

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Станишевский Руслан Олегович

**ПРОЛОНГИРОВАННАЯ РЕЛАКСАЦИЯ *M. CRICOTHYROIDEUS* В
РЕАБИЛИТАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ДВУСТОРОННЕМ ПАРАЛИЧЕ ГОРТАНИ**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Алексей Борисович Киселев

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1. Двусторонний паралич гортани в структуре хронических заболеваний гортани.	15
1.2. Особенности посттравматической регенерации возвратного гортанного нерва.	18
1.3. Ларингеальный синдром при двустороннем параличе гортани.	18
1.4. Лечебная тактика при двустороннем параличе гортани.	22
1.5. Применение лекарственных препаратов ботулотоксина типа А в медицине и оториноларингологии.	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Критерии включения пациентов в исследование.	33
2.2. Критерии невключения пациентов в исследование или исключения из исследования.....	34
2.3. Группы исследования и методы лечения в группах исследования....	34
2.4. Препарат ботулотоксина А, используемый для лечения пациентов в группах исследования.	36
2.5. Методика инъекционной релаксации <i>m. cricothyroideus</i> препаратом ботулотоксина А.	37
2.6. Дизайн исследования.....	38
2.7. Критерии оценки эффективности реабилитации дыхательной функции при двустороннем параличе гортани.	39
2.8. Критерии безопасности и переносимости терапевтической медикаментозной и фонопедической реабилитации дыхательной функции при двустороннем параличе гортани.	40
2.9. Диагностические методы и технические устройства, используемые в исследовании для оценки функции внешнего дыхания.....	41

2.10.	Опросник качества жизни, связанного со здоровьем, SF-36.	44
2.11.	Статистическая обработка полученных данных.	46
2.12.	Этические аспекты диссертационного исследования.	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.		50
3.1.	Клиническая характеристика пациентов до лечения.	50
3.2.	Оценка состояния дыхательной функции и качества жизни, связанного со здоровьем, через семь дней после начала лечения, второй визит.	57
3.2.1.	Оценка ширины просвета голосовой щели и внешних признаков дыхательной недостаточности второй визит.	57
3.2.2.	Оценка пациентами переносимости процедуры эндоларингеальной инъекции наружным доступом и переносимости терапии в течение семи дней.	59
3.2.3.	Доля пациенток со статистически значимым для качества жизни субъективным улучшением дыхательной функции за семидневный период наблюдения.	60
3.3.	Оценка состояния дыхательной функции и качества жизни, связанного со здоровьем, через два месяца наблюдения после начала лечения (третий визит).	61
3.3.1.	Ширина просвета голосовой щели в динамике наблюдения от первого к третьему визиту.	61
3.3.2.	Показатели спирометрии, отражающие проходимость дыхательных путей у пациенток 1 и 3 групп.	65
3.3.3.	Влияние фонопедической коррекции на показатели спирометрии у больных двусторонним параличом гортани. ...	67
3.3.4.	Изменения в качестве жизни, связанное со здоровьем.	69
3.4.	Наблюдение в отдаленном периоде.	71
3.4.1.	Состояние просвета голосовой щели при отдаленном наблюдении.	72
3.4.2.	Функциональный класс дыхательной недостаточности в	

отдаленном периоде.	74
3.4.3. Качество жизни, связанное со здоровьем, в отдаленном периоде наблюдения.	76
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	78
ВЫВОДЫ.	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	92
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	106
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Патент на изобретение № 2602223 «Способ лечения двустороннего паралича мышц гортани»	109
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Опросник SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная Межнациональный центр качества жизни).	110
.	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Паралич голосовых складок – это расстройство двигательной функции гортани в виде полного отсутствия произвольных движений голосовых складок вследствие нарушения иннервации соответствующих мышц. Обычно он наблюдается в результате патологического процесса, поражающего блуждающий нерв или его возвратные гортанные нервы (Дайхес Н.А. и соавт., 2016).

Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов отмечает тенденцию к увеличению числа больных с парезами и параличами гортани (Дайхес Н.А. и соавт., 2014). Это связано с ростом оперативных вмешательств на органах, контактирующих с возвратным гортанным нервом – гортани, щитовидной железе, трахее и пищеводе, а также с ростом травматизма в быту и числа хирургических вмешательств при заболеваниях бронхов, верхней и средней долей легких, средостения, увеличением числа операций при сердечно-сосудистых аномалиях (Дайхес Н.А. и соавт., 2014; Мезенцева О.Ю. и соавт., 2019; Крюков А.И. и соавт., 2020; Zheng, H. et al. 2002; El-Nakim H. et al., 2008). Нарушение дыхания и голоса ухудшают качество жизни человека, приводит к снижению трудоспособности и ухудшению межличностных отношений (Калягин А.Н. и соавт., 2005; Степанова, Ю.Е. и соавт., 2017). Среди пациентов преобладают лица наиболее трудоспособного возраста (68 %), заболевание также встречается в детском возрасте, что также подчеркивает социальную значимость проблемы (Грекова М.М. и соавт., 2012; Дайхес, Н.А. и соавт., 2014; Алиматов А.Х. и соавт., 2016; Бербом Х. и соавт., 2016).

Поражение правого и левого возвратных гортанных нервов – двусторонний паралич гортани (ДПГ), приводит к нарушению функции дыхания в тех случаях, когда размер голосовой щели не соответствует антропометрическим особенностям человека (при повышенной массе тела, небольших размерах гортани), физиологической активности (значительные физические нагрузки), соматическому

состоянию здоровья (сопутствующая патология с дыхательной недостаточностью, нарушение обмена веществ, острые респираторные заболевания). Клиника паралича гортани складывается из разных симптомов, однако при двустороннем парезе или параличе гортани пациентов больше всего беспокоит нарушение дыхания, а также появление инспираторного стридора при физических нагрузках, во время сна или разговора (Кирасирова Е.А. и соавт., 2013).

В большинстве научных работ, посвященных лечению ДПГ, отмечается, что повреждение возвратного гортанного нерва (реже – верхнего гортанного нерва) при операциях на щитовидной железе является одним из наиболее распространенных осложнений и составляет 5–14,5 % (Чекан В.Л. и соавт., 2004; Пальчун В.Т. и соавт.; Кривопапов А.А. и соавт., 2019; 2011; Lee K. E. et al., 2013; Wang C. et al., 2018). Случаи нарушения подвижности голосовых складок обычно составляют 13,5% (Макарьин В.А. и соавт., 2015), а патология гортани может быть выявлена у 49 % больных (Романчишен А.Ф. и соавт., 2016). Возникший в послеоперационном периоде ДПГ свидетельствует о грубом нарушении целостности эндоневральной трубки возвратных гортанных нервов, которая в дальнейшем приводит к хаотичной регенераторной реиннервации, с преимущественным тонусом внутригортанных аддукторов (Аставина Н. и соавт., 2009, Ягудин, Р. К. и соавт., 2008, Alimoglu, O. and all., 2008, Miyamoto, R.C. and all., 2005, Nawka, T. and all., 2015, Rosenthal-Swibel, L. and all., Schultz, P. and all., 2007).

Хирургическое лечение, направленное на формирование просвета гортани, достаточного для дыхания показано через 12 месяцев от возникновения ДПГ. Именно в этот период возможно самостоятельное восстановление подвижности одной из голосовых складок (Пальчун В.Т. и соавт., 2011; Кривопапов А.А., и соавт., 2015; Брайко И.И., и соавт., 2019; Кривопапов А.А., и соавт., 2019). В течение этого периода пациентам показана медикаментозная терапия, фонопедическая реабилитация. Пациенты вынуждены снизить социальную активность, ввиду постоянного дискомфорта от ощущения одышки существенно снижается качество жизни. Вопрос об оптимальном способе лечения стенозов гортани паралитической этиологии остается открытым до настоящего времени.

Решение вопроса хирургическом лечении всегда индивидуально и зависит от соматического состояния пациента и способа оперативного вмешательства. При хирургической реабилитации пациентов с ДПГ существуют риски повторных операций, а также риск длительного канюленосительства. В связи с этим разработка новых методов консервативного лечения пациентов с ДПГ является актуальной. В зависимости от ситуации консервативное лечение может быть востребовано как временный или постоянный метод компенсации дыхательной недостаточности.

На сегодняшний день накоплен большой клинический опыт применения ботулотоксина при различных неврологических заболеваниях, в том числе, при спастических дистониях гортаноглотки, треморе гортани, гипертонусе пищевода, цервикальной дистонии (Орлова О.Р. 2007; Артеменко А.А. и соавт., 2010; Ekblom D. S. et al., 2010). Как локальный миорелаксант лекарственный препарат ботулотоксина может быть использован для ослабления угла наклона щитовидного хряща кпереди, что повлечет за собой модификацию ширины и формы полости гортани на уровне среднего этажа с расширением просвета для проведения воздуха.

Степень разработанности темы диссертации

Известен консервативный метод улучшения дыхательной функции гортани инъекцией лекарственного препарата ботулинического токсина типа А в боковую перстнечерпаловидную мышцу под контролем электромиографии (Zheng H. et al., 2002; Sahin M. et al., 2017; Pham Q. et al., 2018). При этом используется достаточно сложный эндоларингеальный доступ с анатомическими эндоскопическими ориентирами мышц гортани, которые могут быть изменены ввиду наличия у пациента ДПГ. Этот способ позволяет дозированно расслаблять щиточерпаловидные мышцы, что способствует увеличению расстояния между голосовыми складками и улучшению дыхания. При двустороннем параличе мышц гортани использование электромиографа ограничено возможными ошибочными сигналами от соседних мышц, что существенно снижает эффективность

применения данной методики.

В представляемом исследовании в основе реабилитации дыхательной функции гортани впервые предлагается использовать локальную миорелаксацию парной перстнещитовидной мышцы более простым наружным доступом под контролем видеофиброскопии, при неизменных анатомических ориентирах, с достижением расширения расстояния между истинными голосовыми складками. Исследованию клинической эффективности представляемого метода в ближайший и отдаленный периоды наблюдения, значимости достигаемого улучшения функции внешнего дыхания и компенсации дыхательной недостаточности у пациентов с ДПГ посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Повысить эффективность медикаментозной реабилитации пациентов при двустороннем параличе гортани путем использования локальной пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus*.

Задачи исследования

1. Оценить возможность и разработать методологический подход к пролонгированной медикаментозной релаксации *m. cricothyroideus*.
2. Разработать технику и внедрить способ эндоларингеальной инфильтрации *m. cricothyroideus* лекарственным препарата ботулинического токсина типа А наружным доступом, оценить его переносимость и безопасность для пациента.
3. Оценить клиническую эффективность введения лекарственного препарата высокоочищенного ботулотоксина А в *m. cricothyroideus* наружным доступом.
4. Оценить качество жизни пациентов исходно при первом визите, в раннем и отдаленном периодах наблюдения при реабилитации дыхательной функции гортани методом пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus*.

Научная новизна

Разработан оригинальный авторский способ введения лекарственного препарата ботулотоксина А в толщу *m. cricothyroideus* при ДПГ наружным доступом под контролем гибкого фиброскопа (Патент № 2602223) (Приложение А).

Впервые исследована клиническая эффективность, переносимость и безопасность пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus* для реабилитации дыхательной функции при ДПГ.

Впервые показано, что при ДПГ локальная миорелаксация *m. cricothyroideus* приводит к расширению голосового просвета гортани на продолжительный период (от 4 до 6 месяцев), с чем связано улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение функционального класса дыхательной недостаточности, улучшение связанного со здоровьем качества жизни пациентов.

Впервые показано, в соответствии со стандартизированным опросником SF-36, что пролонгированная релаксация перстнещитовидной мышцы улучшает качество жизни (связанное со здоровьем) более чем на 30 %.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования клинической эффективности пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus* в реабилитации дыхательной функции при ДПГ дополняют современные представления о возможностях консервативной реабилитации дыхательной функции при ДПГ.

Наружный доступ для инъекции в *m. cricothyroideus* под эндоларингеальным контролем с помощью гибкого фиброскопа используется в отделении оториноларингологии медицинской клиники «Авиценна» (Новосибирск) и за счет простоты исполнения может быть широко использован в оториноларингологии.

Практическая ценность пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus* в реабилитации дыхательной функции при ДПГ заключается в существенном

улучшении связанного со здоровьем качества жизни пациентов с ДПГ, что позволяет отсрочить хирургическое лечение или полностью отказаться от него.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено проспективное когортное исследование, основа которого заключалась в использовании как объективных методов исследования (спирометрия, эндоскопическая оценка расстояния между голосовыми складками с помощью гибкого фиброскопа), так и субъективных методов (оценка переносимости и эффективности терапии по ВАШ шкале, оценка качества жизни с использованием международного стандартизированного опросник SF-36).

Объектом исследования стали 66 пациентов женского пола с диагнозом ДПГ, длительностью заболевания более 1 года.

Пациенты были разделены на три группы:

- первая группа – 22 пациентки в возрасте 19–81 года, получившие однократную инъекцию лекарственного препарата БТА в толщу *m. cricothyroideus* в разовой дозе (она же и курсовая доза) 30 ЕД (15 ЕД в правую мышцу, 15 ЕД – в левую мышцу);
- вторая группа – 22 пациентки в возрасте 26–72 лет, получающие фонопедическую коррекцию, дыхательную гимнастику и терапию миорелаксантом центрального действия (фенозипам);
- третья группа – 22 пациентки в возрасте 28–79 лет, которые имели адаптивные навыки жизни с ДПГ, поскольку предварительно не менее 1 месяца получили традиционную терапевтическую и фонопедическую реабилитацию, но не были довольны результатом. Им проведена однократная инъекция лекарственного препарата БТА в толщу *m. cricothyroideus* в разовой дозе (она же и курсовая доза) 30 ЕД (15 ЕД в правую часть мышцы, 15 ЕД – в левую часть мышцы).

Полученные данные прошли статистическую обработку с помощью пакетов программ MS Excel и статистического пакета STATISTICA 13.3 EN. (StatSoft, Inc.).

Интерпретация результатов статистического анализа проведена в

соответствии с поставленными задачами, что послужило основой для разработки алгоритма медикаментозной реабилитации пациентов при двустороннем параличе гортани путем использования локальной пролонгированной релаксации *m. Cricothyroideus* и практических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту

1. При хроническом двустороннем параличе гортани локальная пролонгированная миорелаксация *m. cricothyroideus* приводит к расширению голосовой щели, что сопровождается улучшением функции дыхания на период 4–6 месяцев.
2. При хроническом двустороннем параличе гортани локальная миорелаксация *m. cricothyroideus* сопровождается существенным улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, на период до 6 месяцев.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов открытого проспективного когортного исследования обеспечена формированием репрезентативных групп сравнения, использованием объективных методов диагностики, стандартизированного опросника качества жизни, связанного со здоровьем SF-36, единых критериев оценки результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на фактических данных, представленных в таблицах и рисунках. Накопление, систематизация информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистическая обработка выполнена с использованием программы SPSS Statistics (разработчик – IBM Corporation).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов 9-й Межрегиональной научно-практической конференции «Современная оториноларингология: фундаментальные и прикладные аспекты» (Новосибирск, 2015); Ежегодной конференции Российского общества ринологов (Суздаль, 2016); Всероссийском конгрессе по слуховой имплантации с международным участием, 5-м Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2016); 2-м Всероссийском форуме «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Москва, 2016); научно-практической конференции оториноларингологов «Современная оториноларингология: актуальные вопросы» Новосибирск, 2016); 6-м Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2017); 12-й межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Современная оториноларингология: фундаментальные и прикладные аспекты» (Новосибирск, 2020); Научно-практической конференции врачей оториноларингологов «Общие проблемы и практические задачи оториноларингологии» (Новосибирск, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Усовершенствование и разработка методов профилактики, консервативного и хирургического лечения острых и хронических неспецифических воспалительных заболеваний ЛОР органов, травматических повреждений ЛОР органов, дисфункции ЛОР органов вторичного генеза», номер государственной регистрации АААА-А19-119040990040-3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования, касающиеся клинической эффективности локальной миорелаксации *m. cricothyroideus* в отношении увеличения просвета голосовой щели при инъекционном введении препарата БТА наружным доступом, используются ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России в лекции для слушателей ФУВ кафедры оториноларингологии «Острые и хронические заболевания гортани».

Разработанный метод внутримышечной инъекции с использованием наружного доступа под эндоларингеальным контролем с помощью гибкого фиброскопа внедрен в практику клиники оториноларингологии АО «Авиценна», Новосибирск.

Разработанный метод консервативного лечения ДПГ локальной медикаментозной пролонгированной релаксацией *m. cricothyroideus* внедрен в практику клиники оториноларингологии АО «Авиценна», Новосибирск.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка

иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 126 источниками, из которых 86 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 16 таблиц и 20 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал исследований собран, обработан и проанализирован лично автором. Автором проведен анализ литературы по теме диссертационной работы, осуществлены диагностические и лечебные методы: фиброларингоскопия, наружным доступом инъекция БТА в толщу *m. cricothyroideus*. Сбор клинических материалов, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, а также написание работы выполнены лично автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Двусторонний паралич гортани в структуре хронических заболеваний гортани

Паралич гортани занимает второе место среди хронических заболеваний голосовых складок, частота встречаемости достигает 15–30 % [9, 32, 34, 42, 49, 66]. Проблема реабилитации больных параличами гортани в настоящее время остается одной из актуальных в оториноларингологии. Поздняя диагностика двустороннего паралича гортани после оперативных вмешательств приводит к развитию стойких постстенотических изменений [1, 5]. Отсутствие единой тактики обследования и лечения этой категории больных способствует увеличению числа пациентов с длительным течением заболевания, хронической гипоксией органов и систем организма. Также состояние пациентов может усугубляться наличием гормональных нарушений, связанных с гипофункцией щитовидной и паращитовидных желез после струмэктомии [1, 8, 106].

