

На правах рукописи

Ворона Юрий Сергеевич

**ПРИМЕНЕНИЕ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ
ТРОМБОЦИТАМИ, ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ В
ОБЛАСТИ ПЛОТОЧНЫХ ШВОВ**

14.01.17 – хирургия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Курск – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Липатов Вячеслав Александрович**
кандидат медицинских наук, доцент **Хвостовой Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

Андреев Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор кафедры

Голубцов Андрей Константинович – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер», онкологическое (головы и шеи) отделение №8, заведующий отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава РФ (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), а с авторефератом на сайте ВАК: vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Галина Сергеевна Маль

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Лечение и профилактика раневых осложнений после операций на органах верхних дыхательных и пищеварительных путей продолжают оставаться актуальной проблемой (Gonzalez-Marquez, R., 2012). Раневые инфекции отмечаются у 29 – 57 % больных (Трунин, Е. М., 2004; Ларичев, А. Б., 2008; Chaucar, D., 2013).

Расширение диапазона и объема оперативных вмешательств на органах шеи за последние десятилетия способствовало значительному увеличению частоты послеоперационных осложнений (Валдина, Е. В., 2006). Наличие онкопатологии является независимым фактором риска их развития (Schwartz, S. R., 2004). Это связано с наличием опухолевой интоксикации, истощения, анемии, длительностью и объемом оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, предшествующей химио – или лучевой терапией (Дмитриева, Н. В., 2001). В лечении опухолей гортани, глотки и полости рта оперативный метод является самым важным компонентом комбинированного и комплексного лечения. Оперативные вмешательства, как правило, отличаются повышенной технической сложностью и носят комбинированный, расширенный характер, то есть сопровождаются резекцией не менее трех смежных анатомически органов в сочетании с шейной лимфодиссекцией с одной или с двух сторон (Романчишен, А. Ф., 2002). Все операции при опухолях головы и шеи можно отнести к контаминированным или даже инфицированным – в тех случаях, когда опухоли сопутствуют распад и вторичное нагноение (Fraoli, R., 2004).

Наиболее частыми видами осложнений, связанными с несостоятельностью послеоперационных швов, являются нагноение мягких тканей и кожных лоскутов, свищеобразование и аррозивные кровотечения из магистральных сосудов шеи (Пачес, А. И., 2000). Наличие сквозных кожно-глочочных дефектов приводит к длительному ношению назогастрального зонда и сопровождается постоянным слюнотечением, что снижает качество жизни (Неробеев, А. И., 1997).

Несмотря на большое количество работ, вопрос о профилактике осложнений, связанных с несостоятельностью послеоперационных швов, остается не

полностью решенным. При проведении многочисленных исследований доказана важная регуляторная роль факторов роста в процессах заживления поврежденных тканей (Семенов, Ф. В., 2005; Дудка, В. Т., 2008; Гончарова, О. Г., 2011; Суковатых, Б. С., 2012). Наиболее удобным источником их получения является аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (ОТП). Несмотря на ее широкое использование в медицине, при операциях на органах головы и шеи для повышения стабильности послеоперационных швов препарат до настоящего времени не использовался.

Цель работы: снижение количества послеоперационных инфекционных раневых осложнений у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на гортани, глотке и полости рта путем применения мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в области послеоперационных швов для повышения их стабильности.

Задачи исследования:

1. Проанализировать причины осложнений, ведущих к несостоятельности швов после операций на гортани, глотке и полости рта.
2. Изучить влияние мембран из плазмы, обогащенной тромбоцитами, на регенерацию тканей в области шва пищевода в эксперименте.
3. Разработать методики формирования шва полости рта, глотки и глоточно-пищеводного анастомоза.
4. Оценить результаты применения мембран из плазмы, обогащенной тромбоцитами, в послеоперационном периоде.
5. Оценить экономическую эффективность применения мембран из плазмы, обогащенной тромбоцитами, для повышения стабильности послеоперационных швов.

Научная новизна исследования

Впервые в эксперименте на животных с использованием модели послыно ушитой раны шейного отдела пищевода на основании объективного статистического анализа морфологических и морфометрических данных выявлена ранозаживляющая активность мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами,

при ее использовании в области шва пищевода.

Изучено влияние различных факторов риска на заживление ран после хирургических вмешательств на гортани, глотки и полости рта. Определено, что наиболее значимым из них, ухудшающим течение раневого процесса, является предоперационная лучевая терапия ($p = 0,0009$).

На основании экспериментальных данных предложена модификация способа наложения швов слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (патент на изобретение №2328473) и способа формирования глоточно-пищеводного анастомоза (ГПА) после ларингэктомии (патент на изобретение № 2331375), заключающегося в дополнительном укрытии линии швов мембранами ОТП, что позволило достоверно снизить количество послеоперационных местных инфекционных осложнений в 1,5 раза (с 42,6% до 27,2%), среди которых количество орофарингостом уменьшилось в 2,7 раза (с 15,8% до 5,8%).

Впервые дана оценка экономической эффективности и целесообразности использования предлагаемых способов ушивания послеоперационных дефектов глотки, полости рта и пищевода с применением мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Определено, что ее использование уменьшает средние прямые затраты на 17,4 тыс. руб (с $93,9 \pm 12,4$ до $76,5 \pm 8,5$) из расчета на одного пациента.

Практическая значимость

Анализ влияния на заживление послеоперационных ран различных факторов риска выявил, что только лучевая терапия ухудшает их заживление. Впервые доказано, что применение мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, улучшает течение послеоперационного периода ($p = 0,03$).

Данные экспериментального исследования, выявившие стимулирующее влияние мембран ОТП на регенерацию тканей в области пищеводного шва, позволили рекомендовать ее для клинического изучения.

