. - С. 9-13.
43. Фролова Л.Е. Применение консервированного кадаверного хряща для восстановления деформации носа у лепрозных больных / Л.Е. Фролова, В.М. Маркова, В.К. Телегин / Материалы 2-й Респ. конф. стоматологов и зубных врачей. - Ташкент, 1966. - С. 44-46.
44. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Абсцессы сердца. - СПб.: Наука, 1996. – 159 с.
45. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Абсцессы сердца. - СПб.: Наука, 1996. – 159 с.
46. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Соловьев И.А. Роль ангиогенеза в норме и патологии // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. - 2001. Т. 5, № 1. - С. 92-97.
47. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. - СПб.: ГМУ, 2000.
48. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови. Год: 2007 Издание: Бином.
49. Эзрохин В.М. Способ коррекции носа с толстой пористой кожей. / Патент на изобретение № 2090155. Приоритет от 12.06.1994.
50. Alam M., Dover J.S., Klein A.W., Arndt K.A. Botulinum exotoxin for hyperfunctional facial lines: where not to inject // Arch Dermatol. - 2002 Sep; 138 (9): 1180-5.
51. Alsousou J., Thompson M., Hulley P., Noble A., Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature // J Bone Joint Surg Br. - 2009 Aug; 91 (8): 987-96.

doi: 10.1302/0301-620X.91B8.22546.

52. Anilkumar K., Geetha A., Umasudhakar, Ramakrishnan T., Vijayalakshmi R., Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach // *J Indian Soc Periodontol*. 2009 Jan; 13 (1): 50-4. doi: 10.4103/0972-124X.51897.
53. Barondes R., Judge W.D., Towne C.G., Baxter M.L. The silicones in medicine; new organic derivatives and some of their unique properties // *Mil Surg*. - 1950 May; 106 (5): 379-87.
54. Becker D.G., Weinberger M.S., Greene B.A., Tardy M.E. Jr. Clinical study of alar anatomy and surgery of the alar base // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. - 1997 Aug; 123 (8): 789-95.
55. Becker D.G., Weinberger M.S., Greene B.A., Tardy M.E. Jr. Clinical study of alar anatomy and surgery of the alar base // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. - 1997 Aug; 123 (8): 789-95.
56. Bir S.C., Esaki J., Marui A., Sakaguchi H., Kevil C.G., Ikeda T., Komeda M., Tabata Y., Sakata R. Therapeutic treatment with sustained-release platelet-rich plasma restores blood perfusion by augmenting ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis in diabetic mice // *J Vasc Res*. 2011; 48 (3): 195-205. doi: 10.1159/000318779. Epub 2010 Nov 23.
57. Blomme E.A., Sugimoto Y., Lin Y.C., Capen C.C., Rosol T.J. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts // *Mol Cell Endocrinol*. - 1999 Jun 25; 152 (1-2): 189-97.
58. Braccini F., Dohan D.M. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposstructure (Coleman's technique): preliminary results // *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2007; 128 (4): 255-60.
59. Chaput C.D., Patel K.V., Brindley G.W., Roux M.A., Hu N., Dmitriev A., Cunningham B. Influence of a platelet concentrate on prosthetic bone ingrowth in a rabbit model // *J Surg Orthop Adv*. 2007 Winter; 16 (4): 159-

- 63.
60. Chiu E.S., Gimble J.M. Discussion: Prevalence of endogenous CD34+ adipose stem cells predicts human fat graft retention in a xenograft model // *Plast Reconstr Surg.* - 2013 Oct; 132 (4): 859-60. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a01539.
61. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M.O., Schoeffler C., Dohan S.L., Dohan A.J., Mouhyi J., Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 2006 Mar; 101 (3): e 56-60.
62. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M.O., Schoeffler C., Dohan S.L., Dohan A.J., Mouhyi J., Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar; 101 (3): 299-303.
63. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M.O., Schoeffler C., Dohan S.L., Dohan A.J., Mouhyi J., Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar; 101 (3): e 56-60.
64. Clark R.A., Nielsen L.D., Welch M.P., Mc Pherson J.M. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta // *J Cell Sci.* - 1995 Mar; 108 (Pt. 3): 1251-61.
65. Constantian M.B. The incompetent external nasal valve: pathophysiology and treatment in primary and secondary rhinoplasty // *Plast Reconstr Surg.* - 1994 Apr; 93 (5): 919-31; discussion 932-3.
66. Constantian M.B., Clardy R.B. The relative importance of septal and nasal valvular surgery in correcting airway obstruction in primary and secondary rhinoplasty // *Plast Reconstr Surg.* - 1996 Jul; 98 (1): 38-54; discussion 55-8.
67. Creaney L., Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management