Природа заболевания полиэтиологична. Причиной возникновения ДПГ в 44 % случаев считают хирургическую травму [9, 13, 33, 50, 66], в 17 % случаев – опухоли [7, 11, 16, 28, 31, 33, 34, 38, 61, 66, 49, 57, 99, 101], в 15 % случаев – эндотрахеальную интубацию [7, 87], в 12 % случаев – неврологическую патологию [24, 78, 105, 107, 111, 115]. Например, такая неврологическая патология как кортикальные параличи, контузия, церебральный паралич, энцефалит, диффузный атеросклероз сосудов головного мозга, неопластический менингит, опухоли головного мозга могут приводить к развитию ДПГ [9, 14, 35, 37, 65]. Проведенный в 2015 году Kikura M. и соавторами анализ факторов риска развития ДПГ при хирургическом лечении под эндотрахеальным наркозом показал, что паралич гортани возникает как следствие трахеальной интубации в 1 из 1 500 случаев у прооперированных лиц. При этом ДПГ ассоциирован с длительностью операции/анестезии. Риск возрастает двукратно при операции в течение 3–6 часов и 15-кратно при длительности более 6 часов. Риск сопряжен с возрастом (3-кратное

превышение у лиц старше 50 лет), сахарным диабетом или гипертонией (92-кратное повышение риска) [73].

Среди причин повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) на уровне шейного отдела выделяют: операции на щитовидной железе, злокачественный зоб, тупые и острые травмы шеи, сдавление нерва гематомой, метастазы шейных лимфоузлов, лимфадениты, удаление лимфоузлов шеи, заболевания шейного отдела пищевода или трахеи и операции при этих заболеваниях, растяжение нерва из-за неправильного положения больного при интубации или сдавление нерва эндотрахеальной трубкой. Высокий риск вовлечения в патологический процесс ВГН наблюдается при таких заболеваниях органов грудной клетки, как врожденные заболевания сердца и сосудов (пороки сердца), воспалительные заболевания сердца (в том числе перикардит), аневризма дуги аорты или подключичной артерии, реконструктивные операции на дуге аорты, при кардиомегалии различной этиологии (синдром Ортнера – редкий кардиовокальный синдром, сопровождающийся осиплостью голоса), заболевания легких (туберкулез, особенно поражение верхушечных сегментов), адгезивный плеврит, рак легкого; заболевания средостения (медиастиниты, лимфаденопатии, лимфогранулематоз); злокачественные опухоли (рак пищевода, бронхов, рак Панкоста – до 25 % случаев сопровождаются парезом нижнего гортанного нерва). Кроме этого, гортанные нервы повреждаются при вирусных заболеваниях (грипп, герпес), ревматизме, отравлениях тяжелыми металлами [3, 17, 56, 76, 84].

По данным исследований Medicare за 1991–2009 годы среди 5 670 больных с карциномой щитовидной железы, подвергшихся тиреоидэктомии, в 9,5 % случаев выявлен интра/постоперационный паралич голосовых складок (в 8,2 % случаев – односторонний, а в 1,3 % случаев – двусторонний паралич голосовых складок) [46, 91, 97, 99, 101]. Среди 1 430 больных с хроническим параличом голосовых связок, проживавших в Тюрингии (Германия) с 2005 по 2010 годы в 63 % случаев наблюдалось одностороннее поражение голосовых складок, а в 18 % случаев двусторонний паралич голосовых складок. Ятрогенное поражение возвратного нерва в 42 % случаев, а неопластическая инфильтрация в 27 % случаев служили

причиной возникновения паралича голосовых складок [50, 55]. Согласно другим данным, при ятрогенных поражениях чаще наблюдается развитие одностороннего паралича гортани. В Польше ежегодно выполняется до 25 000 операций на щитовидной железе. Среди лиц с осложнениями после операций на щитовидной железе в 69 % случаев выявлен односторонний и в 8 % случаев двусторонний паралич гортани [111, 119]. По данным Фониатрической амбулатории Варшавского медицинского университета, среди 539 больных с параличом голосовых складок, лечившихся с 2000 по 2011 годы, 439 больных были женщинами, а 154 больных – мужчинами, у 488 больных выявлен односторонний, а у 105 – двусторонний паралич голосовых складок. Тиреоидэктомия у 357 больных стала причиной возникновения паралича гортани [109].

В детской хирургии после оперативных вмешательств на органах шеи и грудной клетки развитие в послеоперационном периоде ДПГ тоже имеет место. Так в 2011 году Mortellaro V. E. и соавторы за период с 1985 по 2009 год провели ретроспективный анализ историй болезни 150 больных с эзофагальной атрезией, подвергшихся оперативному лечению, у которых в послеоперационном периоде произошла трахеоезофагальная фистуляция. В 3 % случаев у этих детей был выявлен паралич голосовых складок [78, 87].

В литературе описаны случаи идиопатического ДПГ [68, 107]. При этом описаны случаи спонтанного восстановления двигательной функции голосовых складок. Ретроспективный анализ 35 больных с идиопатическим параличом голосовых складок провели в 2011 году Dworkin J. P. и Treadway C. Они выявили спонтанное улучшение функции голосовых складок в 25 % случаев [56].

Нарушение передачи нервных импульсов по ВГН, возникающее остро, как следствие травмы нервного пучка при хирургических вмешательствах, или же постепенно, при сдавлении нервного пучка (опухолевые процессы в щитовидной железе, тиреоидит, лимфаденит), ведет к денервации внутренних мышц гортани и развитию симптоматики дыхательной недостаточности [50, 60].

1.2 Особенности посттравматической регенерации возвратного гортанного нерва

В зависимости от степени повреждения нервного волокна ВГН временно или окончательно утрачивает нейромышечную передачу к мышцам «мишеням», особенно это касается мышц гортани, а именно *m. cricoarytenoideus posterior*. Многочисленные данные свидетельствуют, что нарушение передачи нервных импульсов по ВГН может возникнуть остро, как следствие травмы нервного пучка при хирургических вмешательствах на органах шеи и грудной клетки, или же постепенно, при сдавлении нервного пучка опухолевыми заболеваниями [10, 13, 17-19, 28, 36, 37, 40, 61, 66]. Изменения целостности нервного волокна, нарушение нейронных связей, выпадение двигательной функции ведет к постепенной денервации мышц [50] и является причиной возникновения ДПГ [5, 70, 81].

Давно известно, что после травмы ВГН не обязательно мышцы гортани останутся денервированны. Опубликовано достаточно много работ, доказывающих регенерацию концов нерва с восстановлением электрической проводимости [26, 37, 50, 52, 62, 102, 125]. Известно, что в операционном материале при струмэктомии находят незначительные дистрофические изменения в голосовой мышце, признаки выраженной регенерации мышечных волокон, что может быть следствием спонтанной реиннервации [100, 115, 121, 126].

Степень повреждения нервных волокон при травме ВГН колеблется от легкой (нарушение аксональной проводимости как следствие демиелинизации) до тяжелой (нарушение целостности аксона как следствие валлеровского перерождения). Дистальнее места повреждения аксон и миелиновая оболочка распадаются, Шванновские клетки дедифференцируются и перестают синтезировать миелин, дегенерация аксона достигает нервно-мышечных синапсов, происходит распад пресинаптических мембран и нервных окончаний с последующей заменой на Шванновские клетки [5, 13, 53, 57, 105].

Проявление ДПГ свидетельствует о грубом нарушении целостности

эндоневральной трубки, восстановление нерва при таком повреждении всегда неадекватное. Аксоны начинают случайным образом входить в контакт с дистальными эндоневральными трубками, которые, скорее всего, окажутся чужими. Учитывая, что ВГН человека содержит от 500 до 1 000 двигательных волокон с соотношением аддукторных и абдукторных аксонов приблизительно составляет 3: 1, наступает беспорядочная перекрестная реиннервация [105]. Аддукторные мышцы гортани частично иннервируются абдукторными нервными волокнами и, наоборот, абдукторы частично иннервируются волокнами аддукторов. Как следствие случайной регенерации аксонов возникает синкинезия гортани, при которой мышцы с противоположным вектором действия сокращаются одновременно. Вследствие противоположной направленности приложенных к черпаловидному хрящу сил, голосовая складка остается неподвижной [11, 26, 37, 40, 81, 102].

Мышцы, утратившие иннервацию из ВГН, могут быть реиннервированы любыми другими нервными источниками. Так мышцы гортани могут быть реиннервированы из вагуса, верхнего гортанного нерва, шейных симпатических и парасимпатических нервов. Выявляемое постепенное изменение положения голосовых складок у больных с ДПГ может быть результатом спонтанной реиннервации мышц гортани. Кроме этого, преобладание аддукторных мышечных волокон на отводящей мышце и способствует в большей мере вероятности их реиннервации, что приведет к смещению голосовой складки в медиальном направлении [31]. Предполагается, что в щиточерпаловидной мышце иннервация восстанавливается в большей степени, чем в задней перстнечерпаловидной мышце, и неподвижность складки объясняется преимущественным тонусом аддукторов [96].

Доказательства неправильно направленной регенерации нервных волокон с последующей синкинезией мышц гортани после нейрографии на ЭМГ впервые получены в 1963 году, а затем подтверждены в 1970–1971 году и периодически составляют часть многих современных исследований. Например, в эксперименте на крысах показан случайный характер аксональной регенерации после

нейрографии ВГН с помощью методики двойного ретроградного трассирования, при которой один тип красителя вводили в заднюю перстнечерпаловидную мышцу, а другой – в мышцы-аддукторы. После регенерации нерва пространственная сегрегация абдукторных и аддукторных мотонейронов в центральных отделах мозга была потеряна, что говорит о непредсказуемом изменении клетками объектов иннервирования. Также было показано одновременное возникновение потенциалов действия в мышцах-антагонистах как при раздражении инспираторного, так и экспираторного дыхательного центров в стволе мозга, чего в норме никогда не бывает. Описан факт отсутствия движения голосовой складки несмотря на электрическую активность в мышцах в ответ на раздражение центров, что также не наблюдается в норме [44, 47, 116].

В настоящее время степенью регенерации нерва, выраженностью и адекватностью реиннервации каждой из гортанных мышц в отдельности объясняют вариации в положении, которое может занять парализованная голосовая складка [11, 36, 67, 97, 113]. Значительное преобладание аддукторных мышечных волокон по сравнению с единственной отводящей мышцей обуславливает повышенную вероятность реиннервации аддукторов, и чем больше двигательных единиц будет в них реиннервировано, тем более медиальное положение займет голосовая складка [61, 67, 84]. Подтверждает зависимость положения складки от степени реиннервации определенная эффективность введения ботулинического токсина в мышцы-аддукторы, что приводит к временной латерализации складки, улучшению дыхания и нарастанию дисфонии [52, 54, 61, 119].

Применение электромиографии показало и доказало, что неподвижные голосовые мышцы гортани электрически активны и сохраняют свою трофику особенно в ранний период после травмы нерва [16, 18, 20, 37, 40]. Морфологические исследования также подтвердили отсутствие или не выраженность во многих случаях атрофии мышц гортани и в отдаленном периоде после повреждения ВГН [1, 15, 16, 20, 21, 26, 30, 33, 34], умеренные дистрофические изменения и процессы регенерации мышц, что является свидетельством спонтанной реиннервации [13, 41].

1.3 Ларингеальный синдром при двустороннем параличе гортани

При парезах/параличах гортани страдают все три функции органа: дыхательная, защитная и голосовая. Ранние стадии паралича гортани характеризуются умеренной одышкой, более латеральным расположением ГС и могут сопровождаться осиплым голосом. Баланс мышц аддукторов и абдукторов меняется, так как нарушена нервно-мышечная передача. Постепенно голосовые складки принимают более медиальное положение, которое характерно уже для ДПГ. Нарушения баланса в сторону аддукторов и их доминирование постепенно приводит к сужению голосовой щели, появлению дыхательной недостаточности с нормальным качеством голоса [11, 18, 28, 119].

В процессе восстановления после повреждения возвратного гортанного нерва реиннервация мышц гортани будет преобладать по аддукторному типу [1, 11, 37]. При парезах или параличах гортани голосовые складки могут находиться в срединном (медианном) положении, парамедианном (близком к срединному) положении и в промежуточном положении [5, 8, 13].

При односторонних параличах гортани в результате неподвижности парализованной голосовой складки, находящейся в латеральной или парамедианной позиции, наблюдаются стойкие нарушения фонаторной функции – возникает осиплость, битональность или полная потеря голоса. Отсутствие полного смыкания голосовой щели приводит к аспирации. Кашель и раздрация слизистой оболочки гортани способствуют развитию ларингита, трахеита, аспирационной пневмонии. Беспокоит одышка, усиливающаяся при голосовой нагрузке.

При двустороннем парезе/параличе гортани больных больше беспокоит нарушение дыхания. При физических нагрузках, во время сна или разговора появляется инспираторный стридор. Голос может быть звучным, иногда отмечается придыхательная охриплость, при разговоре характерны длительные инспираторные фазы. Симптомов аспирации и дисфагии может не быть [11].

Выраженность клиники стеноза дыхательных путей зависит от размера голосовой щели. На состояние пациента оказывает влияние и сопутствующая соматическая патология: сердечно-сосудистая и легочная, обменные нарушения (гипотиреоз, гипопаратиреоз и т. д.), деформация шейного и грудного отделов позвоночника. При таком нарушении иннервации не только страдает качество жизни самого больного, но и дыхание, вплоть до асфиксии, что требует проведения экстренной трахеотомии. Пациенты с ДПГ имеют определенные ограничения и в повседневной жизни, им приходится ограничивать свою социальную активность, более внимательно относиться к простудным заболеваниям, так как все это может способствовать развитию дыхательной недостаточности [12, 13, 15, 70, 72, 75].

1.4 Лечебная тактика при двустороннем параличе гортани

Лечебная тактика при ДПГ зависит от степени дыхательных расстройств, размера голосовой щели, основного заболевания и сопутствующей патологии [26, 71].

Поскольку известно, что в течение 6–12 месяцев после повреждения возвратного гортанного нерва возможно частичное или полное восстановление подвижности голосовых складок, важно в этот период избегать хирургического вмешательства [10, 92]. Поэтому лечение больных с параличом гортани в первые месяцы после травмы ВГН рекомендовано начинать с консервативной терапии, включающей физиолечение, занятие у фонопеда, электростимуляцию мышц гортани [16, 41].

Однако, первостепенной задачей при ДПГ является восстановление нормальной проходимости дыхательных путей. В первые месяцы после повреждения ВГН дыхательная недостаточность может нарастать, поэтому у многих пациентов проводится экстренное наложение трахеостомы [10, 12, 26].

Показаниями к реконструктивной операции служат нарушение подвижности голосовых складок и невозможность адекватного дыхания через естественные пути при неэффективности консервативного лечения. Вопрос о характере

хирургического лечения решается индивидуально на основании объективных данных и данных ларингоскопической картины. На сегодняшний день предложены и применены разнообразные методы реабилитации проходимости дыхательных путей при ДПП: метод нейропластики путем ушивания перерезанной части нерва «конец в конец» [77, 95, 104], «конец в бок» проксимального отдела этого же нерва [66], «конец в бок» противоположного возвратного нерва [43], «конец в бок» блуждающего нерва и «конец в бок» диафрагмального нерва, анастомозы возвратного нерва с другими моторными нервами [53, 94]. Однако данные методы не нашли широкого применения в клинической практике ввиду сложности исполнения и носят больше экспериментальный характер, хотя в литературе и существуют единичные сведения о положительных результатах восстановления целостности возвратного нерва гортани путём создания анастомоза шейной петли подъязычного нерва с нижнегортанным или ветвью нижнегортанного нерва, иннервирующего заднюю перстнечерпаловидную мышцу [2, 52]. Методы миопластики, применявшиеся также для восстановления подвижности голосовой складки, заключались в прикреплении к голосовому и мышечному отросткам черпаловидного хряща лопаточно-подъязычной, шилоподъязычной или двубрюшной мышцы [42, 84]. King B. A. использовал также методики, при которых к заднему отделу черпаловидного хряща подшивали лопаточно-подъязычную мышцу [74] или Sapundzhiev N. грудинощитовидную мышцу соединяли с сухожилием задней перстнечерпаловидной мышцы [103]. Однако дальнейшее наблюдение за пациентами показало, что, помимо высокой травматичности, в послеоперационном периоде часто происходили замещение пересаженной мышцы рубцовой тканью или рубцовая фиксация её с окружающими тканями [49, 50]. При лечении срединных стенозов гортани Tucker H.M. и соавторы, предлагали также методы нейромышечной пластики, когда реиннервацию производили с помощью нервно-мышечного лоскута. Данный лоскут формировали из нисходящей ветви подъязычного нерва с кусочком одной из мышц: щитоподъязычной, грудиноподъязычной, грудинощитовидной, лопаточноподъязычной, далее нервно-мышечный трансплантат пересаживали в заднюю перстнечерпаловидную,

боковую перстнечерпаловидную мышцу, а лоскут из грудинощитовидной мышцы даже проводили в гортань через окно, сформированное в щитовидном хряще [115]. Конечный результат зависел не только от правильной техники операции, но также от состояния задней перстнечерпаловидной мышцы в момент операции, ибо через 6 мес денервированная мышца подвергалась атрофии и жировой дистрофии и не способна была выполнять сократительную функцию [121]. Результаты операций также зависят от состояния перстнечерпаловидного сочленения, поскольку в 30% случаев паралич возвратного нерва сопровождается анкилозом перстнечерпаловидного сустава [115]. В настоящее время применяют комбинированные методы хирургического лечения, цель которых — удаление тканей, суживающих и деформирующих просвет, и восстановление анатомической структуры гортанно-трахеальной трубки способами пластической хирургии. Недостатки этих методов — их травматичность и возможность рецидива стеноза. В последнее время появились также сообщения о ларинготрахеальной трансплантации [63], однако данные методы пока труднодоступны и не всегда приемлемы. Таким образом, техническая сложность одних и недостаточная эффективность других методов хирургического лечения срединных стенозов гортани диктует необходимость продолжения поиска эффективных и малотравматичных методов лечения данной патологии, дающих стойкий положительный эффект в виде восстановления просвета дыхательных путей и сохранения голосообразовательной функции, что способствует социальной реабилитации пациентов и возвращению их к полноценной жизни. В России актуальные Клинические рекомендации указывают на необходимость ранней комбинированной латерофиксации одной из голосовых складок с аритеноидэктомией и задней хордотомией в случае если в течение 12 месяцев подвижность голосовых складок не восстанавливается (Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – III) [30, 47, 113]. На сегодняшний день предложено много вариантов хирургического расширения дыхательной (голосовой) щели: комбинированная латерофиксация одной из голосовых складок с аритеноидэктомией или задней хордотомией

противоположной складки [9, 10, 47, 64]; отсроченная латерофиксация голосовой складки экстраларингеальным способом с резекцией голосового отростка черпаловидного хряща [11, 13, 21] или экстра-эндоларингеальной шовной техникой [19, 33]; удаление задней части голосового отростка черпаловидного хряща, в том числе с использованием высокоэнергетических методов (холодно-плазменный, СО – 2 лазер, радиоволна), препятствующих проведению воздуха в нижележащие отделы верхних дыхательных путей; латерофиксация наименее подвижной голосовой складки в положение отведения, используя естественную подвижность черпаловидного хряща в перстнечерпаловидном суставе с возможностью подслизистой резекции голосового отростка черпаловидного хряща; в отдельных случаях используется комбинированная латерофиксация одной из голосовых складок в сочетании с аритеноидэктомией или задней хордотомией противоположной складки [1, 6, 7, 10, 23, 24, 25, 31, 40, 49, 68, 81, 90]. Несмотря на всё разнообразие авторских методик хирургического лечения паралитических стенозов гортани, основной их принцип сводится к двум возможным способам расширения просвета гортани на уровне голосовой щели. Противопоказаниями для эндоларингеального хирургического лечения ДПГ являются пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология, злокачественные заболевания щитовидной железы.