Результаты клинического исследования позволяют обосновать практическое применение мембран ОТП для повышения стабильности швов после хирургических вмешательств на гортани, глотке и полости рта. Внедрение

способа ушивания послеоперационных дефектов полости рта и глотки с использованием мембран ОТП позволило уменьшить количество местных инфекционных осложнений, связанных с несостоятельностью послеоперационных швов.

Доказана экономическая обоснованность использования мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для повышения стабильности послеоперационных швов. Это позволило сократить общий койко-день на 5 сут ($29,6 \pm 6,1$ до $24,1 \pm 6,1$) и привело к снижению средних прямых затрат на 18,5%.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 02 декабря 2014 года, на заседании кафедры онкологии. Основные положения диссертации представлены на заседаниях областных обществ онкологов (2009, 2010, 2011, 2012), хирургов (2010, 2012), оториноларингологов (2014), итоговых научных сессиях КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально - Черноземного научного центра РАМН (2009, 2010), на IV Международном онкологическом конгрессе «Опухоли головы и шеи» (Байкал, 2011 в г. Иркутск, 02 - 04.09.2011), на II Евразийском конгрессе по опухолям головы и шеи в республике Казахстан, (г. Алматы, 30 мая - 02 июня 2011), Всероссийской Конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева, «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи», (Москва, 29 - 30 сентября 2011).

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, из них 4 в рекомендуемых ВАК изданиях, получено 4 патента РФ на изобретение.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предоперационная лучевая терапия достоверно влияет на заживление послеоперационных ран, способствуя увеличению частоты послеоперационных инфекционных осложнений в 2,1 раза, с 21,4% до 44,2% ($p < 0,0009$).

2. В эксперименте аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, ослабляет воспалительные изменения и стимулирует регенерацию тканей в области шва пищевода.

3. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в области послеоперационных швов снижает частоту местных инфекционных осложнений с 42,6% до 27,2%, сокращает количество койко-дней с $29,6 \pm 6,1$ сут до $24,1 \pm 6,1$ сут.

4. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, снижает средние прямые медицинские затраты, связанные с диагностикой и лечением больных, на 18,5%, или на 17,6 тыс. руб (с $93,9 \pm 12,4$ до $76,5 \pm 8,5$).

Внедрение в практику

Материалы исследования используются в работе кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета. Опыт работы специализированной службы в Курском областном клиническом онкологическом диспансере обсужден на заседаниях областных научно - практических обществ онкологов, хирургов, оториноларингологов, стоматологов. Принятая тактика и техника оперативных вмешательств, применяется в хирургических отделениях Курского областного клинического онкологического диспансера, а также Воронежского, Орловского и Липецкого областных онкологических диспансеров. Результаты исследования явились основой для разработки методических рекомендаций «Фармакоэкономические исследования оперативных вмешательств в онкологии», используемых в государственной системе здравоохранения Белгородской области.

Личный вклад

Личное участие соискателя осуществлялось на всех этапах работы и включало проведение анализа источников литературы по теме исследования, разработку плана исследования, его этапов, объема и методов, подготовку публикаций. Определен перечень возможных факторов риска послеоперационных осложнений с рассмотрением механизма и оценкой достоверности их влияния на заживление ран. С участием автора выполнены экспериментальные операции, подготовлены блоки гистологических препаратов и микрофотографии. Соискателем проведено большинство операций по поводу опухолей гортани, глотки и полости рта. Диссертантом выполнен анализ контрольной и исследуемой

групп пациентов по сравниваемым признакам с оценкой достоверности различий, составлены таблицы и рисунки, приведены клинические примеры.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, программы исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 14 таблицами, 39 рисунками и 6 клиническими примерами. Список литературы включает 69 отечественный источник и 62 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования стали 204 медицинских карты стационарных больных с опухолями гортани, глотки и полости рта, находившихся на лечении в КОКОД в 2008 – 2013 гг.; протоколы оперативных вмешательств, нормативные документы МЗ РФ (стандарт медицинской помощи, инструкция по расчету стоимости медицинских услуг); первичная бухгалтерская документация; лабораторные животные (60), фотографии экспериментальных оперативных вмешательств, блоки и микрофотографии гистологических препаратов.

Экспериментальный блок исследований

Для изучения влияния ОТП на регенерацию тканей в области послеоперационных швов проведен эксперимент на 60 кроликах породы шиншилла весом 2,0 – 2,5 кг. Для исследования взяты животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин. Операции и все манипуляции осуществлялись в соответствии с положениями «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страстбург, Франция, 1986 г.).

Всем кроликам проводилось оперативное вмешательство на шейном отделе пищевода с рассечением его боковой стенки продольным разрезом длиной до 1,0 см и последующим послойным ушиванием послеоперационной раны. Сформированы контрольная и исследуемая группы животных по 30 кроликов в каждой. В исследуемой на линию швов дополнительно укладывались мембраны ОТП. Эвтаназию осуществляли на 3, 5, 7, 14 и 30 – е сутки после операции при

помощи передозировки средств для наркоза. Для изучения получали комплекс органов, включающий шейные отделы трахеи и пищевода, гортань и нижний отдел глотки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин - эозином с последующим микроскопическим исследованием с увеличением в 70 – 270 раз, применяли окраску по Маллори, пикрофуксином по Ван Гизон, импрегнацию серебром по Гомори. Для оценки динамики клеточного состава производили подсчет содержания фибробластов, макрофагов, эндотелиоцитов и сегментоядерных лейкоцитов. Идентификация клеток осуществлялась по кариологическим признакам.

Клинический блок исследований

Материалом для изучения стал анализ результатов хирургического лечения 204 пациентов с опухолями гортани, глотки и полости рта.