- of sports injuries: the state of play // *Br J Sports Med.* - 2008 May; 42 (5): 314-20. Epub 2007 Nov 5.
68. De Nicola R.R. Permanent artificial, silicone, urethra // *J Urol.* - 1950 Jan; - 63 (1): 168-72.
69. Desmoulière A., Redard M., Darby I., Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar // *Am J Pathol.* - 1995 Jan; 146 (1): 56-66.
70. Dohan Ehrenfest D.M., Bielecki T., Mishra A., Borzini P., Inchingolo F., Sammartino G., Rasmusson L., Evert P.A. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes // *Curr Pharm Biotechnol.* - 2012 Jun; 13 (7): 1131-7.
71. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) // *Trends Biotechnol.* - 2009 Mar; 27 (3): 158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31.
72. Duffy D.M. Commentary: a new way of treating silicone granulomas? // *Dermatol Surg.* - 2012 Oct; - 38 (10): 1747-50. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02499.x.
73. Emerson R.J. 4 th, Camesano T.A. Nanoscale investigation of pathogenic microbial adhesion to a biomaterial // *Appl Environ Microbiol* - 2004 Oct; - 70 (10): 6012-22.
74. Enoch S., Miller D.R., Price P.E., Harding K.G. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature // *Int Wound J.* - 2004 Sep; 1 (3): 165-75.
75. Enoch S., Miller D.R., Price P.E., Harding K.G. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature // *Int Wound J.* - 2004 Sep; 1 (3): 165-75.

76. Escudero F.J., Guarch R., Lozano J.A. Tissue reaction to breast prostheses. Periprosthetic capsular contracture // *An Sist Sanit Navar.* – 2005. 28. Suppl. 2: 41-53.
77. Fennis J.P., Stoelinga P.J., Jansen J.A. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats // *Int J Oral Maxillofac Surg.* - 2004 Jan; 33 (1): 48-55.
78. Fernández-Barbero J.E., Galindo-Moreno P., Avila-Ortiz G., Caba O., Sánchez-Fernández E., Wang H.L. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel // *Clin Oral Implants Res.* 2006 Dec; 17 (6): 687-93.
79. Gentile P., De Angelis B., Pasin M., Cervelli G., Curcio C.B., Floris M., Di Pasquali C., Bocchini I., Balzani A., Nicoli F., Insalaco C., Tati E., Lucarini L., Palla L., Pascali M., De Logu P., Di Segni C., Bottini D.J., Cervelli V. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face // *J Craniofac Surg.* 2014 Jan; 25 (1): 267-72. doi: 10.1097/01.scs.0000436746.21031.ba.
80. Goin M.K., Goin J.M. Midlife reactions to mastectomy and subsequent breast reconstruction // *Arch Gen Psychiatry.* - 1981 Feb; 38 (2): 225-7.
81. Goin M.K., Rees T.D. A prospective study of patients' psychological reactions to rhinoplasty // *Ann Plast Surg.* - 1991 Sep; 27 (3): 210-5.
82. Goode R.L. Surgery of the incompetent nasal valve // *Laryngoscope.* - 1985 May; 95 (5): 546-55.
83. Gregory G.F. Silicone-associated tissue reaction: a dilemma for oral and maxillofacial surgeons // *Br J Oral Maxillofac Surg.* - 1995 Jun; 33 (3): 180-4.
84. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction // *J Cell Biol.* - 1994 Feb; 124 (4): 401-4. Review.
85. Gubisch W., Dacho A. Faults and failure: aesthetic rhinoplasty plus brow,