Хирургическое лечение пациентов с ДПГ является длительным и сложным процессом и определяется этиологией заболевания, выраженностью клинической симптоматики, степенью функциональных расстройств, характером адаптационных и компенсаторных механизмов, наличием отягощающей сопутствующей патологии. Основной целью ларингеальной реконструкции является восстановление просвета дыхательных путей при сокращении этапности лечения и длительности реабилитации пациентов с помощью внедрения современных методов лечения на этапах хирургического вмешательства и разработки новых схем консервативной терапии

Эффективность пациент-ориентированного хирургического лечения ДН достаточно высока. Кирасирова Е. А. и соавторы представили результаты своей

работы за 2017–2019 гг. Ими обследовано и пролечено 52 пациента с двусторонним параличом гортани. Возраст пациентов находился в пределах от 27 лет до 71 года, среди них было 49 женщин и 3 мужчины. Ларингопластика в объеме правосторонней миоаритеноидхордэктомии с латерофиксацией противоположной голосовой складки с наружным доступом была выполнена 20 больным. Ларингопластика с применением микрохирургической техники под прямой опорной ларингоскопией была проведена 32 пациентам с двусторонним параличом гортани. Результат дифференцированного подхода к хирургическому лечению больных двусторонним параличом гортани позволил деканюлировать 97 % прооперированных пациентов в ранние сроки после операции с восстановлением дыхательной функции и сохранением голосовой функции [13, 20, 21, 31]. Тем не менее оперативное лечение сопряжено с достаточно высоким риском послеоперационных осложнений. Те же авторы провели ретроспективный анализ осложнений после хирургического лечения ДПГ. В результате проведенного исследования было установлено, что длительное течение паралича гортани (более 1 года) приводит к стойким и необратимым патологическим изменениям черпаловидного хряща и голосовых складок, которые в свою очередь повышают риск развития послеоперационных осложнений в среднем на 26,5 %. Канюленосительство тоже определено фактором, увеличивающим уровень послеоперационных осложнений на 17,7 %, длительность госпитализации на 2,2 к/дн., длительность реабилитационного периода на 2,0 месяца. Наличие сопутствующих соматических заболеваний способствовало удлинению сроков реабилитации данной категории больных [15, 20, 21, 36, 37].

Техника проведения операции на гортани тоже может быть причиной развития послеоперационных нежелательных явлений. При резекционном приеме велика вероятность развития на месте резецированных тканей рубца, что не зависит от доступа и может наблюдаться как при эндоскопическом, так и при наружном подходе к структурам гортани. Причина заключается в том, что в послеоперационном периоде рубец, сокращаясь, выделяется из здоровой ткани, образуя выступающую в просвет гортани рубцовую складку [1, 5].

Каждому оперативному приему присущи специфические проблемы, влияющие на эффективность операции, которые нужно учитывать в плане выбора способа оперативного лечения. Наиболее масштабный анализ клинической эффективности хирургического лечения представлен коллективом специалистов из Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л. И. Свержевского. В клинике было проведено хирургическое лечение 102 больным с ДПГ различной этиологии. Всем пациентам проведено хирургическое лечение в разном объеме: пациентам при отсутствии осложнений в области трахеостомы выполняли ларингопластику с односторонней миоаритеноидхордэктомией; пациентам с наличием посттрахеостомических осложнений проводили ларинготрахеопластику. В других случаях выполняли одномоментно трахеостомию и ларингопластику с односторонней миоаритеноидхордэктомией. Для протезирования голосового отдела гортани в послеоперационном периоде использовали гемостатический тампон – крупнопористую PVA губку (оксицеллюлозы), которая не оказывает избыточного давления на слизистую оболочку гортани и обладает бактерицидным действием. Для повышения эффективности реконструктивной операции и формирования оптимального просвета голосовой щели у пациентов с длительным осложненным течением паралича гортани и у пациентов с ожирением использовали стент, состоящий из гемостатического оксицеллюлозного тампона с внутренним каналом и силиконового гидробаллона, снабженного двумя каналами: первый – для раздувания баллона, второй – для введения лекарственных препаратов в зону операции. Протезирование голосового отдела гортани проводили в течение 5 суток. По итогам проведенного комплексного лечения пациентов с двусторонним параличом гортани удалось реабилитировать 98 % пациентов, уменьшить до 2,9 % количество осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства, сократить сроки лечения больных и продолжительность стационарного лечения [1, 19].

Методы консервативного лечения ДПГ разработаны крайне скудно, поскольку при нарастании дыхательной дисфункции в плановом/экстренном

порядке накладывается трахеостома. При фонопедической коррекции голоса отмечается некоторое улучшение дыхательной функции за счет особой техники дыхания, однако прирост воздушного потока при этом субоптимальный для сохранения социальной и физической активности [14, 17, 34]. Наибольший эффект при консервативной терапии отмечен при инъекции лекарственного препарата ботулотоксина типа А в боковые перстнечерпаловидные мышцы гортани [4, 35, 96].

1.5 Применение лекарственных препаратов ботулотоксина типа А в медицине и оториноларингологии

Как известно, ботулинический токсин типа А (БТА) – самый сильный природный яд, который человек сумел использовать в благих целях. БТА широко применяется в клинической медицине в последние два десятилетия.

Ботулотоксин – нейротоксин, продуцируемый бактериями *Clostridium botulinum*, вызывает нарушения в работе черепных нервов, скелетной мускулатуры, нервных центров сердца. Впервые ботулотоксин типа А был использован для лечения блефароспазма [3]. Для создания терапевтических препаратов используют только токсины серотипов А и В. Из них БТА – самый изученный и широко используемый в лечебной практике токсин. Установлено, что природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нетоксичных протеинов [4, 101].

Ботулинический токсин типа А имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче, вызывая нарушение транспорта синаптического пузырька с АХ (ацетил холином) и высвобождения его в синаптическую щель, что, в свою очередь, приводит к локальному временному мышечному расслаблению.

В настоящее время препараты на основе ботулотоксина типа А (Ботокс, Релатокс, Ксеомин, ВТХА, Диспорт, Нейронокс) нашли свое применение в лечении гиперактивности поперечнополосатой мускулатуры, сфинктерных мышц, гиперфункции экзокринных желез, спастических болей. Эффективность инъекций ботулотоксина типа А показана и у больных рассеянным склерозом, страдающих

спазматической дисфонией [74, 80, 86].

Фармакологическое действие БТА основано на миорелаксирующем действии. Ботулинический токсин типа А связывается своим тяжелым фрагментом со специфическим рецептором на поверхности нейронов-мишеней и входит внутрь клетки. После этого легкий фрагмент БТА работает как фермент, а именно как цинк-зависимая протеаза цитозоля, нарушая стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние с последующим высвобождением нейромедиатора. Нарушение данного физиологического действия ведет к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов с результатом развития стойкой хемоденервации.

При внутримышечном способе введения ботулотоксина типа А возникает прямое ингибирование экстрафузальных мышечных волокон, подавление активности мышечных веретен, что ведет к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и снижению активности Ia-афферентов. Результатом является снижение активности мышечных рецепторов растяжения и эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов, что проявляется в виде расслабления мышц в месте инъекции БТА. Кроме этого, возникает реиннервация путем появления боковых отростков нервных окончаний, что приводит к восстановлению мышечных сокращений через 4–6 месяцев после БТА-инъекции [28, 45].

На сегодняшний день известно более 100 потенциальных показаний для терапевтического применения БТА. Опубликованы сотни научных статей и руководств, посвященных клиническому использованию БТА. Данный препарат используется в клинической практике врачей самых разных специальностей: неврологов, косметологов, дерматологов, пластических хирургов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов, ортодонтонтов, отоларингологов, онкологов, реабилитологов, гастроэнтерологов, урологов, проктологов, гинекологов и даже психотерапевтов.

В последние годы широко публикуются сведения о применении лекарственных препаратов БТА при неврологических заболеваниях органов шеи:

ларингеальная дистония, спазматические дистонии в гортаноглотке, тремор гортани, гипертонус пищевода, цервикальная дистония [34, 96], а также для восстановления проходимости верхних дыхательных путей [55,76].

Ботулинический токсин типа А привлекателен локальностью своего действия в мышце, в которую он введен, а также доступностью очень многих мышц для инъекции. Локальное введение ботулотоксина имеет ряд несомненных преимуществ. Во-первых, лечение хорошо переносится и не связано с риском серьезных осложнений. Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции и подбор дозы препарата, обеспечивающей желаемую степень расслабления [1, 28]. Через 1–2 месяца после инъекции начинается процесс отрастания новых нервных терминалей от аксонов, где прежде был блокирован транспорт ацетилхолина, с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов (спраутинг), что приводит в конечном итоге к восстановлению мышечных сокращений через 3–6 месяцев после инъекции, но иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более [45, 57, 83, 105].

В зависимости от проявляемых терапевтических свойств лекарственным препаратам ботулотоксина присужден уровень достоверности доказательств А или В. Например, при лечении цервикальной дистонии абоботулотоксин типа А («Ботокс») и римаботулотоксин типа В («Миоблок») обладают уровнем достоверности доказательств А, онаботулотоксин типа А («Диспорт») и инкоботулотоксин типа А («Ксеомин») – уровнем достоверности доказательств В. Также Американской академией неврологии, на основании данных клинических исследований высокого уровня доказательности, определена сопоставимая эффективность различных БТА: достижение одинаковых целей терапии возможно при оптимальном соотношении единиц абоботулотоксина типа А и онаботулотоксина типа А 3 : 1 [4, 85].

Появление терапевтического эффекта не сиюминутно. Так, при лечении дистонии клинический эффект после проведенной инъекции БТА наступает на 7–21-й день и проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли. В последние годы появились данные о долгосрочной

эффективности и безопасности препаратов БТА, разработаны препараты ботулотоксина типа В [4, 28].

Интраларингеальная инъекция ботокса рассматривается как возможный способ лечения дыхательной недостаточности при двустороннем параличе гортани [41]. В 2014 году Daniel S. J., Cardona I. на примере трех пациентов с двусторонним параличом гортани показали, что эндоларингеальная инъекция ботулотоксина типа А в крикотиреоидные мышцы приводит к расширению голосовой щели, однако более широкой оценки клинической эффективности данного метода не провели [54].

В 2010 году Ekblom D. C. и соавторами был проведен ретроспективный анализ применения ботулотоксина типа А у больных с дыхательной недостаточностью. Показано, что у 10 из 11 больных курс из 9 инъекций в боковые перстнечерпаловидные мышцы позволил нормализовать дыхательный процесс [59]. Также было показано, что инъекции ботулотоксина типа А по данным видеостробоскопии приводит к увеличению воздушного потока и изменению состояния голоса у больных с эссенциальным тремором голоса [93]. Показана эффективность инъекций ботулотоксина типа А в боковую крикоаритеноидную мышцу при гранулёзном поражении голосовых складок [97]. Эффективность ботулотоксина типа А при двустороннем параличе гортани у пожилой женщины (80 лет) показана в работе Ptok M., Schonweiler R. [98].

Woisard V. и соавторы провели ретроспективный анализ (глубина 5 лет) эффективности применения препаратов ботулотоксина типа А при одышке у больных с ДПП, при дистонии гортани, дисфункции голосового аппарата, парадоксальном движении голосовой складки, постнейролептической дискинезии. Результаты подтвердили, что при указанных заболеваниях инъекции ботулотоксина типа А способствуют нормализации дыхания [120].

Инъекция ботулотоксина может сочетаться с миостимуляцией. Показано, что сочетание электростимуляции задней крикоаритеноидной мышцы и инъекции ботулотоксина типа А в боковые перстнечерпаловидные мышцы восстанавливает дыхание у больного с двусторонним параличом гортани [102, 125]. Сообщается об

использовании БТА при синкинезиях у больных с одно- или двусторонним параличом гортани [82].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, ДПГ является грозным осложнением оперативных вмешательств на органах шеи и грудной клетки, при воспалительных или опухолевых процессах. Медицинская реабилитация пациентов с двусторонним параличом гортани, направленная на коррекцию дыхательной функции гортани, остается одной из сложных и актуальных проблем современной оториноларингологии и требует оптимизации диагностического и лечебного алгоритма. Паралич гортани сопровождается прогрессирующей одышкой, что требует при развитии ДПГ проведения хирургического вмешательства. Виды хирургических вмешательств, применяющихся сегодня, высокоэффективны, но не гарантируют 100 % эффект. Выполнение последующих реконструктивных оперативных вмешательств резко затруднено в виду малого количества здоровой ткани. Введение лекарственного препарата БТА в мышцы гортани может стать альтернативой или отсрочить хирургическое лечение у больных с ДПГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ А. Б. Киселев) в 2014–2020 гг., в отделении оториноларингологии медицинской клиники «Авиценна», г. Новосибирск (главный врач АО «Авиценна» – Телина Е. В.). Набор материала и анализ материала проведен в течение 2014–2020 лет.

2.1 Критерии включения пациентов в исследование

В исследование включены пациенты с хронической дыхательной недостаточностью 1–3 степени на фоне ДПП, не требующие срочной хирургической коррекции ДН. Дополнительными критериями отбора считались:

- длительность ДПП не менее 1 года;
- осведомленность пациента об эффективности хирургического лечения ДН на фоне ДПП;
- возраст 18 и более лет;
- невозможность проведения хирургического лечения в виду наличия медицинских противопоказаний (возрастного соматического статуса пациента, сопутствующих заболеваний) или нежелания пациента по разным причинам (страх перед неудачей операции, желание испытать все возможные методы консервативной терапии, социальные факторы);
- письменное согласие на проведение лечения методом введения высокоочищенного лекарственного препарата БТА;
- письменное согласие на участие в исследовании, готовность посещать врача в требуемые сроки на контрольные (х) осмотры (ах).

2.2 Критерии невключения пациентов в исследование или исключения из исследования

Критерии, на основании которых пациенты не включались в исследование:

- невозможность посещать контрольные визиты;
- нежелание пациента принимать участие в исследовании;
- наличие хронических заболеваний нижних дыхательных путей, требующих базовой терапии, влияющих на показатели исследования дыхательной функции – бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.;
- развитие любых заболеваний нижних дыхательных путей острого или рецидивирующего течения, требующих проведения фармакотерапии более 1 месяца, что влияет на показатели исследования дыхательной функции;
- наличие противопоказаний для лечения лекарственным препаратом БТА: аллергия к компонентам препарата, нарушения нервно-мышечной передачи (миастения гравис, синдром Ламберта – Итона, боковой амиотрофический склероз, неврологические заболевания в результате дегенерации двигательных нейронов и другие заболевания с нарушениями нервно-мышечной передачи);
- наличие медицинских противопоказаний для фармацевтической седации препаратом бензодиазепина;
- повышенная температура тела на момент включения в исследование;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания;
- беременность и лактация.

2.3 Группы исследования и методы лечения в группах исследования

В исследование включено 66 пациентов (женщин) с ДПГ длительностью от 1 года до 6 лет.

Первая группа (группа исследования) – 22 пациентки в возрасте 19–81 года. Лечение в основной группе: однократная инъекция лекарственного препарата БТА

в толщу *m. cricothyroideus* в разовой дозе (она же и курсовая доза) 30 ЕД (15 ЕД в правую мышцу, 15 ЕД – в левую мышцу).

Вторая группа (группа сравнения) – 22 пациентки в возрасте 26–72 лет. Лечение в группе сравнения: дыхательная гимнастика в составе фонопедической коррекции, направленная на формирование правильного ритма дыхания, увеличения жизненной емкости легких, удлинение задержек дыхания на вдохе и после выдоха, координацию движения при голосоупедении. Курс фонопедических занятий проводился по следующим этапам: рациональная психотерапия + седация производным бензодиазеина (Феназепам® (Phenazepamum) производства АО «Валента Фарм», Россия) по 2 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней, функциональные тренировки голосового аппарата с использованием специальных упражнений на релаксацию, тренировки координации фонации и дыхания, закрепление коммуникативных навыков голоса в последующем.

В ходе фонопедической коррекции формировали наиболее рациональный нижнереберный диафрагмальный тип дыхания, упражнения для расслабления мышц шеи и гортани (вибрация губ, жевание, зевание и опускание корня языка с расслаблением мышц шеи, расслабляющий массаж и самомассаж шеи), выполнение голосовых упражнений с произношением слогов и слов со смычными взрывными согласными звуками (п, б, т, д, к, г), требующих большого мышечного напряжения, что способствует формированию аэродинамического толчка, как следствие, снижения давления в полости рта и нарастания перепада между подскладочным и надскладочным давлением; голосовые упражнения с произношением смычных согласных в сочетании со звуком (р), образуемого в результате многократного смыкания и размыкания кончика языка с альвеолами, что формирует прерывистый воздушный поток. Упражнение «дутье в губную гармошку» способствует удлинению выдоха, произношение слогов с вибрантом в различных сочетаниях (кра, кро, кру и т. п.) стимулирует двигательную функцию гортани, хорошей координацией дыхания является длительное произношение гласных фонем (а, о, у, э, и) и их сочетания.

При недостаточной коррекции ДН на фоне дыхательной гимнастики в составе фонопедической коррекции по желанию пациента его переводили в третью группу с оценкой результата для дыхательной гимнастики как «неудовлетворительно».