Критерий включения: наличие хирургического этапа лечения локального или местно-распространенного опухолевого процесса, в том числе, с регионарными метастазами в шейные лимфатические узлы. Оперативное вмешательство выполнялось на разных этапах комбинированного или комплексного лечения или в самостоятельном варианте, с ушиванием послеоперационной раны наглухо, без формирования плановой орофарингоэзофагостомы.

Обследование и ведение в пред – и послеоперационном периодах были стандартными для всех пациентов. Выполнено 204 операции с учетом локализации и распространенности опухолевого процесса. При их проведении мы применяли комплекс запатентованных технических приемов, разработанных для профилактики несостоятельности послеоперационных швов. К ним относятся:

1. Способ наложения швов слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, заключающийся в наложении одного ряда швов, проникающих на всю стенку слизистой оболочки с захватом подлежащих тканей с интервалом 5 мм, отступив от края резекции 5 мм (патент № 2328473);

2. Способ формирования глоточно-пищеводного анастомоза после расширенной ларингэктомии с помощью 3 – х рядного шва и укрытием линии швов аутотрансплантатами с включением кивательных мышц (патент № 2331375);

3. Способ иммобилизации краев раны у больных с обширными резекциями полости рта, челюсти, глотки, гортани и выполненной реконструкцией (патент № 2327424);

4. Способ использования мембраны из плазмы, обогащенной тромбоцитами, для направленной регенерации ткани измененной сосудистой стенки в случаях риска послеоперационных кровотечений (патент № 2330684).

Для изучения влияния ОТП на стабильность швов сформированы контрольная (n = 101) и исследуемая (n = 103) группы. Сравнительный анализ обеих групп представлен в таблице 1.

В исследуемой группе на линию послеоперационных швов дополнительно укладывали мембраны ОТП. Для их получения применяли метод, предложенный F. Adda, J. Choukroun и R. Schleicher в 2000г. Непосредственно перед операцией проводился забор крови пациента в объеме 30 мл (6 пробирок по 5мл) из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, не содержащие антикоагулянтов, с дальнейшим однократным центрифугированием на аппарате «ELMI CM – 6M» при скорости вращения 3000 об/мин в течение 15 мин.

После окончания процесса центрифугирования получали материал, состоящий из нескольких фракций: красной крови (нижней части сгустка) и верхней – плазмы. Морфологически он представлен в виде четырех четко идентифицируемых слоев (снизу вверх): слой из эритроцитов - 1, слой белых клеток крови - 2, слой, представляющий собой насыщенную тромбоцитарную массу - 3, широкий слой из фибрина и плазменных белков – 4 (рисунок 1).

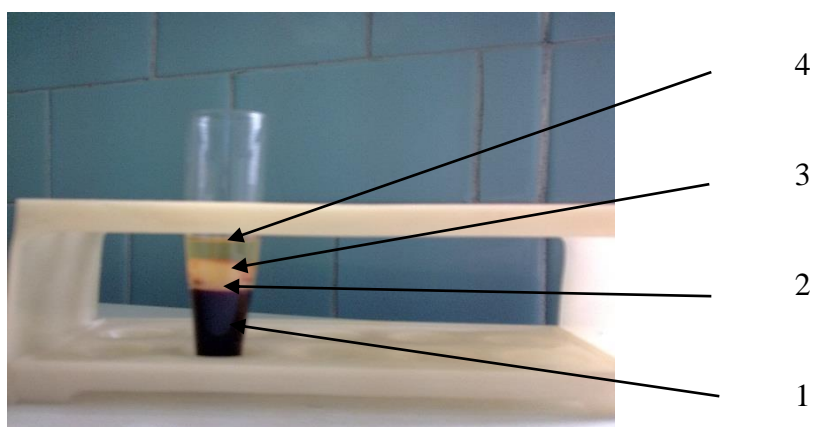


Рисунок 1. Материал, полученный при центрифугировании.

Таблица 1 – Сравнительный анализ пациентов обеих групп

Признак	Контрольная группа n = 101	Исследуемая группа n = 103
Пол:		
мужчин	92	101
женщин	8	2
Средний возраст, л	55,8 ± 7,8	57,7 ± 7,6
Локализация:		
рак полости рта	30	20
рак ротоглотки	4	5
рак гортаноглотки	6	17
рак гортани	56	61
рак щитовидной железы	5	0
Объем операций:		
ларингэктомия	28	29
комбинированная ларингэктомия	10	9
расширенная ларингэктомия	17	17
расширенно-комбиниров. операции	45	47
Лучевая терапия:		
нет	42	42
предоперационная доза	27	28
радикальная доза	32	33
Длительность операций, мин	167,4 ± 40,1	179,2 ± 50,7
Объем кровопотери, мл	413,6 ± 116,4	416,9 ± 139,8
Превентивная трахеостомия	16	25
Стадия:		
I – II	5	6
III	57	64
IV	19	10
рецидив	20	23

Статистически значимых различий по всем перечисленным признакам не выявлено ($p > 0,05$).

Компоненты крови, полученные при центрифугировании, использовались в сроки, не превышающие 2 - х часов. Пинцетом доставали гель из пробирки и ножницами отделяли от эритроцитарной массы. В стерильной марлевой салфетке в асептических условиях равномерно сдавливали гель до получения мембраны, которой укрепляли необходимую зону шва или фрагмент сосудистой стенки с захватом 2 - 3см тканей с каждой стороны.

Клинико-экономический анализ

На текущем этапе исследования использовались данные медицинских карт 204 стационарных пациентов, учитывалась стоимость койко-дня во втором хирургическом отделении ОБУЗ «КОКОД», а также информация первичной бухгалтерской документации.