- eyelid and conchal surgery // *Laryngorhinootologie*. - 2013 Apr; 92. Suppl. 1: S. 73-87. doi: 10.1055/s-0033-1337926. Epub 2013 Apr 26.
86. Guerrerosantos J. Temporoparietal free fascia grafts in rhinoplasty // *Plast Reconstr Surg*. - 1984 Oct; 74 (4): 465-75.
87. Gunter J.P., Rohrich R.J. Augmentation rhinoplasty: dorsal onlay grafting using shaped autogenous septal cartilage // *Plast Reconstr Surg*. - 1990 Jul; 86 (1): 39-45.
88. Guyuron B., Raszewski R.L. A critical comparison of osteoplastic and alloplastic augmentation genioplasty // *Aesthetic Plast Surg*. - 1990 Summer; 14 (3): 199-206.
89. Hodgkinson D.J. The Eurasian nose: aesthetic principles and techniques for augmentation of the asian nose with autogenous grafting // *Aesthetic Plast Surg*. - 2007 Jan-Feb; 31 (1): 28-31.
90. Igarashi A., Okochi H., Bradham D.M., Grotendorst G.R. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair // *Mol Biol Cell*. - 1993 Jun; 4 (6): 637-45.
91. Jacinto S.S. Ten-year experience using injectable silicone oil for soft tissue augmentation in the Philippines // *Dermatol Surg*. - 2005 Nov; 31 (11 Pt. 2): 1550-4; discussion 1554.
92. Jordan D.R., St Onge P., Anderson R.L., Patrinely J.R., Nerad J.A. Complications associated with alloplastic implants used in orbital fracture repair // *Ophthalmology*. - 1992 Oct; 99 (10): 1600-8.
93. Jürgensmeier J.M., Schmitt C.P., Viesel E., Höfler P., Bauer G. Transforming growth factor beta-treated normal fibroblasts eliminate transformed fibroblasts by induction of apoptosis // *Cancer Res*. - 1994 Jan 15; 54 (2): 393-8.
94. Kamer F.M., Parkes M.L. Gelatin film. A useful adjunct in rhinoplastic surgery // *Arch Otolaryngol*. - 1977 Nov; 103 (11): 667-70.
95. Kamer F.M., Pieper P.G. Nasal tip surgery: a 30-year experience // *Facial Plast Surg Clin North Am*. - 2004 Feb; 12 (1): 81-92.

96. Kane C.J., Hebda P.A., Mansbridge J.N., Hanawalt P.C. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing // *J Cell Physiol.* - 1991 Jul; 148 (1): 157-73.
97. Kelman C.D. The history and development of phacoemulsification // *Int Ophthalmol Clin.* - 1994 Spring; 34 (2): 1-12.
98. Keskin G., Boyacı Z., Ustundag E., Kaur A., Almaç A. Use of polyethylene terephthalate and expanded-polytetrafluoroethylene in medialization laryngoplasty // *J Laryngol Otol.* - 2003 Apr 117 (4): 294-7.
99. Kim D.H. 1, Je Y.J., Kim C.D., Lee Y.H., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast // *Ann Dermatol.* 2011 Nov; 23 (4): 424-31. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424. Epub 2011 Nov 3.
100. Kondrová J., Karel I. Long-term results after implantation of silicone orbital implants // *Cesk Oftalmol.* - 1990 Nov; 46 (6): 415-21.
101. Kovalszky I., Schaff Z., Jeney A. Potential markers (enzymes, proteoglycans) for human liver tumors // *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 1993 ;64 (5-6): 157-63.
102. Lassus C. Expanded PTFE in the treatment of facial wrinkles // *Aesthetic Plast Surg* - 1991 Spring; 15 (2): 167-74.
103. Lauer G., Sollberg S., Cole M., Flamme I., Stürzebecher J., Mann K., Krieg T., Eming S.A. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds // *J Invest Dermatol.* - 2000 Jul; 115 (1): 12-8.
104. Leaf N. SMAS autografts for the nasal dorsum // *Plast Reconstr Surg.* - 1996 May; 97 (6): 1249-52.
105. Lee K.S., Wilson J.J., Rabago D.P., Baer G.S., Jacobson J.A., Borrero C.G. Musculoskeletal applications of platelet-rich plasma: fad or future? // *AJR Am J Roentgenol.* - 2011 Mar; 196 (3): 628-36. doi: 10.2214/AJR.10.5975.
106. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A