Третья группа – 22 пациентки в возрасте 28–79 лет, которые прошли курс реабилитации дыхательной функции методом дыхательной гимнастики в рамках фонопедической коррекции в течение не менее 1 месяца с незначимым улучшением качества жизни ввиду сохранения ДН, но демонстрирующие адаптивные навыки вокализации и дыхания в условиях ДН при ДППГ. Лечение в третьей группе: однократная инъекция лекарственного препарата БТА в толщу *m. cricothyroideus* в разовой дозе (она же и курсовая доза) 30 ЕД (15 ЕД в правую половину мышцы, 15 ЕД – в левую половину мышцы). В состав третьей группы вошли 12 женщин (54,54 % от состава группы), которые изначально прошли наблюдение и участие в исследовании в составе 2 группы в течение 1–2 месяцев, но в связи с неэффективностью коррекции ДН для улучшения качества жизни приняли решение на лечение методом пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus* препаратом БТА. 10 женщин в составе третьей группы (45,45 % от количества пациентов в группе) проходили первичную фонопедическую коррекцию и дыхательную гимнастику вне данного диссертационного исследования, но не менее 1 месяца, под руководством и контролем тех же фониатров, что и пациенты второй группы.

Для определения условной физиологической нормы показателей – «расстояние между голосовыми складками» при адекватном дыхании использовано обследование 10 условно здоровых женщин в возрасте 35–72 лет, не имеющих жалоб на физическую активность и установленных заболеваний дыхательной системы.

2.4 Препарат ботулотоксина А, используемый для лечения пациентов в группах исследования

Регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08Ксеомин® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия).

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Ксеомин представляет собой ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium botulinum* типа А, освобожденный от комплексообразующих белков.

Фармакотерапевтическая группа: периферический миорелаксант.

Биологические свойства и фармакодинамика: Ксеомин действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в три этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоли эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет SNAP-25, важный протеиновый компонент механизма, контролирующего мембранное движение экзо-везикул, прекращая, таким образом, выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъецированной мышцы. Действие препарата начинается в течение четырех-семи дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится, как правило, три-четыре месяца, хотя он может длиться существенно дольше или меньше.

2.5 Методика инъекционной релаксации *m. cricothyroideus* препаратом ботулотоксина А

Первым этапом выполнялась местная анестезия слизистой оболочки гортани 10 % раствором Лидокаина (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия) с использованием горланного шприца.

Далее, пациентке, которая находится в полувертикальном положении, пальпаторно определяется щитовидный и перстневидный хрящи, определяется перстнещитовидная мембрана, располагающаяся между нижним краем щитовидного и верхним краем перстневидного хряща гортани и проводится местная анестезия путем введения подкожно 1 мл 2 % раствора лидокаина для местной анестезии инсулиновым шприцом, далее под углом 90 градусов проводится вкол иглой для спинальной анестезии 24G тип Quinke длиной 90 мм с диаметром 0,55 мм, положение кончика иглы внутри гортани контролируется с помощью гибкого фиброскопа, который предварительно вводят через носовой ход пациента до надгортанника, максимально приближаясь к истинными голосовым складкам, игла должна располагаться под голосовыми складками. Далее иглу опускают к средней линии шеи на 30 градусов, затем делают отведение на 45 градусов вправо, после чего проводится вкол иглы в левую *m. Cricothyroideus*, затем игла возвращается в исходное положение и проводится вкол в правую *m. Cricothyroideus* по такой же схеме. Препарат Ксеомин® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) вводится в дозе 15 ЕД на глубину 1–2 см в каждую *m. cricothyroideus*. Суммарная разовая (она же и курсовая) доза Ксеомина составляет 30 ЕД.

2.6 Дизайн исследования

Клиническое проспективное когортное открытое простое сравнительное исследование.

Все исследования и лечебные мероприятия проводили в первой половине дня (с 8 : 00 до 13 : 00 часов).

Первый визит. Врачебным осмотром устанавливалось соответствие пациента критериям отбора. Проводилось ознакомление пациента с возможностями хирургической и консервативной коррекции дыхательной функции при ДПГ. При желании пациента лечиться консервативно и участвовать в исследовании, проводили заполнение требуемой документации. 1 группа (основная) – лечение методом инъекционной релаксацией парной перстнечитовидной мышцы. 2 группа (контрольная) – дыхательная гимнастика + двухнедельный прием транквилизатора бензодиазепина в составе фонопедической коррекции. Заполнялась индивидуальная карта обследования пациента. Пациенты в 3 группу зачислялись по мере обращения в оториноларингологическое отделение за конкретным методом лечения пролонгированной релаксацией *m. cricothyroideus* препаратом БТА в связи с отсутствием существенных изменений в качестве жизни при коррекции дыхательных расстройств в рамках дыхательных упражнений при фонопедической коррекции.

Диагностические процедуры: внешний и эндоларингеальный осмотр, спирометрия, заполнение опросника качества жизни за последний месяц.

В первый визит пациентам 1 и 3 групп выполнялась инъекция БТА в *m. cricothyroideus* препаратом Ксеомин. Пациенты 2 группы после осмотра фоноатра начинали обучение дыхательным и вокальным приемам.

Второй визит (контрольный) – на 7 сутки после начала терапевтической реабилитации дыхательной функции. Оценено расстояние между голосовыми складками, внешние признаки ДН. Проведена оценка пациентками переносимости и эффективности терапии по ВАШ шкале.

Третий визит (контрольный) – на (60 ± 3) сутки (через 2 месяца) после начала терапевтической реабилитации дыхательной функции. Оценено расстояние между голосовыми складками, внешние признаки ДН, спирометрия. Заполнен опросник качества жизни за последний месяц.

Четвертый отдаленный контрольный визит – через 4 месяца после начала терапевтической реабилитации дыхательной функции. Оценено расстояние между голосовыми складками и осмотр внешних признаков ДН. Заполнен опросник качества жизни за последний месяц.

Пятый отдаленный контрольный визит – через 6 месяцев после начала терапевтической реабилитации дыхательной функции. Оценено расстояние между голосовыми складками, внешние признаки ДН. Заполнен опросник качества жизни за последний месяц.

2.7 Критерии оценки эффективности реабилитации дыхательной функции при двустороннем параличе гортани

Первичные критерии эффективности терапевтической реабилитации дыхательной функции при ДПГ:

- 1) доля пациентов с отсутствием/уменьшением клинических признаков дыхательной недостаточности на 2–5 визитах;
- 2) доля пациентов с визуальным увеличением просвета голосовой щели не менее, чем на 2 мм, по сравнению с 1 визитом, на визитах 2–5.

Вторичные критерии эффективности терапевтической реабилитации дыхательной функции при ДПГ:

- 1) продолжительность периода времени, в течение которого сохранялся стабильным достигнутый на этапе второго осмотра результат состояния дыхательной функции;
- 2) доля пациентов со статистически подтвержденным улучшением дыхательной функции, значимой для качества жизни на 2 и 3 контрольных визитах;
- 3) доля пациентов, сохранивших на этапах 4 и 5 отдаленных контрольных визитов уровень качества жизни достоверно выше исходного.

2.8 Критерии безопасности и переносимости терапевтической медикаментозной и фонопедической реабилитации дыхательной функции при двустороннем параличе гортани

- Наличие и характер нежелательных явлений в период терапии, их интенсивность (степень тяжести), связь с внутримышечной интраларингеальной инъекцией препарата Ксеомин (основная группа)/приемом внутрь бензодиаземина (контрольная группа), исход.
- Наличие осложнений процедуры внутримышечной эндоларингеальной инъекции лекарственного средства Ксеомин наружным доступом, исход.
- Резкое ухудшение дыхательной функции в период терапевтической реабилитации дыхательной функции у больных ДПГ, влекущее за собой необходимость наложения трахеостомы.
- Оценка переносимости терапии врачом.
- Оценка переносимости терапии пациентом согласно аналоговой ВАШ-шкале от 0 до 10 см.

2.9 Диагностические методы и технические устройства, используемые в исследовании для оценки функции внешнего дыхания

Общий оториноларингологический осмотр проведен для верификации правильности анатомического строения ЛОР органов, отсутствия признаков острого воспалительного процесса слизистых оболочек ЛОР органов.

Для оценки структурно-функционального состояния гортани и дыхательной функции легких были применены высокоинформативные методы исследования проходимости дыхательных путей.

Эндоскопическое исследование гортани проводили с использованием эндоскопической видеосистемы TELEPACKXLED (KARLSTORZ, Германия) для работы с одноканальными видеоголовками Telecam и видеоэндоскопами со встроенными ксеноновыми источниками света 50 Вт. Гибким фиброскопом оценивали расстояние между голосовыми складками в мм (наиболее широкое место просвета голосовой щели), которое принято основным показателем проходимости воздухоносных путей в области гортани.

Достаточно информативным методом исследования дыхательной недостаточности является спирометрия [21]. Поскольку у наблюдаемых пациенток отсутствует патология дыхательных мышц и хронические заболевания легких (согласно критериям не включения/исключения в исследование), основным фактором, оказывающим влияние на скоростные характеристики воздушного потока, остается ДПП.

Функция внешнего дыхания оценена по данным спирометрии с использованием GE Cardio Soft V6.73 (GE Healthcare, США) с использованием приложения Cardio Soft Spirometry с модулем SpiroSoft™. Показатели выражены в терминологии США с Российским эквивалентом:

- VC = vital capacity – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – наибольший объем воздуха, выдыхаемого после самого глубокого вдоха,
- FVC = forced vital capacity – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – объем воздуха, выдыхаемого при максимально быстром и сильном выдохе после глубокого вдоха,
- FEV1 = forced expiratory volume in 1 second, объем форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁ – объем воздуха, выдыхаемого в течение первой секунды форсированного выдоха,
- FEV = forced expiratory volume – СОС – средняя объемная скорость воздушного потока,
- PEF = peak expiratory flow пиковая скорость выдоха – максимальная объемная скорость выдоха на уровнях 25 %, 50 % и 75 % ФЖЕЛ,
- индекс Генслера – отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких, отражающий скорость воздушного потока ($FEV1 / FVC = ОФВ_1 / ФЖЕЛ$).

Для лучшей наглядности показателей скорости воздушного потока они представлены в виде единиц «Си» – л/с (литр/секунду).

Нормальные показатели спирограмм согласно Федеральным клиническим рекомендациям по применению метода спирометрии (2013 г.) демонстрирует рисунок 1.

Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ – ОФВ₁. Он относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей, в норме составляет не менее 85 % и индекс Генслера, демонстрирующий среднюю скорость воздушного потока.

При внешнем осмотре оценивалась адекватность внешнего дыхания по признакам дыхательной недостаточности (ДН).

Нормальные показатели спирограммы					
Показатель	Норма	Условная норма	Умеренные отклонения	Значительные отклонения	Резкие отклонения
ОФВ ₁	Более 85%	85-75	75-55	54-35	Менее 35
ФЖЕЛ	Не менее 85 %	85-75	74-55	54-35	Менее 35
ПОС	Не менее 80%				
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	Более 70	70-65	64-55	54-40	Менее 40
МОС75	М 55-60 %				
	Ж 50%				
МОС50	М 60-65 %				
	Ж 50-59 %				
МОС25	Не менее 80%				
ЖЕЛ	Более 90%	90-85	84-70	69-50	Менее 50
МВЛ	Более 85%	85-75	74-55	54-35	Менее 35
СОС25-75	М более 79 %	79-65	65-34	34-23	Менее 23
	Ж более 74 %	74-57	57-26	26-15	Менее 15
СОС75-85	Более 65%				

Рисунок 1 – Нормальные показатели спирограммы

Условно ДН 1 степени была установлена, если одышка, одышка + акроцианоз наблюдались при физической нагрузке, что соответствует в классификации клинической оценки степеней хронической дыхательной недостаточности по А.Г. Дембо, Л.Д. Шик (1964) I степени, когда субъективно одышка появляется во время или после значительной физической нагрузки. Частота дыхательных движений в покое в пределах 16-24 в 1 минуту. Цианоза нет. Пульс не учащен.

Дыхательную недостаточность 2 степени отмечали, когда в покое наблюдалась частота дыхательных движений 20–22 в минуту при норме 16–18 в

минуту; была сокращена и периодически исчезала пауза между вдохом и выдохом, при физической нагрузке непостоянно отмечался акроцианоз различной степени выраженности. Данна клиническая картина соответствует по А.Г. Дембо, Л.Д. Шик (1964) II степени, когда одышка появляется при незначительной (привычной) физической нагрузке, держится продолжительное время. Частота дыхательных движений в покое – 24 – 28 в минуту. Цианоз появляется после значительной физической нагрузки. Пульс имеет склонность к учащению. Дыхательную недостаточность расценивали как ДН 3 степени, если в покое наблюдался акроцианоз различной степени выраженности, а при физической нагрузке – цианоз и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, что согласно классификации А.Г. Дембо, Л.Д. Шик (1964) соответствует III степени, когда одышка есть в покое или при малейшей физической нагрузке. Частота дыхательных движений в покое - 30 и больше в минуту. Цианоз появляется при малейшей физической нагрузке и в покое. Пульс учащен постоянно.

Отсутствие ДН признавали при отсутствии жалоб на адекватность дыхания, частоте дыхательных движений (ЧДД) после 10-минутного пребывания в покое не более 18–19 в минуту, розовом цвете кожного покрова видимых участков тела (лицо, кисти рук, шея) и ногтей; сохранении розового цвета кожи и отсутствии жалоб на адекватность дыхания в быту, возможность выполнять привычную ранее физическую работу без дискомфорта.

2.10 Опросник качества жизни, связанного со здоровьем, SF-36

Для исследования реального влияния ДН при ДПП на качество жизни (КЖ) пациентов использован международный стандартизированный опросник SF-36 (Приложение Б). Опросник универсальный, позволяет оценивать качество жизни, связанное со здоровьем, при различной патологии у человека.

Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное

состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя – душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1) физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья;

2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента;

3) интенсивность боли (Bodilypain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента;

4) общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья;

5) жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности;

6) социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает

социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния;

7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния;

8) психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1) физический компонент здоровья (Physicalhealth – PH) включает в себя шкалы «Физическое функционирование» и «Ролевое функционирование», «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья» обусловленное физическим состоянием;

2) психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) включает в себя шкалы «Психическое здоровье», «Ролевое функционирование», «Социальное функционирование» и «Жизненная активность» обусловленные эмоциональным состоянием.

Чем больше число набранных баллов, тем выше качество жизни.

2.11 Статистическая обработка полученных данных

Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием программы MS Excel и статистического пакета STATISTICA 13.3 EN. (StatSoft, Inc.).

Оценка безопасности проводилась в подвыборке ИТТ (у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одно применение лекарственного средства, хотя бы один сеанс фонопедической коррекции на основании регистрации и характера нежелательных явлений в период терапии, их связи с приемом препарата и других характеристик).

Оценка эффективности проводилась в выборке РР (Per Protocol). Эта выборка включала в себя всех пациентов, получивших предусмотренную протоколом терапию в полном объеме, прошедших все предусмотренные визиты и не имевших значительных отклонений от протокола.

Нулевая гипотеза в данном исследовании состояла в том, что доли пациентов в параллельных группах, у которых значимо уменьшена/купирована клиника дыхательной недостаточности будут равны или отличаться менее, чем на 10 %.

Альтернативная гипотеза являлась односторонней: различие не менее, чем на 10 % в пользу группы участников с локальной пролонгированной релаксацией *m. cricothyroideus*. Для проверки этой пары гипотез были использованы:

- 1) расчет Diff C-T, % Diff – разница между эффектами двух групп сравнения терапии; С – сравниваемая схема терапии (дыхательная гимнастика в рамках фонопедической коррекции); Т – тестируемая схема терапии (пролонгированная релаксация *m. cricothyroideus* инфильтрацией препаратом ботулотоксина А);
- 2) оценка однородности групп по χ^2 .

Расчет размера выборки был проведен, исходя из предположений об ожидаемых эффектах по основным критериям эффективности. Сравнение двух групп проведено по усредненным значениям показателя.

Ошибка I рода (уровень значимости) принят $\alpha = 5\%$ (0,05 в терминах теории вероятности).

Ошибка II рода β и мощность критерия (разность $1-\beta$) = 80 % (0,80).

Расчет объема выборки произведен по следующей формуле:

$$N = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d / SD)^2,$$

где N – рассчитываемый объем выборки;

$Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно;

d – клинически значимая разность групповых средних значений;

SD – среднееквадратическое отклонение.

При уровне значимости (0,05) и мощности критерия (0,80), $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1,96 + 0,84 = 2,8$. Это значение необходимо возвести во вторую степень и умножить на 2, в результате чего получим 15,68.

Дельта эффекта, принимаемая за статистически значимую, установлена:

$$(d / SD) = 0,9$$

При этом расчетный объем выборки для одной группы составляет 19,4; реальный минимальный объем выборки для одной группы составляет 20 пациентов, суммарный объем выборки для двух групп исследования без учета выбывания составляет 40 пациентов, для трех групп исследования – 60 пациентов.

Все статистические расчеты производились использованием параметрических (оценки непрерывных и интервальных случайных величин) и непараметрических статистических критериев (оценка о равенстве/неравенстве долей пациентов при их сравнении, при анализе частот сравниваемых признаков, а также для оценки непрерывных и интервальных случайных величин в случаях нарушения требования нормальности выборочного распределения).

Проверка на нормальность распределения проводилась визуально и с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в одной группе на двух разных визитах, использован критерий Манна – Уитни или статистика χ^2 .

Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных (независимых) группах, – U-критерий Манна – Уитни;

Для частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5).

Наличие взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценивали с помощью ранговой корреляции по Спирмену (R_s).

Меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (Q1) и верхним (Q3) квартилями; статистическую значимость различий проверяли с использованием U-критерия Манна – Уитни и принимали при значении $p \leq 0,05$.

2.12 Этические аспекты диссертационного исследования

Исследование проведено в соответствие со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (протокол № 56 от 29.11.2019).