Методом «общая стоимость заболевания» определена полная стоимость лечения пациентов обеих групп путем умножения срока пребывания пациентов в отделении, включая до - и послеоперационный этапы (сутки), на стоимость койко - дня (рубли), которая на текущий момент времени составила 3173,0 руб. В структуру затрат пациентов исследуемой группы также включена стоимость процедуры по изготовлению ОТП, составившая 55,0 руб.

Статистическая обработка материала

Все полученные данные подверглись статистической обработке. Для расчетов использовали статистические возможности программы Statistica 6.0 фирмы StatSoft. Для оценки различий в группах по количественным признакам с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента, по порядковым признакам – критерий Колмогорова – Смирнова, по качественным признакам – критерий Фишера. Также рассмотрена корреляция между предполагаемыми факторами риска развития осложнений и заживлением послеоперационных ран. Значимыми принимались отличия с $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальный блок

Морфологическое исследование ран животных показало, что к 3 – м суткам, что в обеих группах завершается стадия травматического воспаления. Основными

клеточными элементами являются полиморфноядерные лейкоциты, составляющие 60,0% клеток в ранах животных контрольной группы и 31,8% - в исследуемой ($p < 0,001$). Содержание макрофагов (Мф) меняется с 20,5% в группе контроля до 30,3% в группе, где применялись мембраны ОТП ($p < 0,001$), что свидетельствует об ослаблении воспалительных процессов. Пролиферативные процессы также более выражены в исследуемой группе, о чем говорит превышение количества фибробластов (Фб) в 1,9 раза ($p < 0,001$) и эндотелиоцитов (ЭнЦ) в 2,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2, 3).

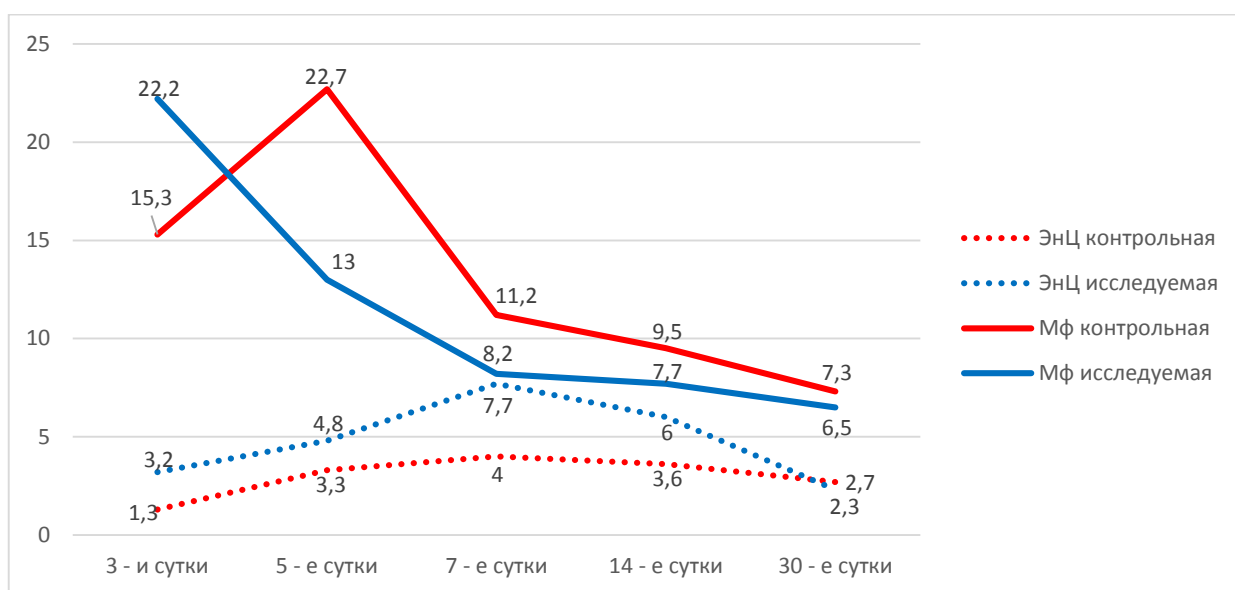


Рисунок 2 – Динамика изменения количества макрофагов и эндотелиоцитов.

К 5 – м суткам послеоперационного периода у 1 из 6 животных контрольной группы появился кожно-пищеводный свищ. Микроскопическая картина заживления в обеих группах характеризуется развитием грануляционной ткани с преобладанием Фб среди всех клеток (43,0% и 61,5% соответственно). При этом в контрольной сохраняются явления воспаления вплоть до формирования крупных фокусов некроза. Количество Мф возрастает в 1,5 раза и достигает своего максимального значения, абсолютное число Фб увеличивается в 2,7 раза, а ЭнЦ – в 2,5 раза. В исследуемой группе происходит снижение количества нейтрофилов (Нф) и макрофагов до 16,0% и 16,4% соответственно (рисунки 3, 4).

К 7 – м суткам отмечается максимальная васкуляризация грануляционной ткани, количество ЭнЦ в обеих группах достигает максимальных значений. В контрольной группе еще сохраняются явления гемо – и лимфостаза, нарушения

микроциркуляции и нейтрофильной инфильтрации, что сопровождается замедлением пролиферативной фазы воспаления. О чем свидетельствует меньшее содержание Фб (в 1,2 раза) и ЭНЦ (в 1,7 раза) по сравнению с исследуемой группой. В условиях применения ОТП чаще встречаются дифференцированные формы Фб, активно синтезирующие коллаген, а также миофибробласты.