- study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am J Pathol.* - 1975 Jan; - 78 (1): 71-100.
107. Lemperle G., Gauthier-Hazan N., Wolters M., Eisemann-Klein M., Zimmermann U., Duffy D.M. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes // *Plast Reconstr Surg.* - 2009 Jun; 123 (6): 1842-63. doi: 10.1097/PRS.0b013e31818236d7.
108. Levenson S.M., Geever E.F., Crowley L.V., Oates J.F., Berard C.W., Rosen H. The healing of rat skin wounds // *Ann Surg.* - 1965 Feb; 161: 293-308.
109. Liu B., Tan X.Y., Liu Y.P., Xu X.F., Li L., Xu H.Y., An R., Chen F.M. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation // *Tissue Eng Part C Methods.* 2013 Jan; 19 (1): 1-14. doi: 10.1089/ten.TEC.2012.0126.
110. Marchese C., Felici A., Visco V., Lucania G., Igarashi M., Picardo M., Frati L., Torrisi M.R. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes // *J Invest Dermatol.* - 2001 Apr; 116 (4): 623-8.
111. Marvin J.A. Infection control for the burn patient // *Nurs Clin North Am.* - 1980 Dec; 15 (4): 833-42.
112. Marx R.E. Bone harvest from the posterior ilium // *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* - 2005 Sep; 13 (2): 109-18.
113. Marx R.E. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction // *Clin Plast Surg.* - 1994 Jul; 21 (3): 377-92.
114. Marx R.E. Mandibular reconstruction // *J Oral Maxillofac Surg.* - 1993 May; 51 (5): 466-79.
115. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jun; 85 (6): 638-46.
116. Matton G. Primary functional and esthetic repair of facial injuries with

- plastic surgery // *Acta Chir Belg.* - 1972; Suppl. 2: 33-48.
117. Mauriello J.A., McShane R.M. Voglino J. Use of vicryl (polyglactin 910) mesh implant for correcting enophthalmos and hypophthalmos. A study of löpatients // *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* – 1990 - V. 6, № 4. - P. 247-251.
  118. McKinney P., Cook J.Q. A critical evaluation of 200 rhinoplasties // *Ann Plast Surg.* - 1981 Nov; 7(5): 357-61.
  119. Mehta V. Platelet-rich plasma: a review of the science and possible clinical applications // *Orthopedics.* - 2010 Feb; 33 (2): 111. doi: 10.3928/01477447-20100104-22.
  120. Michel R.G., Patterson C.N. Evaluation of sclera as a homograft in facial plastic and reconstructive surgery // *Otolaryngology.* - 1978 Mar-Apr; - 86 (2): ORL 206-14.
  121. Mishra A., Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma // *Am J Sports Med.* - 2006 Nov; 34 (11): 1774-8. Epub 2006 May 30.
  122. Muhlbauer W.D. Long-term behaviour of preserved homologous rib cartilage in the correction of saddle nose deformity // *Br J Plast Surg.* - 1971 Oct; 24 (4): 325-33.
  123. Nishimoto S., Oyama T., Matsuda K. Simultaneous concentration of platelets and marrow cells: a simple and useful technique to obtain source cells and growth factors for regenerative medicine // *Wound Repair Regen.* 2007 Jan-Feb; 15 (1): 156-62.
  124. Nolst Trenité G.J. A modified anterior scoring technique // *Facial Plast Surg.* - 1994 Jul; 10 (3): 255-66.
  125. Nolst Trenite G.J. *Rhinoplasty.* - Kugler Publications, 1993.
  126. Pak M.W., Chan E.S., van Hasselt C.A. Late complications of nasal augmentation using silicone implants // *J Laryngol Otol.* - 1998 Nov; 112 (11): 1074-7.
  127. Park E.J., Kim E.S., Weber H.P., Wright R.F., Mooney D.J. Improved bone healing by angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma and its synergistic

- enhancement by bone morphogenetic protein-2 // *Int J Oral Maxillofac Implants*. - 2008 Sep-Oct; 23 (5): 818-26.
128. Parker J.A., Walboomers X.F., Von Den Hoff J.W., Maltha J.C., Jansen J.A. Soft tissue reaction to microgrooved poly-L-lactic acid implants loaded with transforming growth factor beta (3) // *Tissue Eng*. - 2003 Feb; 9 (1): 117-26.
129. Picha G.J., Goldstein J.A. Investigation of silicone oil and fumed silica in an adjuvant animal model // *Plast Reconstr Surg*. - 1997 Sep; 100 (3): 643-52.
130. Pietramaggiore G., Scherer S., Orgill D.P. The wound watch: an objective staging system for wounds in the diabetic (db/db) mouse model // *Methods Mol Biol*. 2013; 1037: 245-54. doi: 10.1007/978-1-62703-505-7\_13.
131. Pires Fraga M.F., Nishio R.T., Ishikawa R.S., Perin L.F., Helene A. Jr, Malheiros C.A. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Dec; 63 (12): e 818-22. doi: 10.1016/j.bjps.2010.07.003.
132. Plachokova A.S., Nikolidakis D., Mulder J., Jansen J.A., Creugers N.H. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review // *Clin Oral Implants Res*. - 2008 Jun; 19 (6): 539-45. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01525.x. Epub 2008 Apr 16.
133. Por Y.C. 1, Yeow V.K., Louri N., Lim T.K., Kee I., Song I.C. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. - 2009 Aug; 62(8): 1030-4. doi: 10.1016/j.bjps.2008.01.013. Epub 2008 Jun 11.
134. Pu L.L., Yoshimura K., Coleman S.R. Future Perspectives of Fat Grafting // *Clin Plast Surg*. 2015 Jul; 42 (3): 389-94. doi: 10.1016/j.cps.2015.03.007. Epub 2015 Apr 18.
135. Revankar C.M., Advani S.H., Naik N.R. Altered Ca<sup>2+</sup> homeostasis in polymorphonuclear leukocytes from chronic myeloid leukaemia patients // *Mol Cancer*. 2006 Nov 27; 5: 65.
136. Romo T., Baratelli R., Raunig H. Avoiding complications of microtia and otoplasty // *Facial Plast Surg*. - 2012 Jun; 28 (3): 333-9. doi: 10.1055/s-