До включения в исследование участники исследования были ознакомлены с информацией об исследовании и собственноручно подписывали форму информированного согласия, что являлось одним из критериев включения пациента в исследование. До включения в исследование от всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение процедуры лечения. Каждый участник был ознакомлен о возможных осложнениях процедуры, о существующих методах хирургического лечения ДПП с ДН.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов до лечения

Под наблюдением находились 66 пациенток в возрасте 18–81 года, перенесшие струмэктомию более 1 года назад, с развившимся ДПГ в послеоперационном периоде, у которых за весь послеоперационный период (от 1 года до 6 лет) ДПГ сопровождается ДН 1-2-3 степени. Возрастная характеристика пациенток представлена в таблице 1, статистических отличий возрастного диапазона не найдено.

Таблица 1 – Характеристика групп наблюдения по возрасту пациентов, $M \pm SD$

Группы наблюдения	Возраст в годах, усредненный показатель	Возрастной диапазон, лет
1 группа, n = 22	$59,71 \pm 14,53$	19–81
2 группа, n = 22	$57,37 \pm 9,09$	26–72
3 группа, n = 22	$56,17 \pm 11,37$	28–79
Примечание: здесь и далее n – количество пациентов в группе.		

Наличие и нозологический профиль сопутствующей соматической патологии определен со слов пациенток. Сопутствующая патология хронического течения у наблюдаемых пациенток представлена в таблице 2. Из болезней системы кровообращения выявлены: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни; из болезней эндокринной системы – сахарный диабет 2 типа (2 пациентки – в 1 группе, 3 пациентки – во 2 группе, 1 пациентка в 3 группе), ожирение и другие виды избыточности питания (14 пациенток в 1 группе, 16 пациенток во 2 группе, 13 пациенток в 3 группе). Из болезней нервной системы выявлены: поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений – радикулит, остеохондроз; из болезней органов пищеварения – болезни желчного пузыря, поджелудочной

железы, неинфекционные заболевания кишечника; из болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – болезни височно-нижнечелюстного сустава, артрозы, дорсопатии межпозвоночных дисков, остеопороз. Учитывая, что сопутствующие заболевания во всех случаях выявлены более одного года назад, пациенты обучены терапии и находятся под наблюдением профильных специалистов, указанные сопутствующие заболевания не оказывают прямого влияния на дыхательную недостаточность в сложившейся клинической ситуации пациенток, дальнейший анализ сопутствующей патологии не проводился. Все пациентки, включенные в исследования, имели гипотиреоз, возникший после струмэктомии. Значимых отличий между группами по признаку распространенности указанных нозологий не найдено.

Таблица 2 – Сопутствующие хронические заболевания по данным опроса пациенток, абс. (%)

Нозология согласно МКБ 10	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Болезни системы кровообращения	14 (63,63 %)	12 (54,54 %)	15 (68,18 %)
Болезни органов пищеварения	18 (81,81 %)	16 (72,72 %)	19 (86,36 %)
Болезни эндокринной системы, системы питания и обмена веществ	22 (100 %)	22 (100 %)	22 (100 %)
Поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений	8 (36,36 %)	11 (50 %)	5 (22,72 %)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3 (13,63 %)	5 (22,72 %)	4 (18,18 %)

Пациентки оценивали качество своей жизни по данным международного стандартизированного опросника SF-36, согласно которому 100 баллов эквивалентно полному здоровью, чем ниже балл – тем хуже качество физического и психического благополучия. Все шкалы варьируют от 0 до 100. При включении

в исследование получены следующие результаты:

Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). В 1 группе 2,73 балла ($Z_{PF} = -3,57$), во 2 группе 2,5 балла ($Z_{PF} = -3,58$), в 3 группе – 2,27 балла ($Z_{PF} = -3,59$). Крайне низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациенток значительно ограничивается состоянием их здоровья. В 3 группе усредненный показатель ниже на 0,46 балла, но даже такое отличие может быть существенно для качества жизни, и косвенно может объяснить желание пациенток принять более интенсивное терапевтическое воздействие на функцию дыхания.

Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), – влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). В 1 группе усредненный показатель RP исходно определен на уровне 7,95 балла ($Z_{RP} = -2,17$), во 2 группе усредненный показатель RP = 17,04 балла ($Z_{RP} = -1,89$), в 3 группе RP исходно определен на уровне 5,68 балла ($Z_{RP} = -2,23$). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

Интенсивность телесной боли (Bodilypain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента. Исходный показатель BP во всех группах достаточно высокий: в 1 группе, в среднем, определен на уровне 69,68 балла ($Z_{BP} = -0,25$), во 2 группе – на уровне 71,73 балла ($Z_{BP} = -0,16$), в 3 группе – на уровне 69,5 балла ($Z_{BP} = -0,25$).

Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка своего состояния здоровья. Исходный показатель GH

в 1 группе, в среднем, определен на уровне 40,41 балла ($Z_{GH} = -1,58$), во 2 группе – на уровне 40,68 балла ($Z_{GH} = -1,54$), в 3 группе – на уровне 41,59 балла ($Z_{GH} = -1,52$).

Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности. Исходный показатель VT во всех группах достаточно высокий: в 1 группе, в среднем, определен на уровне 41,59 балла ($Z_{VT} = -0,009$), во 2 группе – на уровне 42,95 балла ($Z_{VT} = -0,87$), в 3 группе – на уровне 41,59 балла ($Z_{VT} = -0,93$).

Социальное функционирование (Social Functioning – SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. Исходный показатель SF в 1 группе, в среднем, определен на уровне 28,4 балла ($Z_{SF} = -2,467$), во 2 группе – на уровне 28,41 балла ($Z_{SF} = -2,47$), в 3 группе – на уровне 25 балла ($Z_{SF} = -2,62$).

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. Исходный показатель RE в 1 группе, в среднем, определен на уровне 27,27 балла ($Z_{RE} = -1,636$), во 2 группе – на уровне 27,27 балла ($Z_{RE} = -1,64$), в 3 группе – на уровне 22,73 балла ($Z_{RE} = -1,77$).

Психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний,

психическом неблагополучии. Исходный показатель МН в 1 группе, в среднем, определен на уровне 53,09 балла ($Z_{\text{МН}} = -1,207$), во 2 группе – на уровне 52,18 балла ($Z_{\text{МН}} = -1,26$), в 3 группе – на уровне 53,82 балла ($Z_{\text{МН}} = -1,17$).

По результатам полученных данных формируются два показателя качества жизни, связанных со здоровьем: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Физический компонент здоровья включает в себя показатели: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья состоит из показателей: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

Значение показателя «Физический компонент здоровья (PH)» рассчитывается по формулам:

$$\text{PHsum} = (Z_{\text{PF}} \times 0,42402) + (Z_{\text{RP}} \times 0,35119) + (Z_{\text{BP}} \times 0,31754) + (Z_{\text{SF}} \times (-0,00753)) + \\ + (Z_{\text{MH}} \times (-0,22069)) + (Z_{\text{RE}} \times (-0,19206)) + (Z_{\text{VT}} \times 0,02877) + (Z_{\text{GH}} \times 0,24954);$$

$$\text{PH} = (\text{PHsum} \times 10) + 50$$

Значение показателя «Психический компонент здоровья (MH)» рассчитывается по формулам:

$$\text{MHsum} = (Z_{\text{PF}} \times (-0,22999)) + (Z_{\text{RP}} \times (-0,12329)) + (Z_{\text{BP}} \times (-0,09731)) + (Z_{\text{SF}} \times 0,26876) + \\ + (Z_{\text{MH}} \times 0,48581) + (Z_{\text{RE}} \times 0,43407) + (Z_{\text{VT}} \times 0,23534) + (Z_{\text{GH}} \times (-0,01571));$$

$$\text{MH} = (\text{MHsum} \times 10) + 50$$

Исходная оценка качества жизни пациенток представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Усредненный показатель качества жизни пациенток с двусторонним параличом гортани при включении в исследование, $M \pm SD$

Качество жизни	1 группа	2 группа	3 группа
Физический компонент здоровья (PH)	$53,06 \pm 7,31$	$29,65 \pm 11,48$	$59,30 \pm 2,51$
Психологический компонент здоровья (MH)	$41,69 \pm 4,83$	$31,70 \pm 4,27$	$39,07 \pm 4,16$

Максимальная ширина просвета голосовой щели при 1 осмотре (исходное состояние) находилась в диапазоне 1–3 мм, усредненные показатели представлены в таблице 4. У 10 здоровых женщин, привлеченных в исследование в качестве эквивалента нормы, ширина просвета голосовой щели составила 5–7 мм.

Таблица 4 – Ширина просвета голосовой щели при включении пациенток в исследование

Группы наблюдения	Ширина просвета голосовой щели, мм		
	$M \pm SD$	Me	Mo
1 группа	$2,17 \pm 0,50$	2	2
2 группа	$2,26 \pm 0,48$	2	2
3 группа	$1,88 \pm 0,47$	2	2
Контроль (норма)	$6,80 \pm 0,79$	6	5

Показатели спирометрии при включении в исследование демонстрирует Таблица 5. Индекс Генслера ($= \text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$) у большинства пациенток определен в границах условной нормы клинических показателей спирометрии, у небольшого количества пациенток снижен, но не выходил за пределы умеренных отклонений (Таблица 6).

Таблица 5 – Показатели спирометрии пациенток с двусторонним параличом гортани при включении в исследование, $M \pm SD$

Группы	Показатели спирометрии					
	FEV _{1,л}	Индекс Генслера, %	PEF [л/с]	MEF75 [л/с]	MEF50 [л/с]	MEF25 [л/с]
1 группа	1,53 ± 0,60	63,58 ± 13,71	2,02 ± 1,13	1,71 ± 1,08	1,39 ± 0,72	0,98 ± 0,32
2 группа	1,48 ± 0,39	68,92 ± 8,91	1,75 ± 0,51	1,56 ± 0,58	1,32 ± 0,30	0,86 ± 0,19
3 группа	1,53 ± 0,48	71,73 ± 6,84	1,86 ± 0,77	1,57 ± 0,8	1,38 ± 0,49	0,97 ± 0,26

Клинические признаки ДН 1-2 степени при включении в исследование демонстрировали большинство пациенток.

Таблица 6 – Состояние скорости воздушного потока по дыхательным путям во время выдоха по индексу Генслера, визит 1, абс.

Группы наблюдения	Индекс Генслера		
	норма более 70 %	условная клиническая норма 70–65 %	умеренное снижение 64–55 %
1 группа	4	8	10
2 группа	10	7	5
3 группа	11	7	4

При внешнем осмотре превалировали признаки ДН 2 степени (Таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при включении в исследование, абс. количество пациенток (% от количества пациентов в группе)

Группы наблюдения	ДН 1 степени	ДН 2 степени	ДН 3 степени
1 группа, n = 22	8 (36,36 %)	10 (45,45 %)	4 (18,18 %)
2 группа, n = 22	4 (18,18 %)	18 (81,82)	0
3 группа, n = 22	9 (40,91)	10 (45,45 %)	3 (13,64 %)

3.2 Оценка состояния дыхательной функции и качества жизни, связанного со здоровьем, через 7 дней после начала лечения, визит 2.

Через 7 дней после включения в исследование пациенты были приглашены на 2 визит для визуальной оценки ширины просвета голосовой щели, внешних признаков ДН, а также для оценки безопасности и переносимости процедуры интраларингеальной инъекции наружным доступом, эффективности терапии за 7-дневный период наблюдения.

3.2.1 Оценка ширины просвета голосовой щели и внешних признаков дыхательной недостаточности при визите 2

В 1 и 3 группе уже на этом этапе исследования отчетливо прослеживался быстрый клинический эффект инъекционной пролонгированной дилатации перстнещитовидной мышцы (Таблица 8). Во 2 группе прирост ширины просвета наблюдался у 3 пациенток (13,64 % от количества пациентов в группе) на величину от 0,5 до 1 мм. В 1 и 3 группах прирост ширины просвета голосовой щели наблюдался у всех пациенток 100 % ($n = 22$ в каждой группе) на 2–4 мм. На этом этапе определены статистически значимые отличия между группой фонопедической/дыхательной коррекции и группами с пролонгированной дилатацией перстнещитовидной мышцы $\chi^2 = 33,44$, $df = 1$, $p < 0,05$. То есть увеличение просвета голосовой щели через 7 дней наблюдения достоверно чаще определено после инъекции БТА в перстнещитовидную мышцу, чем при фонопедической/дыхательной коррекции.

Таблица 8 – Ширина просвета голосовой щели на визите 2, $M \pm SD$

Группы наблюдения	Ширина просвета, мм	Прирост относительно 1 визита, мм
1 группа, $n = 22$	$5,03 \pm 0,24$	$3,11 \pm 0,26$
2 группа, $n = 22$	$2,26 \pm 0,38$	$0,12 \pm 0,02$
3 группа, $n = 22$	$5,09 \pm 0,62$	$3,18 \pm 0,42$

Внешние признаки ДН в наблюдаемых группах при 2 визите демонстрирует Таблица 9.

Таблица 9 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при 2 визите, абс., (%)

Группы наблюдения	ДН 1 степени	ДН 2 степени	ДН 3 степени
1 группа, n = 22	13 (59,15 %)	8 (36,4 %)	1 (4,55 %)
2 группа, n = 22	4 (18,18 %)	18 (81,82)	0
3 группа, n = 22	15 (68,25 %)	7 (31,85 %)	0

Процесс изменения выраженности внешних признаков ДН при лечении БТА от 1 ко 2 визиту представляет Рисунок 2. Уже при 2 визите в группах, где для реабилитации дыхательной функции применен метод пролонгированной дилатации *m. cricothyroideus* БТА-инъекцией, превалируют пациенты с 1 степенью ДН.

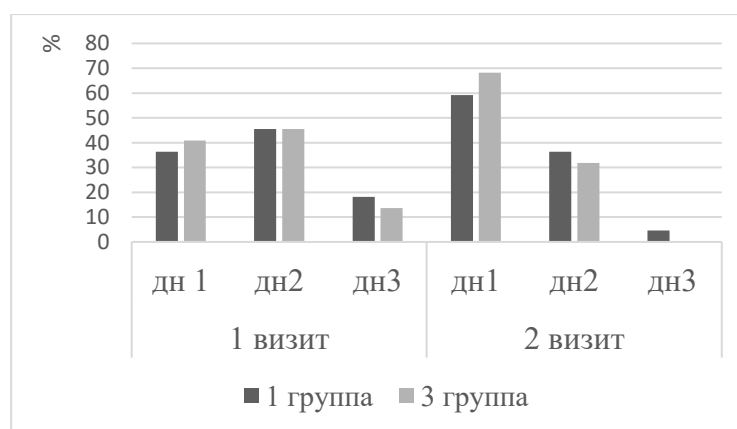


Рисунок 2 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 1 и 3 групп при 2 визите

Во второй группе изменений относительно 1 визита не выявлено. Статистически значимых отличий между 1 и 3 группами на этом этапе исследования не выявлено.

3.2.2 Оценка пациентами переносимости процедуры эндоларингеальной инъекции наружным доступом и переносимости терапии в течение 7 дней

Резкого ухудшения дыхательной функции в период терапевтической реабилитации дыхательной функции у больных ДПГ, влекущего за собой необходимость наложения трахеостомы, за период наблюдения 7 дней не возникло. Состояние всех пациенток удовлетворительное. Подавляющее большинство пациенток 1 и 3 групп отметили значительное улучшение дыхательной функции. Для оценки переносимости процедуры интраларингеальной инъекции наружным доступом и эффективности терапии за период 7 дней пациентками использована ВАШ-шкала от 1 до 10 см, от 0–1 см (очень плохо) до 9–10 см (просто отлично!). Переносимость процедуры демонстрирует Рисунок 3.

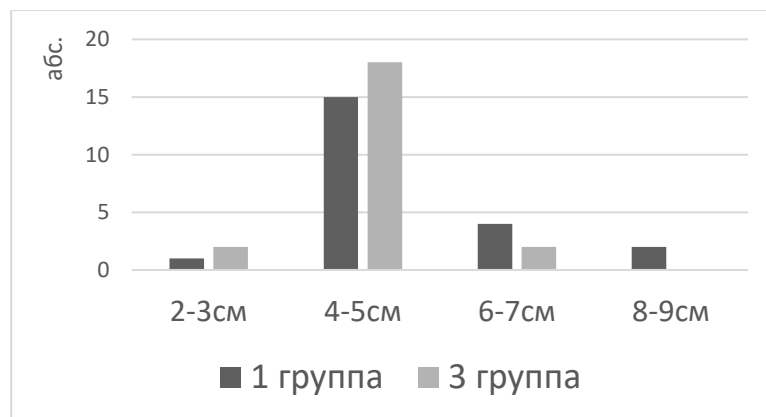


Рисунок 3 – Переносимость процедуры интраларингеальной инъекции наружным доступом по аналоговой ВАШ-шкале (см), абс.

Большинство пациенток – 33 из 44 (вместе из 1 и 3 групп исследования) отнесли к процедуре нейтрально. Все пациентки связывали основное неудобство со страхом перед процедурой. Эффективность терапии за период 7-дневного наблюдения по оценке пациенток демонстрирует Рисунок 4.

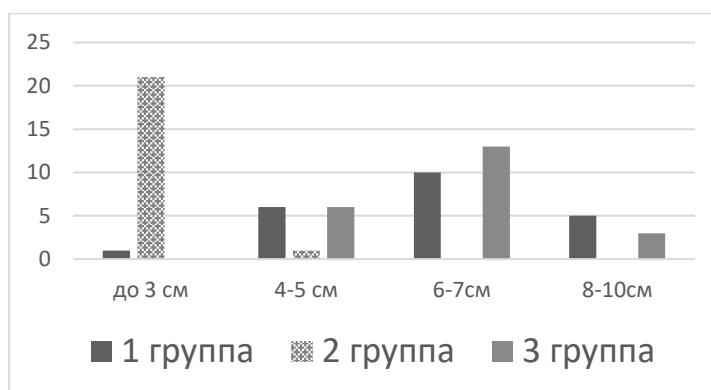


Рисунок 4 – Эффективность терапии по истечении 7 дней по ВАШ-шкале (см), оценка пациентками, абс.

3.2.3 Доля пациенток со статистически значимым для качества жизни субъективным улучшением дыхательной функции за семидневный период наблюдения

Усредненные показатели КЖ, связанного со здоровьем, при втором визите показаны в таблице 10. В 1 и 3 группах средний балл физического компонента КЖ увеличился более чем на 20 баллов. Во 2 группе увеличение среднего балла не превысило 10 баллов.