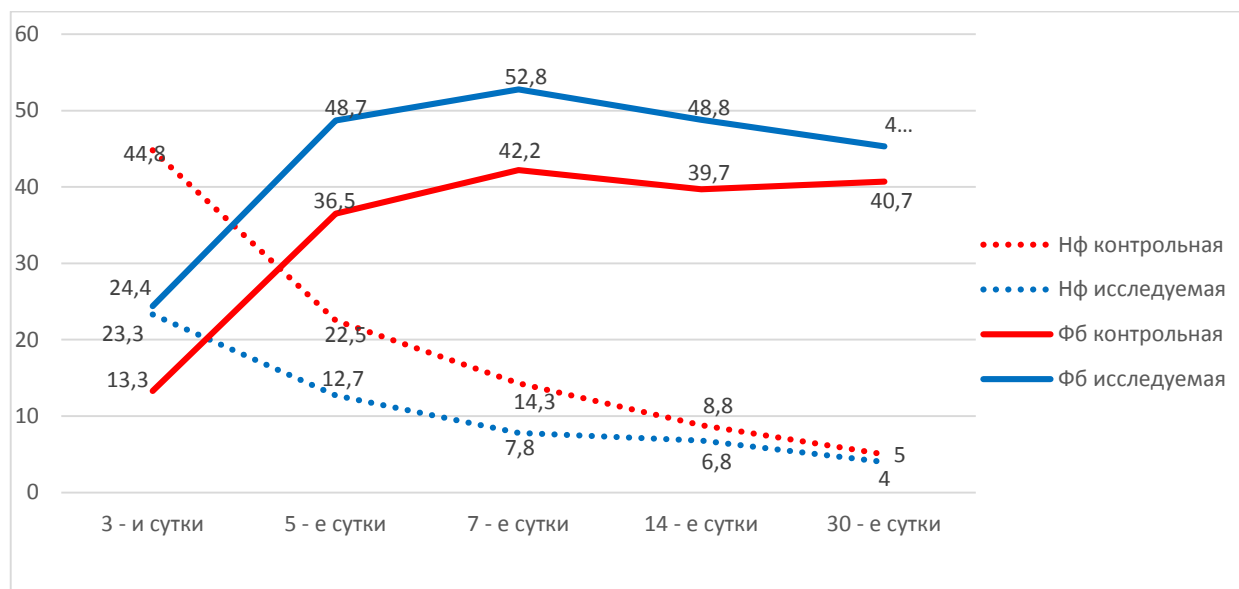


Рисунок 3 – Динамика изменения количества нейтрофилов и фибробластов.

К 14 – м суткам в ранах животных обеих групп отмечаются явления фиброзной перестройки грануляционной ткани с началом формирования рубца. В эту фазу происходит уменьшение количества всех клеток и редукция капиллярной сети за счет заполнения межклеточного матрикса коллагеновыми волокнами. В контрольной группе развился еще один слюнный свищ. Нф составляют 14,3%, а макрофаги – 15,4% клеточного состава, что свидетельствует о пролонгации воспаления. Снижена функциональная активность Мф, дифференцировка фибробластов в зрелые формы, отмечается торможение фибриллогенеза и созревания коллагеновых волокон. В исследуемой группе несмотря на снижение абсолютного числа Фб, их доля среди всего клеточного состава осталась практически неизменной, составив 70,4%.

К 30 – м суткам у животных обеих групп полностью сформирована рубцовая ткань. Продолжается уменьшение абсолютного количества клеток в ранах. В контрольной группе еще сохраняется большое количество клеточных элементов в рубце, накапливающиеся коллагеновые волокна расположены в хаотичном

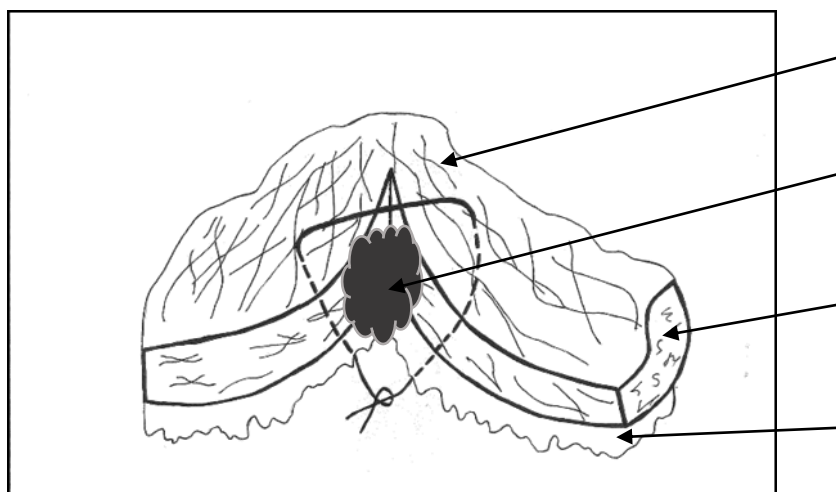
порядке. В исследуемой - по мере уменьшения содержания жидкости и мукополисахаридов коллагеновые волокна подвергаются компрессии, пространственному ориентированию с формированием поперечных связей между ними.

В итоге, изменение абсолютного числа и соотношения клеточных элементов и сосудов в заживающих ранах происходит в соответствии со стадиями раневого процесса. У двух животных контрольной группы (6,7%) развилась несостоятельность экспериментального шва пищевода. В этой группе имела место пролонгированная воспалительная реакция, ослабление миграции в рану макрофагов, замедление миграции, пролиферации и дифференцировки фибробластов, процессов фибриллогенеза, созревания грануляционной ткани и её эпителизации. При использовании ОТП происходит уменьшение лейкоцитарной инфильтрации и экссудативных явлений в области раны, стимуляция репаративных процессов, проявляющаяся в активизации макрофагального звена, усилении пролиферации и дифференцировки фибробластов к созреванию и ремоделированию грануляционной ткани.