0032-1312692.

137. Saffle J.R., Fitzpatrick K., Jordan M., Kagan R., Purdue G., Clark W., Cruse W., Love R., Devaney M., Reig L., et al. Development of computerized registry for the patient with burns: Part I // *J. Burn Care Rehabil.* - 1993 Mar-Apr; 14 (2 Pt. 1): 199-206.
138. Sampson S., Gerhardt M., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review // *Curr Rev Musculoskelet Med.* - 2008 Dec; 1 (3-4): 165-74. doi: 10.1007/s12178-008-9032-5.
139. Sampson S., Gerhardt M., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review // *Curr Rev Musculoskelet Med.* - 2008 Dec; 1 (3-4): 165-74. doi: 10.1007/s12178-008-9032-5.
140. Schaaf H., Streckbein P., Lendeckel S., Heidinger K.S., Rehmann P., Boedeker R.H., Howaldt H.P. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 2008 Nov; 106 (5): 673-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.04.004. Epub 2008 Jul 7.
141. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L., Landthaler M., Babilas P. Wound healing in the 21-st century // *J Am Acad Dermatol.* - 2010 Nov; 63 (5): 866-81. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.048. Epub 2010 Jun 23.
142. Sheen J.H. Spreader graft: a method of reconstructing the roof of the middle nasal vault following rhinoplasty // *Plast Reconstr Surg.* - 1984 Feb; 73 (2): 230-9.
143. Simons R.L. A personal report: emphasizing the endonasal approach // *Facial Plast Surg Clin North Am.* - 2004 Feb; 12 (1): 15-34.
144. Sommeling C.E., Heyneman A., Hoeksema H., Verbelen J., Stillaert F.B., Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Mar; 66 (3): 301-11. doi: 10.1016/j.bjps.2012.11.009.
145. Sorrell J.M., Baber M.A., Caplan A.I. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth

- factors / cytokines and in their interaction with keratinocytes // *J Cell Physiol.* - 2004 Jul; 200 (1): 134-45.
146. Staffel G., Shockley W. Nasal implants // *Otolaryngol Clin North Am.* - 1995 Apr; 28 (2): 295-308.
147. Takikawa M., Ishihara M., Takabayashi Y., Sumi Y., Takikawa M., Yoshida R., Nakamura S., Hattori H., Yanagibayashi S., Yamamoto N., Kiyosawa T. Enhanced healing of mitomycin C-treated healing-impaired wounds in rats with PRP-containing fragmin/protamine microparticles (PRP&F/P MPs) // *J Plast Surg Hand Surg.* 2015 Apr 13: 1-7.
148. Tang Y.Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets // *Infect Immun.* 2002 Dec; 70 (12): 6524-33.
149. Tardy M.E. Jr., Kron T.K., Younger R., Key M. The cartilaginous pollybeak: etiology, prevention, and treatment // *Facial Plast Surg.* - 1989 Winter; 6 (2): 113-20.
150. Tardy M.E. Jr., Schwartz M., Parras G. Saddle nose deformity: autogenous graft repair // *Facial Plast Surg.* - 1989 Winter; 6 (2): 121-34.
151. Tardy M.E. Jr., Cheng E.Y., Jernstrom V. Misadventures in nasal tip surgery. Analysis and repair // *Otolaryngol Clin North Am.* - 1987 Nov; 20 (4): 797-823.
152. Tayapongsak P., O'Brien D.A., Monteiro C.B., Arceo-Diaz L.Y. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow // *J Oral Maxillofac Surg.* - 1994 Feb; 52 (2): 161-5; discussion 166.
153. Thomas J.R., Tardy M.E. Jr. Complications of rhinoplasty // *Ear Nose Throat J.* - 1986 Jan; 65 (1): 19-34.
154. Thor A., Wannfors K., Sennerby L., Rasmusson L. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet-rich plasma, and implants: 1-year results of a controlled prospective 5-year study // *Clin Implant Dent Relat Res.* - 2005; 7 (4): 209-20.
155. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing // *J.*