Таблица 10 – Усредненный показатель качества жизни пациенток с двусторонним параличом гортани при визите 2, баллы, $M \pm SD$

Качество жизни	1 группа	2 группа	3 группа
Физический компонент здоровья (РН)	$81,12 \pm 9,25$	$32,91 \pm 12,34$	$84,67 \pm 9,38$
Психологический компонент здоровья (МН)	$83,13 \pm 6,73$	$34,15 \pm 7,18$	$81,11 \pm 13,24$

Доля пациентов, у которых увеличение показателей КЖ (оба показателя РН и МН более 10 %) превысило 10 % ($\text{Diff C-T, \%} > 10$) в 1 группе составило 20 пациенток (90,91 %), во 2 группе – 0 %, в 3 группе – 21 пациентка (95,45 %).

Статистически значимых отличий между 1 и 3 группами не выявлено. Относительно 2 группы качество жизни пациенток из 1 и 3 группы убедительно стало существенно лучше ($\chi^2 = 16,10$, $df = 1$, $p < 0,001$).

3.3 Оценка состояния дыхательной функции и качества жизни, связанного со здоровьем через два месяца наблюдения (визит 3)

Осмотр проведен на (60 ± 3) сутки (через 2 месяца) после начала терапевтической реабилитации дыхательной функции.

Введение БТА в мышцы гортани у больных ДПГ привело к значимому увеличению просвета голосовой щели в сравнении с исходными значениями, что положительно отразилось на КЖ, связанном со здоровьем.

3.3.1 Ширина просвета голосовой щели в динамике наблюдения от 1 к 3 визиту

Величина прироста расстояния между голосовыми складками гортани в 1 группе находилась в пределах 3–5 мм, в 3 группе – 3–5 мм, а во 2 группе – не более 2 мм (Таблица 11).

Таблица 11 – Прирост просвета голосовой щели от визита 1 к визиту 3, $M \pm SD$

Группы наблюдения	Ширина просвета, мм	Прирост относительно 1 визита, мм
1 группа	$5,24 \pm 0,47$	$3,26 \pm 0,17$
2 группа	$2,37 \pm 0,81$	$0,14 \pm 0,04$
3 группа	$5,41 \pm 0,43$	$3,39 \pm 0,53$

В 1 группе пациентки с увеличением просвета голосовой щели относительно исходного состояния на 3 мм составили 16 человек (72,72 %). Во 2 группе случаев увеличения просвета голосовой щели на 2–3 мм не выявлено. В 3 группе пациентки с увеличением просвета голосовой щели относительно исходного состояния на 3

мм составили 17 человек (77,27 %). Соответственно Diff C-T составил 72,72 % между 1 и 2 группой и Diff C-T составил 77,27 % между 3 и 2 группой, что превышает принятый за значимый 10 % уровень отличия в 7 раз. Рисунок 5 демонстрирует динамику расширения просвета голосовой щели от 1 к 3 осмотру. Процесс расширения голосовой щели в 1 и 3 группах максимально произошел в течение первых 7 дней после инъекции БТА, дальнейшее наблюдение до 60 дня не сопровождалось выраженным темпом дальнейшего расширения голосовой щели. В период от 2 визита к 3 визиту темпы прироста ширины голосовой щели во всех группах примерно одинаковы, без статистически значимых отличий.

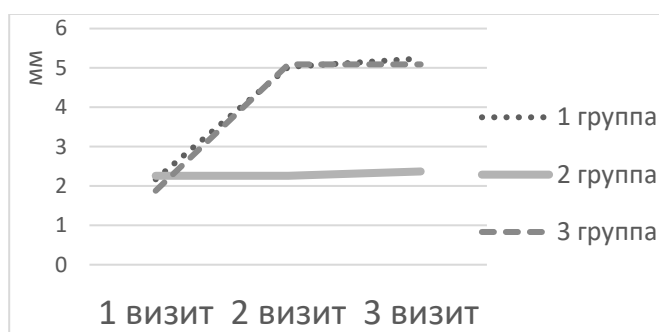


Рисунок 5 – Динамика роста усредненных показателей ширины просвета голосовой щели от 1 к 3 визиту

По сравнению со здоровыми лицами усредненный показатель ширины просвета голосовой щели в 1 и 3 группах при третьем осмотре, все-же, остался статистически меньше, чем у здоровых лиц (Таблица 12).

Таблица 12 – Ширина просвета голосовой щели на визите 3 в сравнении со здоровыми лицами, $M \pm SD$

Группы наблюдения	Ширина просвета, мм
1 группа	$5,24 \pm 0,47^{*}\#$
3 группа	$5,41 \pm 0,43^{*}\#$
здоровые лица	$6,80 \pm 0,79$
Примечание: * – $p < 0,05$ относительно здоровых лиц; # – $7 < T < 9$, $p < 0,05$ относительно первого исследования.	

Внешние признаки ДН в наблюдаемых группах при третьем визите демонстрирует Таблица 13.

Таблица 13 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при визите 3, абс., (%)

Группы наблюдения	ДН 1 степени	ДН 2 степени	ДН 3 степени
1 группа	20 (90,91 %)	2 (9,09 %)	0
2 группа	6 (27,27 %)	16 (72,72)	0
3 группа	20(90,91 %)	2 (9,09 %)	0

Рисунок 6 демонстрирует обратную динамику симптомов ДН в 1 группе.



Рисунок 6 – Степени дыхательной недостаточности на контрольных визитах пациенток 1 группы

Количество пациенток с 1 степенью ДН при визите 3 стало достоверно больше, по сравнению с 1 исследованием ($\chi^2 = 4,26$, $df = 1$, $p < 0,05$), однако ни одна пациентка не отметила полную удовлетворенность адекватностью дыхательной функции. При физической нагрузке в быту признаки ДН в небольшой мере появлялись, что ограничивало когда-то привычную жизненную активность.

Рисунок 7 демонстрирует факт, что степени ДН у пациенток 2 группы от 1 визита к 3 визиту практически не изменили свое соотношение, для ДН 1 степени ($\chi^2 = 0,039$, $df = 1$, $p > 0,95$).



Рисунок 7 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 2 группы при 1, 2 и 3 визитах

Рисунок 8 демонстрирует изменения ДН у пациенток 3 группы от первого исследования к третьему.

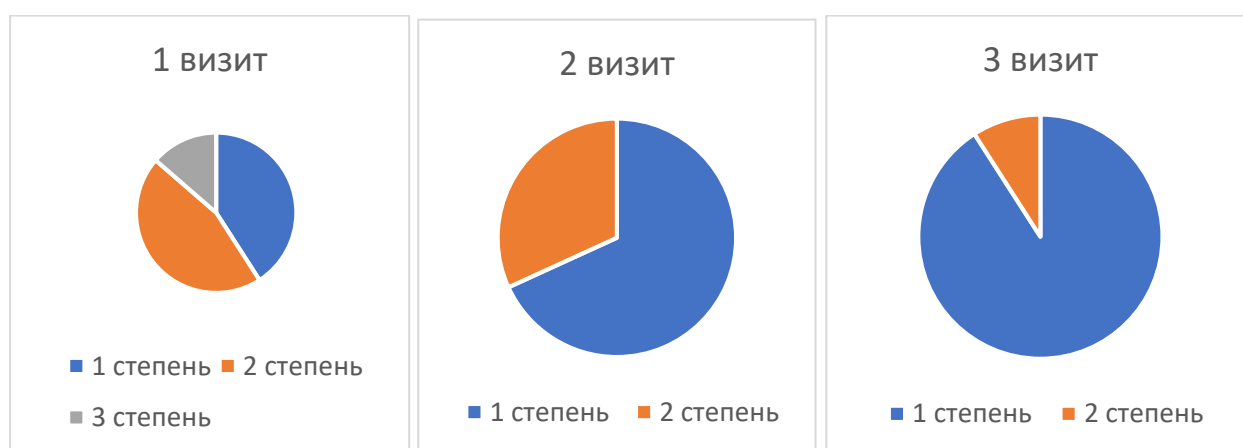


Рисунок 8 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 3 группы при 1, 2 и 3 визитах

Относительно 1 визита в 3 группе ДН 1 степени при 3 визите выявлена достоверно чаще ($\chi^2 = 4,18$, $df = 1$, $p < 0,05$). Однако, как и в 1 группе, ни в одном случае пациентки не отметили полной адекватности дыхательной функции для ранее привычной жизнедеятельности.

3.3.2 Показатели спирометрии, отражающие проходимость дыхательных путей у пациенток 1 и 3 групп

Инъекция БТА в мышцы гортани способствовала улучшению показателей функции внешнего дыхания. Так как 1 и 3 группы при третьем осмотре статистически не отличаются по ширине просвета голосовой щели и долевого распределению ДН, они рассмотрены вместе, $n = 44$ (Таблица 14). Значимо увеличилась форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), пиковая скорость выдоха (PEF), а также мгновенная объемная скорость после выдоха 25 %, 50 % и 75 % форсированной жизненной емкости легких (MEF25, MEF50 и MEF75), и уменьшается сопротивление воздуху на выдохе (FEV1/FVC, индекс Генслера) в сравнении с исходными значениями данных параметров ($p < 0,05$). В тоже время, форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), пиковая скорость выдоха (PEF), а также мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % форсированной жизненной емкости легких (MEF75) оставались меньшими, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что инъекция БТА в перстнещитовидную мышцу гортани способствовала увеличению форсированной жизненной емкости легких (FVC) в пределах 0,81–2,13 л, форсированного объема выдоха (FEV1) на 0,78–1,37 л, пикового выдоха (PEF) на 1,07–2,09 л/с, мгновенной объемной скорости выдоха 75 %, 50 % и 25 % от форсированной жизненной емкости легких (MEF75, MEF50 и MEF25 соответственно) на 0,99–2,06 л/с, 0,99–1,55 л/с и 1,02–1,51 л/с, соответственно, и уменьшению обструкции дыхательных путей (FEV1/FVC) на 8,5–21,52 %.

Выявлена прямая умеренная сопряженность ФЖЕЛ и размера расстояния между голосовыми складками в общей группе больных ДПГ ($r = 0,474062$, $p < 0,05$). Кроме этого, для ФЖЕЛ определена слабая корреляционная положительная зависимость от возраста и длительности заболевания ($r = 0,314787$; $p < 0,05$ и $r = 0,302882$;

$p < 0,05$ соответственно).

Таблица 14 – Функция внешнего дыхания через два месяца после введения ботулотоксина типа А в перстнещитовидную мышцу при двустороннем параличе гортани, Ме, Q1–Q3

Параметры внешнего дыхания	Пациентки, после интраларингеальной БТА инъекции (n = 44)		Здоровые лица (n = 10)
	исходные значения	спустя 2 месяца после лечения	
FVC (л)	2,015 (1,07–2,2) *	3,125 (2,99–3,3) *, **	4,3 (4,12–5,0) *
FEV1 (л)	1,615 (1,13–1,83) *	2,68 (2,36–2,89) *, **	3,29 (3,04–4,3)
FEV1/FVC (%)	68 (64–75,5) *	87 (78–89,5) *	83 (77–89)
PEF (л)	2,035 (1,04–2,12) *	3,15(3,025–3,73) *, **	7,47 (6,23–9,28)
MEF75 (л/с)	1,28 (0,83–2,065) *	3,03 (2,445–3,74) *, **	6,53 (5,05–8,37)
MEF50 (л/с)	1,4 (0,87–1,52) *	2,57 (1,96–2,72) *	3,98 (2,49–5,17)
MEF25 (л/с)	0,9 (0,79–1,075)	2,21 (2,02–2,41) *	1,09 (0,78–2,03)
FVC – форсированная жизненная емкость легких; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FEV1/FVC – индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока; PEF – пиковая скорость выдоха; MEF75 – мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % форсированной жизненной емкости легких; MEF50 – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких; MEF25 – мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % форсированной жизненной емкости легких; * $p < 0,05$ в сравнении с донорами по U-критерию Манна – Уитни; ** $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями по U-критерию Манна – Уитни.			

Найденная корреляционная зависимость слабая, но логично объяснимая. С возрастом, в силу объективных причин (снижения двигательной активности мышц грудной клетки, накопления соматической патологии), происходит снижение функционального потенциала всех органов и систем, а длительность патологического процесса всегда усугубляет симптоматику основного заболевания и его осложнений.

3.3.3 Влияние фонопедической коррекции на показатели спирометрии у больных двусторонним параличом гортани

Во 2 группе фонопедическая терапия не привела к изменению размера голосовой щели в сравнении с исходным значением, а также не было выявлено статистически значимого прироста усредненного показателя расстояния между голосовыми складками. Также выявлено, что фонопедическое лечение не сопровождалось улучшением спирометрических показателей, отражающих проходимость дыхательных путей. Показатель объема воздуха, выдыхаемого при максимально быстром и сильном выдохе после глубокого вдоха (FVC), исходно и спустя два месяца после завершения курса фонопедической терапии значимо не изменился (прирост параметра в группе находился в пределах от $-0,15$ л до $+0,1$ л) и был значимо снижен по сравнению с аналогичным параметром у здоровых лиц ($p < 0,05$ относительно здоровых лиц) (Таблица 15). Объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) во 2 группе до и после лечения был значимо меньше, чем в группе доноров ($p < 0,05$), при этом прирост данного параметра колебался от $0,02$ л до $0,16$ л.

Пиковая объемная скорость выдоха (PEF) во 2 группе после курса лечения имела тенденцию к изменению в пределах от $-0,07$ л до $+0,1$ л, т. е. не имела существенной разницы с исходным значением данного параметра до лечения и оставалась меньшей по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Что касается скорости воздушного потока (FEV1/FVC, индекс Генслера), то его значения были значимо меньше, чем в группе здоровых лиц и существенно не изменились после курса фонопедической терапии.

Было отмечено, что в группе пациенток ДПГ, получивших только фонопедическую коррекцию, в 9 случаях отмечено падение форсированной жизненной емкости легких от исходных показателей, у 3 пациенток не выявлено существенного влияния на данный параметр спирографии, у 9 пациенток отмечен прирост его на 50 % от исходного уровня и у 1 пациентки отмечено увеличение до 75 %.

Таблица 15 – Функция внешнего дыхания во 2 группе (Ме, Q1–Q3)

Параметры внешнего дыхания	Группа фонопедической коррекции (n = 22)		Здоровые лица (n = 10)
	исходные значения	спустя 2 месяца после лечения	
FVC (л)	2,03 (1,38–2,12) *	1,98 (1,13–2,15) *	4,3 (4,12–5,0)
FEV1 (л)	1,6 (1,25–1,63) *	1,61 (1,43–1,75) *	3,29 (3,04–4,3)
FEV1/FVC (%)	68 (64–78) *	69 (64–78) *	83 (77–89)
PEF (л)	1,98 (1,51–2,1) *	1,98 (1,48–2,14) *	7,47 (6,23–9,28)
MEF75 (л/с)	1,76 (1,07–2,07) *	1,6 (1,07–1,67) *	6,53 (5,05–8,37)
MEF50 (л/с)	1,5 (1,08–1,55) *	1,38 (1,05–1,57) *	3,98 (2,49–5,17)
MEF25 (л/с)	0,81 (0,72–1) *	0,88 (0,76–1,06) *	1,09 (0,78–2,03)
ДППГ – двусторонний паралич гортани; FVC – форсированная жизненная емкость легких; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FEV1/FVC – индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока; PEF – пиковая скорость выдоха; MEF75 – мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % форсированной жизненной емкости легких; MEF50 – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких; MEF25 – мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % форсированной жизненной емкости легких; *$p < 0,01$ в сравнении с донорами по U-критерию Манна – Уитни.			

Что касается группы пациенток ДППГ, получивших инъекцию БТА, то спустя 2 месяца после лечения во всех случаях показано значимое увеличение форсированной жизненной емкости легких, при этом у 41 пациентки это значение увеличилось свыше 100 % (101–300 %), и только у 3 пациенток увеличение составило до 100 % от исходного показателя, что существенно выше аналогичных результатов в группе сравнения больных ДППГ ($p > 0,05$).

3.3.4 Изменения в качестве жизни, связанном со здоровьем

Анкетирование на этапе третьего визита определяло КЖ за последний месяц. У пациенток 1 и 3 групп по сравнению с исходным состоянием существенно улучшилось КЖ (физический (РН) и психологический (МН) компонент здоровья) (Таблица 16).

Таблица 16 – Качество жизни пациенток 1 и 3 групп при 3 визите, баллы, $M \pm SD$

Группы	1 визит		3 визит	
	РН	МН	РН	МН
1 группа	$53,06 \pm 7,31$	$41,69 \pm 4,83$	$89,81 \pm 1,34^*$	$92,13 \pm 3,11^*$
3 группа	$59,30 \pm 2,51$	$39,07 \pm 4,16$	$90,42 \pm 3,56^*$	$94,67 \pm 2,17^*$

$p < 0,05$ относительно 1 визита.

Качество жизни пациенток 2 группы по усредненному показателю существенно не изменилось. При третьем осмотре РН находился в пределах от 29 до 41 балла, в среднем составил $(36,29 \pm 4,28)$ балла, МН находился в пределах от 28 до 54 баллов, при усредненном показателе в $35,84 \pm 4,92$. То есть, от первого к третьему визиту существенного изменения КЖ не произошло (Рисунок 9).

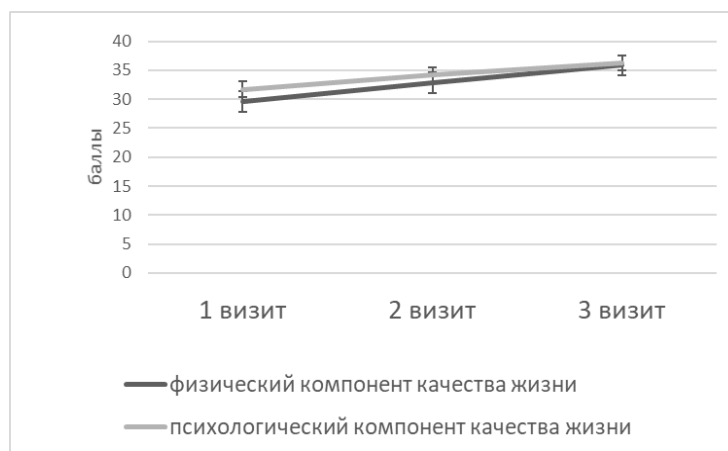


Рисунок 9 – Динамика изменения качества жизни, связанного со здоровьем, у пациенток 2 группы, баллы, $M \pm m$

У пациенток 1 и 3 групп динамику изменения качества жизни наглядно демонстрирует Рисунок 10. Поскольку статистически значимых отличий между группами на всех этапах исследования не обнаружилось, показатели рассмотрены совместно – $n = 44$.