Клинический блок исследований

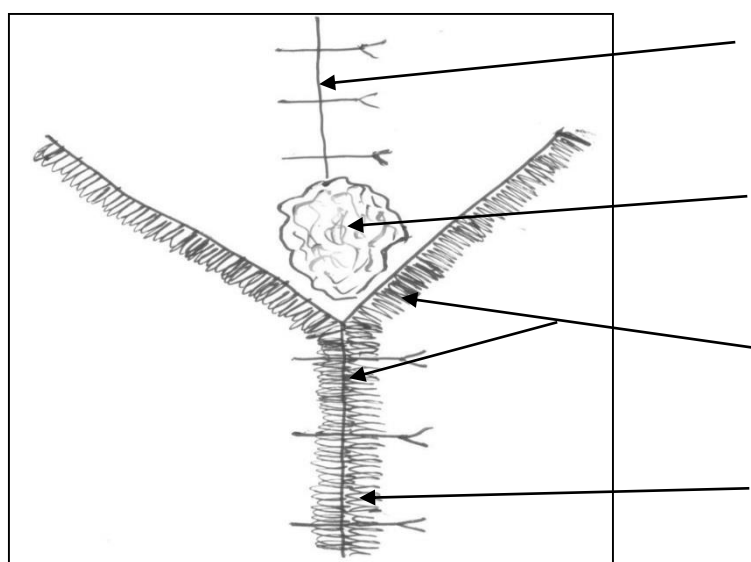
На начальном этапе проведен анализ влияния на процесс заживления послеоперационных ран различных факторов. К группе факторов, связанных с состоянием пациента, относились пол, возраст, стадия и локализация опухолевого процесса, предоперационная лучевая терапия, наличие превентивной трахеостомы. Другую группу составили факторы, связанные с оперативным вмешательством: его длительность и объем, величина интраоперационной кровопотери, выполнение шейной лимфодиссекции. Статистический анализ выявил значимое влияние на процесс заживления только предоперационной лучевой терапии ($p = 0,0009$).

Мембраны ОТП при ушивании дефектов полости рта и ротоглотки укладываем между сшиваемыми тканями (рисунок 4), или между вторым и третьим рядами швов глоточно-пищеводного анастомоза (рисунок 5). Осложнений, связанных с изменением техники операции, мы не встретили.



- мышечный слой с адвентицией
- мембрана аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами
- собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа
- многослойный плоский эпителий

Рисунок 4 – Модификация проникающего сквозного шва раны ротовой полости и ротоглотки с применением мембран ОП.



- 2 – й ряд швов
- мембрана ПОТ
- нижний сжиматель глотки
- 3 – й ряд швов

Рисунок 5 – Схема формирования ГПА с применением мембран аутоплазмы (мембраны фиксируются сшиванием над ними нижних сжимателей глотки).

Заживление послеоперационных ран оценивали визуально. Течение раневого процесса рассматривали как осложненное при наличии расхождения краев операционной раны с нагноением кожных лоскутов и мягких тканей, формировании свищей, оро-, фаринго-, эзофагостом, появлении длительного раневого отделяемого по аспирационным дренажам. Большинство осложнений возникало на 1 – 2 неделях послеоперационного периода в виде нагноения в области кожных швов. К свищам мы относили дефекты размером до 5 мм, фарингостомам – более 5 мм.

Структура и количество осложнений в сравниваемых группах представлены в таблице 2. Использование мембран аутоплазмы позволило уменьшить количество осложнений в 1,5 раза с 42,6% в группе контроля до 27,2% в исследуемой ($p < 0,05$). Причем, улучшение результатов хирургического лечения произошло, преимущественно, за счет сокращения числа орофарингостом ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Местные послеоперационные инфекционные осложнения

Осложнение	Контрольная группа n = 101	Исследуемая группа n= 103	P
Нагноение	10 (9,9 %)	9 (8,7 %)	$> 0,05$
Свищи	17 (16,8 %)	13 (12,6 %)	$> 0,05$
Орофарингостомы	16 (15,8 %)	6 (5,8 %)	$< 0,05$
Всего	43 (42,6 %)	28 (27,2 %)	$< 0,05$

Проведенные консервативные мероприятия привели к спонтанному полному заживлению раны у девяти пациентов из 17 (52,9%) контрольной группы, имевших кожно-глочные свищи, в исследуемой группе - у 10 из 13 больных, что составило 76,9% ($p > 0,05$). Всем пациентам, имевшим орофарингостомы, потребовалось выполнение отсроченной реконструктивной операции. Их в группе контроля проведено 24, в исследуемой – 9 ($p < 0,05$).

Аррозивных кровотечений из сонной артерии, внутренней яремной вены и их ветвей, а также случаев послеоперационной летальности, связанной с инфекционными осложнениями не было отмечено ни в одной группе.

Сроки полного заживления ран при их осложненном течении составили в контрольной группе $54,6 \pm 7,3$ сут, а при использовании мембран ОТП – $38,2 \pm 6,8$ сут ($p < 0,05$). Длительность госпитализации пациентов контрольной группы составила 29,6 койко-дня, исследуемой – 24,1 ($p < 0,05$); показатели послеоперационного койко-дня оказались 25,2 и 20,1 соответственно ($p < 0,05$).