- Investig. Dermatol. Symp. Proc. - 2000 Dec; - 5 (1): - 40-6.
156. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. - 2000 Dec; - 5 (1): - 40-6.
157. Toriumi D.M., Josen J., Weinberger M., Tardy M.E. Jr. Use of alar batten grafts for correction of nasal valve collapse // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. - 1997 Aug; 123 (8): 802-8.
158. Torres J., Tamimi F., Martinez P.P., Alkhraisat M.H., Linares R., Hernández G., Torres-Macho J., López-Cabarcos E. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial // J Clin Periodontol. - 2009 Aug; 36 (8): 677-87. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01437.x. Epub 2009 Jun 26.
159. Trumpy I.G., Lyberg T. In vivo deterioration of proplast-teflon temporomandibular joint interpositional implants: a scanning electron microscopic and energy-dispersive X-ray analysis // J Oral Maxillofac Surg. 1993 Jun; 51 (6): 624-9.
160. Urist M.R. Osteoinduction in undemineralized bone implants modified by chemical inhibitors of endogenous matrix enzymes. A preliminary report.
161. Ustundag E., Boyaci Z., Keskin G. Soft tissue response of the larynx to silicone, Gore-Tex, and irradiated cartilage implants // Laryngoscope. - 2005 Jun; 115 (6): 1009-14.
162. Valdatta L., Fidanza C., Thione A., Benedetta B., Reguzzoni M., Protasoni M. Experimental study in rats: does varying the hardness of a silicone implant affect the type of capsule that surrounds it? // Plast Reconstr Surg. - 2006 Mar; 117 (3): 1076.
163. Van Kooten T.G., Spijker H.T., Busscher H.J. Plasma-treated polystyrene surfaces: model surfaces for studying cell-biomaterial interactions // Biomaterials. - 2004 May; 25 (10): 1735-47.
164. Welch M.P., Odland G.F., Clark R.A. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction // J Cell Biol. - 1990 Jan; 110 (1):



- 133-45.
165. Werner S., Beer H.D., Mauch C., Lüscher B., Werner S. The Mad 1 transcription factor is a novel target of activin and TGF-beta action in keratinocytes: possible role of Mad 1 in wound repair and psoriasis // *Oncogene*. - 2001 Nov 8; 20 (51): 7494-504.
  166. White J.G. Electron-dense chains and clusters in platelets from patients with storage pool-deficiency disorders // *J Thromb Haemost*. - 2003 Jan; 1 (1): 74-9.
  167. Wilgus T.A., Matthies A.M., Radek K.A., Dovi J.V., Burns A.L., Shankar R., Di Pietro L.A. Novel function for vascular endothelial growth factor receptor-1 on epidermal keratinocytes // *Am J Pathol*. - 2005 Nov; 167 (5): 1257-66.
  168. Witters P., Hoylaerts M., Freson K., de Vos R., van Pelt J., Nevens F., van Geet C., Cassiman D. ADP-degrading enzymes inhibit platelet activation in bile duct-ligated rats // *J Thromb Haemost*. - 2010 Feb; 8 (2): 360-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03684.x. Epub 2009 Nov 6
  169. Wolfe S.A. Surgical treatment of exophthalmos and enophthalmos // *Ann Ophthalmol*. - 1981 Aug; 13 (8): 995-1002.
  170. Wrotniak M., Bielecki T., Gaździk T.S. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery // *Ortop Traumatol Rehabil*. 2007 May-Jun; 9 (3): 227-38.
  171. Yu B., Zuo F., Liu J.F., Gui L. Surgical therapy of midline skull defect accompanied with frontal sinus injury // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. - 2012 Mar; 28 (2): 105-9.
  172. Zhao Y., Qiao Q., Yue Y., Kou X., Liu Z. Clinical and histologic evaluation of a new injectable implant: hydrophilic polyacrylamide gel // *Ann Plast Surg*. - 2004 Sep; 53 (3): 267-72.