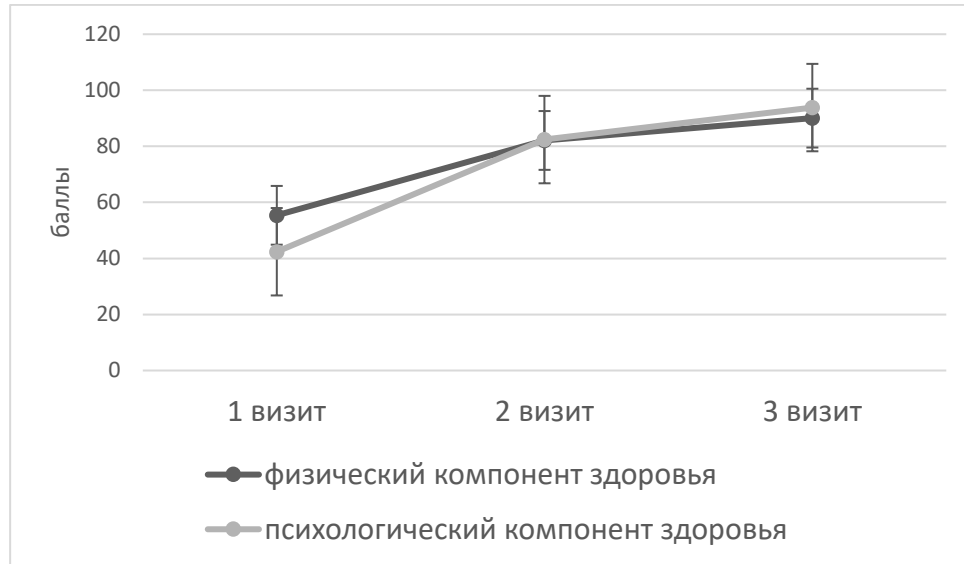


Рисунок 10 – Улучшение качества жизни пациенток на фоне пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы инъекцией ботулотоксина типа А, баллы, $M \pm m$

Разницу показателей КЖ пациенток 2 группы и пациенток совместно 1 и 3 групп наглядно демонстрируют рисунки 11 и 12.

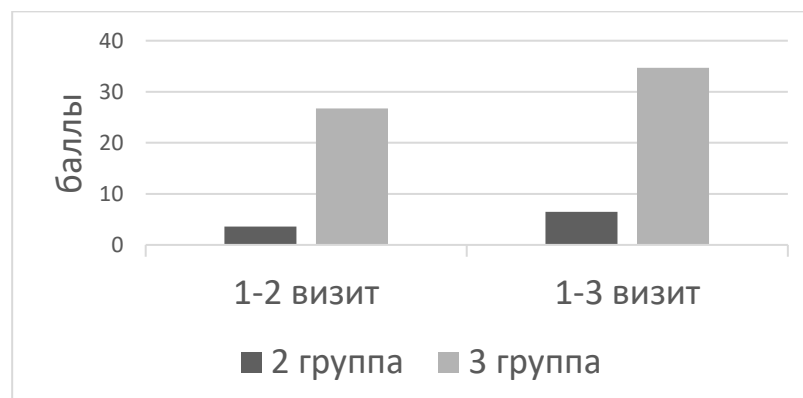


Рисунок 11 – Прирост усредненного показателя физического компонента качества жизни за периоды наблюдения 1–2 визит и 1–3 визит, баллы

От 2 к 3 визиту замечен небольшой прирост показателя РН, хотя никаких лечебных мероприятий в этот период не проводилось. Прирост связан с адаптационными механизмами, которые реализовались в течение двух месяцев, способствуя улучшению КЖ.

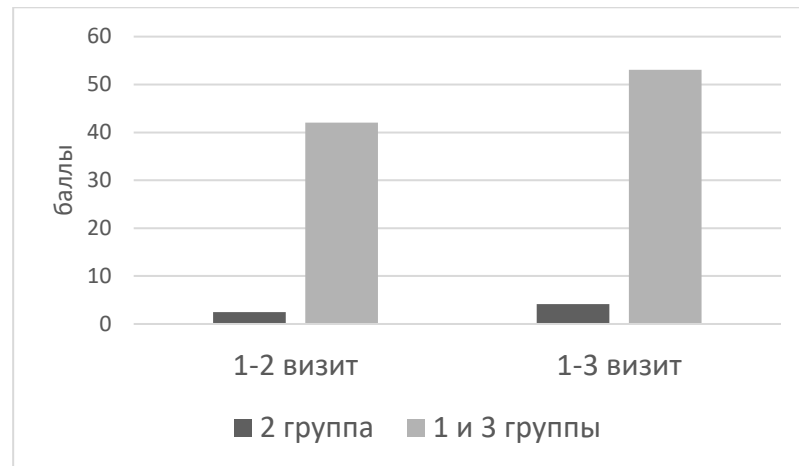


Рисунок 12 – Прирост усредненного показателя психологического компонента качества жизни за периоды наблюдения 1–2 визит и 1–3 визит, баллы

Также прирост МН-компонента КЖ от второго к третьему осмотру демонстрирует дальнейшую стабилизацию психологического статуса на фоне стабильного уменьшения симптомов ДН.

3.4 Наблюдение в отдаленном периоде

На визитах 4 и 5 (через 4 и 6 месяцев соответственно) проведена оценка ширины просвета голосовой щели, функционального класса ДН и уровня КЧ наблюдаемых пациенток. Из второй группы исключены из исследования две пациентки в связи с плановым хирургическим лечением ДПП ввиду нарастания ДН. Нарушение протокола исследования по медицинским показаниям расценено как случаи неэффективности реабилитации дыхательной функции гортани при фонопедическом лечении, что составило 9,09 % от количества пациенток в группе.

3.4.1. Состояние просвета голосовой щели при отдаленном наблюдении

Ширина просвета голосовой щели при осмотре через 4 месяца:

- в 1 группе ($n = 22$) определена в диапазоне от 2 до 5 мм, в среднем – $(4,98 \pm 0,43)$ мм;
- во 2 группе ($n = 20$) – в диапазоне 1–2 мм, в среднем – $(2,08 \pm 0,12)$ мм;
- в 3 группе ($n = 22$) – в диапазоне от 2 до 5 мм, в среднем – $(5,06 \pm 0,61)$ мм.

Уменьшение ширины просвета голосовой щели на 1 мм произошло:

- в 1 группе у 3 пациенток, что составило 13,6 % от количества пациенток в группе;
- во 2 группе у 2 пациенток (10 % от оставшегося количества пациенток в группе);
- в 3 группе у 2 пациенток (9,09 % от количества пациенток в группе).

За период между четвертым и пятым визитами из 2 группы были исключены еще 6 пациенток в виду усиления терапии (инъекция БТА) или применения хирургического лечения для коррекции ДН. Таким образом, изначально 2 группа состояла из 22 пациенток, на этапе осмотра через 6 месяцев в группе осталось 14 пациенток (63,63 % от количества пациенток в группе). В 36,37 % случаев при фонопедическом лечении реабилитации дыхательной функции гортани не отмечено. В 1 и 3 группах на протяжении 6 месяцев реабилитация дыхательной функции гортани эффективна в 100 %.

Ширина просвета голосовой щели при осмотре через 6 месяцев:

- в 1 группе ($n = 22$) определена в диапазоне от 2 до 4 мм, в среднем – $(3,75 \pm 1,03)$ мм;
- во 2 группе ($n = 14$) – в диапазоне 1–2 мм, в среднем – $(2,11 \pm 0,06)$ мм;
- в 3 группе ($n = 22$) – в диапазоне от 2 до 5 мм, в среднем – $(3,24 \pm 0,91)$ мм.

Уменьшение ширины просвета голосовой щели относительно 4 осмотра на 1 мм произошло:

- в 1 группе у 6 пациенток, что составило (27,27 %);

- во 2 группе – показатель стабилен;
- в 3 группе у 5 пациенток (22,72 %).

По усредненным показателям общая динамика ширины просвета голосовой щели в 1 группе представлена на рисунке 13.

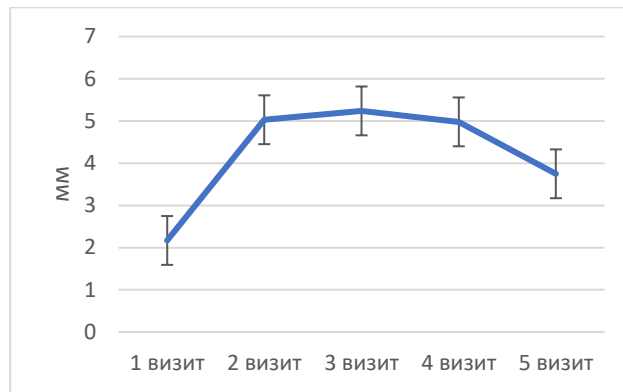


Рисунок 13 – Просвет голосовой щели у пациенток 1 группы в динамике наблюдения, мм, $M \pm m$

В 3 группе динамику ширины просвета голосовой щели демонстрирует Рисунок 14.

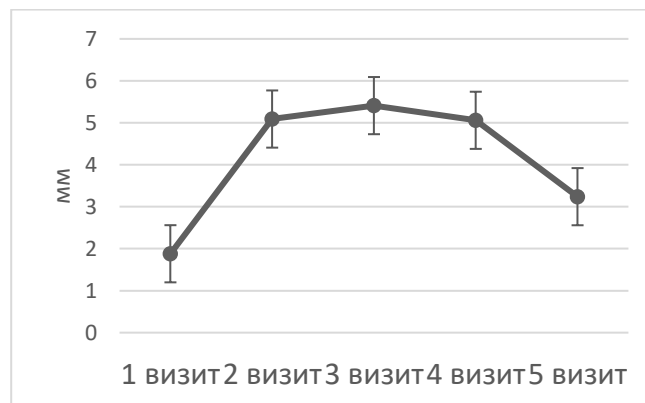


Рисунок 14 – Просвет голосовой щели в динамике наблюдения у пациенток 3 группы, мм, $M \pm m$

На фоне результатов, достигнутых в 1 и 3 группах, во 2 группе за весь период наблюдения просвет голосовой щели выглядит существенно уже и практически не претерпевает изменений (Рисунок 15).

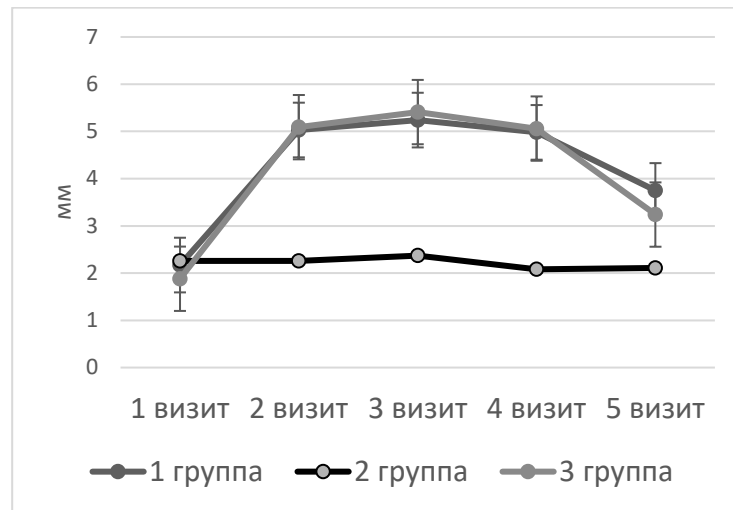


Рисунок 15 – Динамика ширины просвета голосовой щели при пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы и при фонопедической коррекции

3.4.2 Функциональный класс дыхательной недостаточности в отдаленном периоде

Дыхательная недостаточность в наблюдаемом периоде у пациенток, продолжающих участие в исследовании, соответствовала 1-2 функциональному классу. Случаев полной адекватности дыхательной функции, сопоставимой с состоянием здоровых лиц, достигнуто не было. Долевое распределение пациентов согласно функциональному классу ДН в 1 группе демонстрирует Рисунок 16.

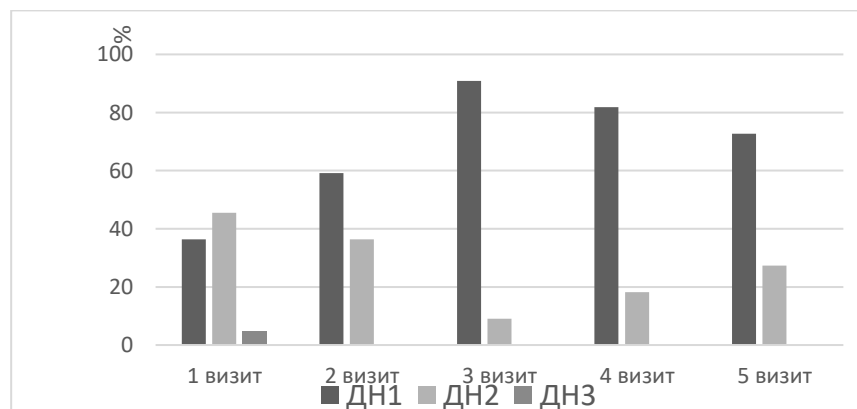


Рисунок 16 – Долевое распределение пациенток 1 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %

Соответственно, пациентки с ДН3 выявлены только при включении в исследование. На остальных этапах исследования явно преобладали пациентки с ДН1. Тем не менее, следует отметить, что после двух месяцев появляется тенденция к снижению доли пациенток с ДН1, которая на этапе 5 визита (через 6 месяцев) близка, но еще не принимает статистически значимого отличия ($\chi^2 = 0,062$, $df = 1$, $0,07 < p > 0,08$). Повышение класса ДН является ограничительным рубежом наблюдения за длительностью эффекта пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы за счет единственной инъекции БТА. Выраженная тенденция к увеличению доли пациенток с нарастанием ДН от 1 ко 2 степени за период наблюдения 4-5 визитов принята за основание для рекомендации кратности БТА терапии ДПГ один раз в 4–6 месяцев по мере появления признаков ДН в покое.

Во 2 группе долевое распределение пациенток по функциональному классу ДН представляет Рисунок 17. Исключенные из исследования пациентки в виду хирургической или БТА-коррекции ДН расценены как ДН3 в виду срыва адаптационных механизмов организма. ДН4 у исключенных пациенток выявлено не было, оперативное лечение проведено в плановом порядке. На всех этапах преобладают пациентки с ДН2, на этапах 4 и 5 визита появились пациентки с ДН3.

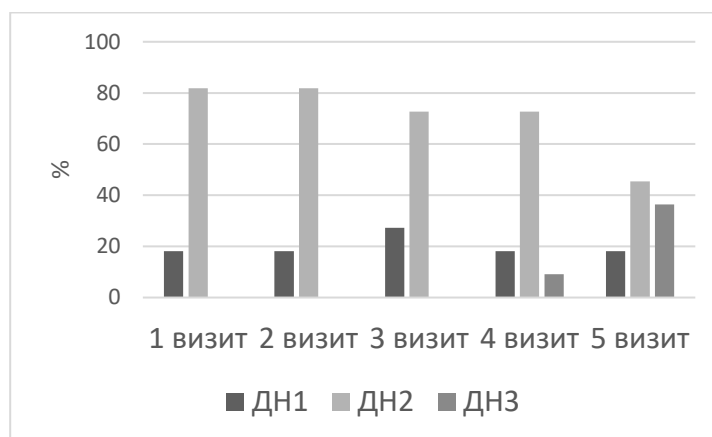


Рисунок 17 – Долевое распределение пациенток 2 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %

В 3 группе ситуация практически идентична наблюдениям в 1 группе (Рисунок 18), что с одной стороны демонстрирует малосущественный вклад фонопедической коррекции в реабилитацию ДН при ДПП, а с другой подтверждает ограничение периода клинической эффективности метода БТА-продолгованной релаксации перстнещитовидной мышцы периодом в 6 месяцев и обоснование практической рекомендации повторять БТА-инъекцию в перстнещитовидную мышцу.

Долевая разница по ДН1 между третьим и пятым визитами составила 18,19 % ($\chi^2 = 0,102$, $df = 1$, $p < 0,05$).

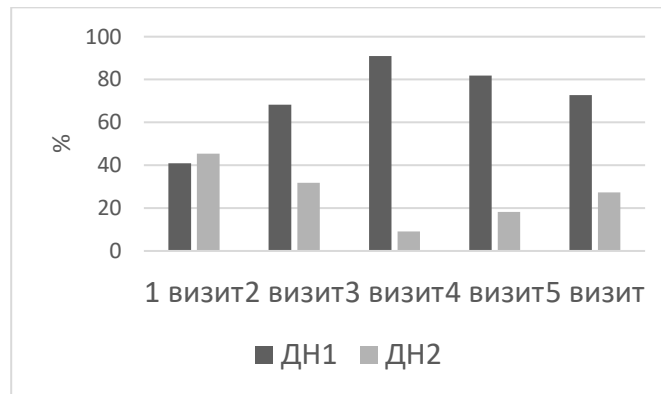


Рисунок 18 – Долевое распределение пациенток 3 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %

3.4.3 Качество жизни, связанное со здоровьем, в отдаленном периоде наблюдения

Рисунок 19 представляет данные по физическому компоненту КЖ за весь период наблюдения. При оценке показателя КЖ учтены только данные пациенток, продолжающих участие в исследовании, что существенно отразилось на показателях 2 группы. Поэтому при анализе данных следует учитывать, что КЖ восьми пациенток из 2 группы в отдаленном периоде наблюдения было настолько неудовлетворительным, что были предприняты меры по хирургической коррекции ДН, либо БТА-коррекции.