Клинико-экономический анализ

Снижение периода госпитализации на 5 сут обуславливает весомое сокращение средних прямых медицинских затрат на 1 пациента на 17,4 тыс. руб., или 18,5% (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты расчетов по методу «общая стоимость заболевания»

Группа больных	Средний срок госпитализации, сут.	Средние затраты, тыс. руб.
Контрольная	29,6 ± 6,1	93,9 ± 12,4
Исследуемая	24,1 ± 6,1	76,5 ± 8,5

Метод «затраты - эффективность» выявил, что наиболее приемлемой с экономической точки зрения является методика ушивания дефектов полости рта и глотки с применением мембран ОТП, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности, которой в данном случае является клинический эффект – снижение частоты послеоперационных осложнений на 1 %. Коэффициент эффективности затрат в контрольной группе составил 620,7 тыс. руб, в исследуемой – 166,5 тыс. руб. То есть, снижение частоты осложнений на 1% обойдется онкологическому диспансеру дешевле в 3,7 раза при использовании ОТП, нежели при применении традиционного шва без плазмы.

ВЫВОДЫ

1. Лучевая терапия является основным фактором риска развития раневых инфекционных осложнений у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу опухолей гортани, глотки, полости рта ($p = 0,0009$), способствуя увеличению их частоты в 2,1 раза с 21,4 % до 44,2 %.

2. Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, в области пищевода шва в эксперименте на ранних сроках уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию с 60,0% до 31,8% ($p < 0,001$), стимулирует репаративные процессы путем активизации макрофагального звена с 20,5% до 30,3% ($p < 0,001$), усиления миграции фибробластов с 17,8% до 33,4% ($p < 0,001$) и эндотелиоцитов с 1,7% до 4,4% ($p < 0,001$).

3. Модифицированы способ наложения швов слизистой полости рта и ротоглотки фиксацией мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, между сшиваемыми тканями, и способ формирования глоточно-пищеводного анастомоза с укладыванием мембран между вторым и третьим рядами швов.

4. Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, позволило уменьшить количество раневых инфекционных осложнений в 1,5 раза, с 42,6 % до 27,2 % ($p < 0,01$), сократить сроки полного заживления ран при их осложненном течении с $54,6 \pm 7,3$ сут до $38,2 \pm 6,8$ сут ($p < 0,05$), а также длительность пребывания пациентов в стационаре с $29,6 \pm 6,1$ сут до $24,1 \pm 6,1$ сут ($p < 0,05$).

5. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в области послеоперационных швов достоверно снижает средние прямые затраты на одного пациента на 17,4 тыс. руб., с $93,9 \pm 12,4$ до $76,5 \pm 8,5$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании хирургического вмешательства по поводу опухолей гортани, глотки, полости рта необходимо учитывать негативное влияние лучевой терапии на заживление послеоперационных ран.

2. Для повышения стабильности послеоперационных швов глотки и полости рта целесообразно использовать мембраны из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

3. Приготовление плазмы, обогащенной тромбоцитами, осуществляется путем однократного центрифугирования 30 мл аутокрови, взятой из кубитальной вены непосредственно перед оперативным вмешательством, в течение 15 мин. при скорости 3000 об/мин.

4. Мембраны аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, укладывают между 2 – м и 3 – м рядами швов глоточно-пищеводного анастомоза, или между резецированными анатомическими частями полости рта и ротоглотки

5. Применение в клинической практике способов ушивания послеоперационных дефектов полости рта, глотки и пищевода с использованием мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, экономически целесообразно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-экономические аспекты применения мембран из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при выполнении операций на гортани, глотке и полости рта / Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой, В. Е. Романищев [и др.] // **Научные ведомости БелГУ.** – 2011, №10 (105), выпуск 14, С. 81–88.

2. Способ повышения эффективности глоточного шва / В. Д. Луценко, В. В. Хвостовой, Ю. С. Ворона [и др.] // **Научные ведомости БелГУ.** – 2011, №16 (111), выпуск 15, С. 114–120.
3. Тактика лечения папиллярного рака щитовидной железы с максимально реализованным регионарным метастазированием / В. В. Хвостовой, М. Д. Сычев, И. Л. Киселев [и др.] // **Научные ведомости БелГУ.** – 2011, №22 (117), выпуск 16, С. 88–93.
4. Пути улучшения заживления послеоперационных ран в хирургическом лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи / И. Л. Киселев, В. В. Хвостовой, Ю. С. Ворона [и др.] // **Опухоли головы и шеи.** – 2013. – № 1, С. 29–33.
5. Микробиологический мониторинг у пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, глотки и полости рта / С. С. Саинсус, Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой [и др.] // **Материалы IV Междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков (25–26 февр. 2010 г., г. Курск).** – Курск : Изд-во КГМУ, 2010. – С. 121–123.
6. Результаты оперативного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, глотки и полости рта за 2008–2009 гг. / Ю. С. Ворона, С. С. Саинсус, В. В. Хвостовой [и др.] // **Материалы IV Междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков (25–26 февр. 2010 г., г. Курск).** – Курск: Изд-во КГМУ, 2010. – С. 242–244.
7. Оценка эффективности новых способов формирования глоточных швов / Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой, И. С. Ворона, С. С. Саинсус // **Молодежная наука и современность : 76-я Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (19–20 апр. 2011 г., г. Курск).** – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. Ч. I. С. 105.
8. Способ формирования глотки после ларингоэктомии / В. В. Хвостовой, Ю. С. Ворона, С. С. Саинсус, И. С. Ворона // **Молодежная наука и современность : материалы 76-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (1920 апр., г. Курск).** – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – Ч. I. – С. 204.
9. Ворона, И. С. Актуальность экономической оценки оперативных вмешательств на гортани, глотке и полости рта / И. С. Ворона, Ю. С. Ворона, Ю. С. Бершакова // **Молодежная наука и современность : материалы 76-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (1920 апр., г. Курск).** – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – Ч. III. – С. 200.
10. Ворона, И. С. Оценка затрат на фармакотерапию пациентов после оперативных вмешательств на гортани, глотке и полости рта / И. С. Ворона, Ю. С. Ворона // **Молодежная наука и современность : материалы 76-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (1920 апр., г. Курск).** – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – Ч. III. – С. 201.
11. Клиническая оценка эффективности способа наложения швов слизистой ротоглотки и полости рта [Электронный ресурс] / Ю. С. Ворона [и др.] // **Оригинальные исследования.** – 2011. – № 2 (2). – С. 22–26. – Режим доступа: <http://nauka31.ru/2011-02-13>

12. Способ формирования глоточно-пищеводного анастомоза после ларингэктомии [Электронный ресурс] / В. Е. Романищев [и др.] // Оригинальные исследования. – 2011. – №3 (3). – С. 13–17. – Режим доступа: nauka31.ru/2011-02-13

13. Ворона, Ю. С. Послеоперационные местные инфекционные осложнения в хирургии головы и шеи [Электронный ресурс] / Ю. С. Ворона [и др.] // Оригинальные исследования. – 2011. – № 5 (5). – С. 22–29. – Режим доступа: <http://nauka31.ru/2011-02-13-16-16-51/>

14. Анализ затрат на оперативное лечение пациентов с опухолями гортани, глотки, полости рта / И. С. Ворона, В. В. Хвостовой, И. Л. Киселёв, Ю. С. Ворона // Опухоли головы и шеи: материалы IV Междунар. конгр. (2–4 сент. 2011 г., г. Иркутск) // Онкохирургия. – 2011. – Спец. вып. – С. 56.

15. Оценка затрат на фармакотерапию пациентов после оперативных вмешательств на гортани, глотке и полости рта / И. С. Ворона, Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой // Опухоли головы и шеи : материалы IV Междунар. конгр. (2–4 сент. 2011 г., г. Иркутск) // Онкохирургия. – 2011. – Спец. вып. – С. 76.

16. Ворона, Ю. С. Послеоперационные осложнения в хирургии органов шеи и оценка экономических затрат на них / Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой, И. С. Ворона // Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи : материалы конф. (29–30 сент., г. Москва). – М. : Изд. дом «АБВ-пресс», 2011. – С.19.

17. Ворона, Ю. С. Способ повышения эффективности глоточного шва после тотального удаления гортани / Ю. С. Ворона, В. В. Хвостовой, И. С. Ворона // Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи: материалы конф. (29–30 сент., г. Москва). – М.: Изд. дом «АБВ-пресс», 2011. – С. 20.

18. Ворона, И. С. Оценка экономических затрат на лечение послеоперационных осложнений в хирургии органов шеи / И. С. Ворона, Ю. С. Ворона // Традиции и инновации фармацевтической науки и практики : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 45-летию фармацевт.фак. КГМУ (27 окт., г. Курск). – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – С. 87–88.

19. Ворона, И. С. Частотный анализ назначений лекарственных средств пациентам с опухолями органов шеи в послеоперационном периоде / И. С. Ворона, Ю. С. Бершакова, Ю. С. Ворона // Молодежная наука и современность : материалы 77-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (18–19 апр., г. Курск). – Курск: Изд-во КГМУ, 2012.– Ч. II. – С. 323.

20. Ворона, Ю. С. Вариант применения тромбоцитарного геля / Ю. С. Ворона, И. С. Ворона, А. В. Борисенко // Молодежная наука и современность: материалы 77-й Всерос. науч.

конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (18–19 апр., г. Курск). – Курск: Изд-во КГМУ, 2012. – Ч. I. – С. 143.

21. Ворона, Ю. С. Клиническая оценка использования обогащенной тромбоцитами плазмы в хирургии опухолей головы и шеи / Ю. С. Ворона, И. С. Ворона, А. В. Борисенко // Молодежная наука и современность: материалы 77-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (18–19 апр., г. Курск). – Курск: Изд-во КГМУ, 2012. – Ч. I. – С. 144.

22. Пат. 2338473 Российская Федерация, МПК⁷ А61В017/24, А61В017/04. Способ наложения швов слизистой ротоглотки и полости рта / Романищев В. Е.; заявитель и патентообладатель Романищев В. Е. – № 2007101755/14; заявл. 17.01.2007; опубл. 20.11.2008, Бюл. № 32. – 3 с. : ил.

23. Пат. 2330684 Российская Федерация, МПК⁷ А61L017/00, А61К035/14. Способ использования мембран из плазмы, обогащенной тромбоцитами, для направленной регенерации ткани, измененной сосудистой стенки в случаях риска послеоперационных кровотечений / Романищев В. Е.; заявитель и патентообладатель Романищев В. Е. – № 2007101753/14; заявл. 17.01.2007; опубл. 10.08.2008, Бюл. № 22. – 3 с. : ил.

24. Пат. 2327424 Российская Федерация, МПК⁷ А61В017/00. Способ иммобилизации краев раны у больных с обширными резекциями полости рта, челюсти, глотки, гортани и выполненной реконструкцией / Романищев В. Е.; заявитель и патентообладатель Романищев В. Е. – № 2007101754/14; заявл. 17.01.2007; опубл. 27.06.2008, Бюл. № 18. – 3 с. : ил.

25. Пат. 2331375 Российская Федерация, МПК⁷ А61В017/24. Способ формирования глоточно-пищеводного анастомоза после расширенной ларингэктомии / Романищев В. Е.; заявитель и патентообладатель Романищев В. Е. – № 2007101757/14; заявл. 17.01.2007; опубл. 20.08.2008, Бюл. № 23. – 3 с. : ил.

Список сокращений

ГПА – глоточно-пищеводный анастомоз

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма

Нф – нейтрофил

Мф – макрофаг

ЭнЦ – эндотелиоцит

Фб – фибробласт