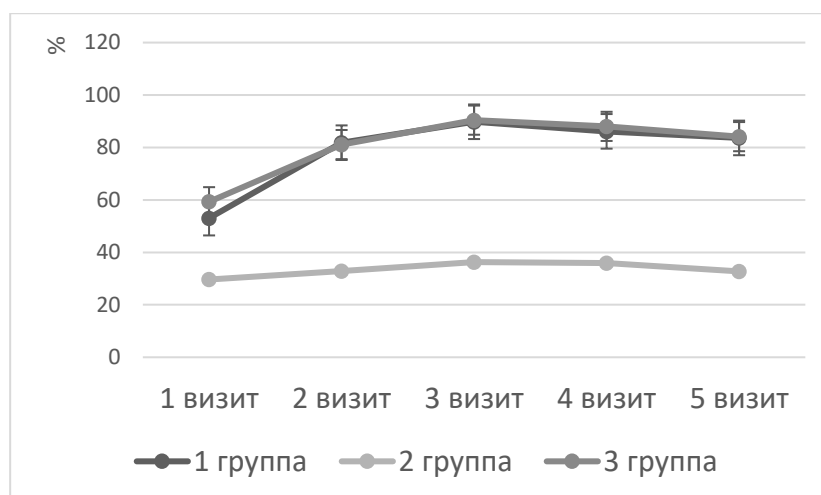


Рисунок 19 – Физический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на этапах наблюдения

В 1 и 3 группах, начиная с 3 визита, отмечается тенденция к снижению физического компонента КЖ. Эта тенденция не достигла статистически значимого уровня, и КЖ пациенток по этому показателю оставалось существенно лучше, чем при включении в исследование ($U = 132$, $p < 0,05$). Рисунок 20 демонстрирует психологический компонент КЖ, связанного со здоровьем, на всех этапах наблюдения. В 1 и 3 группах, начиная с 3 осмотра, также отмечается тенденция к снижению психологического компонента КЖ. Эта тенденция не достигла статистически значимого уровня, и КЖ пациенток по этому показателю оставалось существенно лучше, чем при включении в исследование ($U = 128$, $p < 0,05$). Во 2 группе РН и МН-составляющие КЖ оставались стабильно на низком уровне.

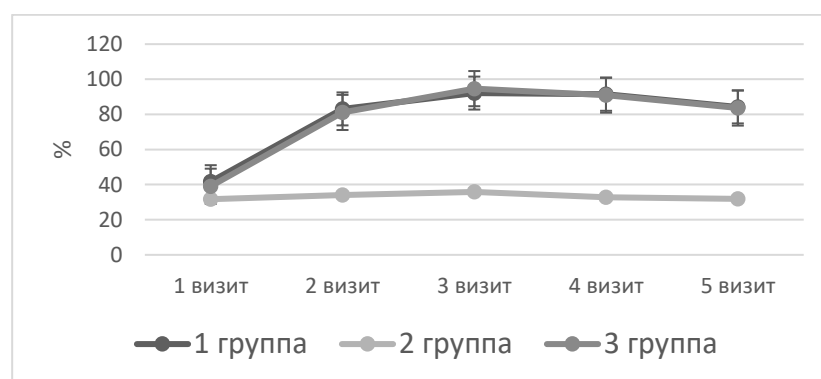


Рисунок 20 – Психологический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на этапах наблюдения

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паралич гортани— стойкое одно или двустороннее нарушение двигательной функции гортани, проявляющееся нарушением или полным отсутствием произвольных движений голосовых складок, как следствие нарушения иннервации мышц гортани, вовлеченных в движение голосовых складок, является причиной стеноза верхних дыхательных путей [20, 44, 69].

Хирургическое лечение паралича гортани направлено на увеличение просвета голосовой щели для восстановления адекватного дыхания и, по возможности, сохранности голосовой функции гортани [21]. Недостатком хирургических способов лечения ДПГ является невозможность восстановления нормальной анатомии гортани. Перспективным методом лечения ДПГ является использование ботулинического токсина типа А.

В наше исследование вошли больные с ДПГ, возникшим после хирургических вмешательств на щитовидной железе. Это осложнение— достаточно распространенное явление, которое встречается как у молодых, так и у пожилых людей. Возрастной состав пациенток, включенных в исследование, не противоречит литературным данным. Мужчины не включены в исследование в виду того, что струмэктомия мужчинам выполняется достаточно редко, а гормональный статус, психологическая оценка существенно отличаются от женщин и могут влиять на качество оцениваемых показателей.

В исследование включены пациентки с длительностью заболевания более 1 года, что однозначно расценивается как хронический процесс и отражает относительную стабильность ситуации по ДН. Среди литературных данных достаточно сведений о развитии ДПГ после струмэктомии у лиц разных возрастных периодов. Например, Nawka Т. и соавторы в ретроспективном исследовании эффективности лечения больных с ДПГ на примере 326 наблюдений больных (медиана возраста 61 год, 70 % женщины, в 60 % после хирургического лечения ЩЖ) за период с 2010 по 2017 годы показали, что среднее время между операцией и развитием ДПГ составляет 1,2 года, в 61,7 % случаев

выбирается хирургическая тактика устранения дыхательной недостаточности, показатель деканюлизации больных с трахеостомией составил 33,8 %. Авторы также показали, что чем старше больные, тем выше риск развития одышки [89].

Нами не выявлено существенных изменений в просвете голосовой щели гортани, функции внешнего дыхания и функционального класса дыхательной недостаточности спустя 2 месяца после лечения в группе больных ДПГ, прошедших курс фонопедической коррекции. В тоже время, в литературе имеются сведения, что включение фонопедической коррекции в лечение больных парезами и параличами гортани позволяет лучше адаптировать пациента к ДН, что улучшает КЖ [9, 14, 21, 22, 34]. На основании этих работ было сочтено возможным включить фонопедическую коррекцию как метод реабилитации ДН при ДПГ и выделить пациенток, получающих фонопедическое лечение, в отдельную группу. Хотя, несомненно, фонопедическое лечение направлено на улучшение голосовой функции гортани, влияние метода на ДН может быть «побочным желательным эффектом».

Для расширения голосовой щели нами разработана методика введения высокоочищенного БТА (Ксеомин®, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) в дозировке 15 ЕД на глубину до 1–2 см через прокол перстнещитовидной мембраны в перстнещитовидную мышцу справа и слева (*musculus cricothyroideum*) под визуальным эндоларингеальным контролем, осуществляемым через фиброскоп. Ранее интраларингеальные инъекции БТА были использованы зарубежными коллегами [108, 120]. В ретроспективном исследовании эффекта введения ботулинического токсина типа А (ВТХ) авторы описывают методику введения Ботокса, используемую в клинике Центра Голоса Вандербильт (Vanderbilt Voice Centre) и Калифорнийского Университета (Сан-Франциско, США). Методика заключается в чрескожном введении Ботокса через перстнещитовидное пространство с использованием иглы 27G ТЕКА для подслизистого введения в тиреоаритеноидный/боковой крикоаритеноидный комплекс.

В настоящее время известен консервативный метод улучшения дыхательной

функции гортани инъекцией лекарственного препарата ботулинического токсина типа А в боковую крикоаритеноидную мышцу под контролем электромиографа [57, 96]. При этом используется достаточно сложный эндоларингеальный доступ с анатомическими эндоларингеальными ориентирами нужных мышц, измененными ввиду наличия ДПГ. Этот способ позволяет дозированно расслаблять щиточерпаловидные мышцы, что способствует увеличению расстояния между голосовыми складками и улучшению дыхания. При двустороннем параличе мышц гортани использование электромиографа ограничено возможными ошибочными сигналами от соседних мышц, что существенно снижает эффективность применения данной методики.

В отличие от зарубежных коллег, мы не вводим препарат в мышцы, которые уже пострадали при оперативном вмешательстве на щитовидной железе. Перстнещитовидная мышца является тензором для голосовых мышц, которые составляют границы голосовой щели. Перстнещитовидная мышца не иннервируется возвратным нервом, поэтому сохраняет свою функцию при повреждении возвратных нервов. Добиваясь пролонгированной релаксации основного тензора голосовых мышц, мы расслабляем голосовые мышцы, что влечет за собой изменение их формы (поскольку при сокращении мышца всегда утолщается и немного укорачивается). За счет расслабления голосовой мышцы происходит расширение просвета голосовой щели и изменение формы голосовой щели при ДПГ.

Для нашей цели мы использовали наружный доступ для интраларингеальной инъекции, поскольку считаем его более комфортным для пациента с ДПГ, хотя метод требует специального оборудования. Такой доступ уже использовался в лечении эссенциального дрожания голоса, при этом БТА вводят в требуемые мышцы чрескожно через перстневидную мембрану [60]. Для лечения мышц (тироаритеноидная, боковая крикоаритеноидная и интрааритеноидная мышцы или задняя крикоаритеноидная мышца) ботулинический токсин типа А можно вводить, используя электромиографические иглы [83]. Мы для выполнения инъекции использовали иглу для спинальной анестезии 24G тип Quinke длиной 90 мм с

диаметром 0,55 мм, что существенно упрощает процедуру.

Объективная диагностика (визуальные данные ширины просвета голосовой щели, показатели спирометрии) убедительно подтвердила эффективность БТА инъекции в мышцы гортани больных ДПГ спустя 7 дней после инъекции. Короткий срок резкого улучшения показателей дыхательной функции при БТА интраларингеальном введении отмечают и другие исследователи [47, 91, 120]. На примере 3-х пациентов с ДПГ показано, что введение ботулинического токсина типа А в перстнещитовидные мышцы способствовало уменьшению одышки [46]. Инъекции онаботулину токсин А в перстнещитовидные мышцы 6 детям с ДПГ привело к увеличению проходимости дыхательных путей [91]. Показано, что ботулинический токсин типа А (ВТХ) уже через 30 дней после инъекций больным с тремором голоса улучшал воздушный поток [93]. Введение ботулинического токсина типа А в перстнещитовидные и тироаритеноидные мышцы больным ДПГ с ДН II и III степени тяжести привело к быстрому снижению степени тяжести ДН [56].

При сопоставлении терапевтического потенциала фонопедической коррекции и инъекций БТА в мышцы гортани показано достоверное более выраженное влияние БТА на увеличение голосового просвета гортани, что указывает на устранение спазма мышц и, как следствие, увеличение голосовой щели. Полученные результаты эффективности БТА в 1 и 3 группах больных ДПГ подтверждаются наличием прямой и сильной взаимосвязи размера голосовой щели после лечения и внешними проявлениями ДН ($r = 0,474062$; и обратной связи с показателем прироста голосовой щели $r = -0,416667$). В группе сравнения (фонопедическая коррекция) нами также выявлена прямая и сильная сопряженность исходного размера голосовой щели с признаками ДН ($r = 0,954703$).

Нами показано, что FVC (форсированная жизненная емкость легких) в группе больных, получивших инъекцию БТА в мышцы гортани, приросла на 110 % от исходного значения, а в группе, получившей курс фонопедической коррекции, не выявлено какого-либо изменения данного параметра функции внешнего дыхания ($p < 0,01$). Также, на фоне лечения инъекцией БТА в мышцы гортани,

отмечено увеличение на 95 % FEV1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду), на 25 % FEV1/FVC (индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока), на 128 % PEF (пиковая скорость выдоха), на 131 % MEF75 (мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % форсированной жизненной емкости легких), на 112 % MEF50 (мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких) и на 145 % MEF25 (мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % форсированной жизненной емкости легких). В то время, как в группе больных ДПГ, получивших лечение фонопедической коррекцией, не выявлено существенных приростов значений тестируемых параметров функции внешнего дыхания свыше 7 % от исходного.

Кроме этого, инъекции Ксеомин® в мышцы гортани больным ДПГ значительно снижали функциональный класс дыхательной недостаточности на 41 % от исходной степени тяжести, а в группе, получившей курс фонопедической коррекции на 8 %. Более того, в группе больных ДПГ инъекции Ксеомин® в мышцы гортани способствовали значительному уменьшению количества больных со средней и высокой степенью дыхательной недостаточности, что привело к тому, что более 97 % больных имели минимальную выраженность дыхательной недостаточности. В то время как после фонопедической коррекции 80 % больных ДПГ сохраняли среднюю и высокую степень дыхательной недостаточности. В литературе имеются отдельные случаи оценки функции дыхательных путей по спирометрии. Например, в исследовании авторов [57] показано, что введение ботулинического токсина типа А ($18,6 \pm 3,1$) ЕД) в перстнещитовидные мышцы при ДПГ в возрасте ($47 \pm 8,1$) лет, с давностью заболевания ($11,8 \pm 5,5$) лет, развившегося после оперативного вмешательства на ЩЖ, способствовало снижению функционального класса дыхательной недостаточности по Borg с 7,5 единиц шкалы Borg до 5,3 и 5 спустя 2 недели и 4 месяца соответственно. Форсированный жизненный объем вдоха за 1 секунду менялся с 1,8 л до 1,7 л и 1,8 л, соответственно, спустя 2 недели и 4 месяца после лечения. Пиковая скорость выдоха с 1,4 л исходного значения у больных менялась на 1,7 л и 2,1 л, соответственно, спустя 2 недели и 4 месяца после лечения.

Таким образом, нами показано, что введение высокоочищенного БТА в дозировке 15 ЕД на глубину до 1–2 см через прокол перстнещитовидной мембраны в перстнещитовидные мышцы с обеих сторон способствует увеличению просвета голосовой щели, улучшению параметров функции внешнего дыхания и снижению степени выраженности дыхательной недостаточности. Так, расстояние между голосовыми складками увеличилось с 2 мм до 5 мм, а в группе сравнения не выявлено увеличения просвета голосовой щели. Форсированная емкость легких (FVC) в опытной группе выросла на 0,81–2,13 л, а в группе сравнения на –0,15...+0,1 л. Объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) в опытной группе увеличился на 0,78–1,37 л, а в группе сравнения на 0,02–0,16 л. Скорость воздушного потока (FEV1/FVC) в опытной группе увеличилась на 8,5–21,52 %, а в группе сравнения на 1–7 %. Пиковая скорость в опытной группе выросла на 1,07–2,09 л, а в группе сравнения на –0,07...+0,1 л. Мгновенная объемная скорость после выдоха 75 %, 50 % и 25 % форсированной жизненной емкости легких (MEF75, MEF50 и MEF25) в опытной группе увеличилась на 0,99–2,06 л/с, 0,9901,55 л/с и 1,02–1,51 л/с соответственно, а в группе сравнения на –0,35...+0,1 л/с, 0–0,7 л/с и 0 = 0,1 л/с соответственно. Дыхательная недостаточность в опытной группе уменьшилась в среднем на 0,98 степени, а в группе сравнения на 0,16 степени.

Об эффективности малых доз ботулинического токсина типа А, вводимых в крикоаритеноидную мышцу и тиреоаритеноидную мышцу у больных с неполным двусторонним рецидивирующим парезом гортанного нерва сообщается в работе Cheetham J. et al. [50]. Показано, что введение ботулинического токсина типа А уменьшает степень дыхательной недостаточности, увеличивает угол между голосовыми связками на глубине вдоха, увеличивает длину голосовой складки, улучшает качество голоса. Введение ботулинического токсина типа А (Ботокс) рассматривается как стандартная процедура лечения спастической дисфонии, но в 0,34 % случаев развивается парез отводящих мышц гортани [60].

В доступной нам литературе нет сведений об использовании высокоочищенного ботулинического токсина типа А как лекарственного средства «Ксеомин®» в лечении больных двусторонним параличом гортани. В тоже время,

имеются сведения о применении данного препарата при других патологических процессах. Так показана эффективность введения препарата у больных с дистонией гортани в 31 % случаев [45]. Авторы отмечают эффект ботулинического токсина типа А при одышке, обусловленной нарушениями функционирования гортани (паралич гортани, дистония гортани, парадоксальная подвижность голосовых связок) [108]. В работе анализируется эффективность лечения ботулиническим токсином типа А больных ларингеальной синкинезией. Так отмечен эффект у больных с односторонним параличом гортани, а у больных с двусторонним параличом эффект выявлен на ранних стадиях [105]. В статье Ongkasuwan J., Courey M. [90] анализируется эффект введения ботулинического токсина в тироаритенодный/боковой крикотиреоидный комплекс при ДПГ. Показано применение ботулинического токсина типа А в педиатрической практике [102] в перстнещитовидные и грудино-тироидные мышцы при двустороннем параличе гортани. В работе Daniel S. J., Cardona I. [54] исследован эффект введения ботулинического токсина типа А (онабутулинум токсин А) в крикотиреоидные мышцы, что способствовало увеличению размеров глоточного пространства и улучшению проходимости воздуха.

Таким образом, разработан и внедрен в клиническую практику способ введения высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу мышц гортани при двустороннем параличе гортани, являющийся безопасным и эффективным. Не выявлено побочных нежелательных эффектов введения (Ксеомин®) у больных ДПГ после лечения, что позволяет внедрить данный способ лечения при ДПГ.

Предложенный нами метод лечения ДПГ доступен для выполнения в амбулаторных условиях, прост в исполнении врача оториноларинголога, владеющего техникой эндоскопического осмотра гортани. Метод показал себя высокоэффективным в отношении улучшения КЖ пациентов. Но пролонгированная фармакологическая релаксация не бесконечна. После двух месяцев наблюдается медленное восстановление тонуса перстнещитовидной мышцы, что влечет за собой возвращение симптомов ДН. Наблюдение в

отдаленном периоде 4 и 6 месяцев показало, что через 6 месяцев достаточно большая доля пациенток продемонстрировала сокращение просвета голосовой щели. Хотя этот факт статистически значимо не отразился на КЖ, мы рассматриваем 6-месячный период как критический для продолжительности эффекта одной инъекции и необходимости инъекцию повторить не позднее, чем через 6 месяцев от предыдущей.

Таким образом, опираясь на известные в литературе разработки лечения различной патологии гортани с помощью БТА, был разработан, апробирован и предложен в клиническую практику метод пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы при ДПГ как основное средство терапевтической реабилитации дыхательной функции при ДПГ. Доступность метода способствует его широкому внедрению в практику.

ВЫВОДЫ

1. Пролонгированная релаксация перстнещитовидной мышцы путем инъекции ботулотоксина типа А сопровождается изменением формы полости гортани на уровне голосового отдела, существенным расширением просвета гортани продолжительностью от 4 до 6 месяцев.
2. Инфильтрация перстнещитовидной мышцы ботулотоксином типа А наружным доступом под эндоларингеальным контролем с помощью гибкого фиброскопа безопасна и достаточно комфортна для пациентов.
3. Единичная инъекция ботулотоксина типа А в перстнещитовидную мышцу приводит к выраженному улучшению дыхательной функции, снижению функционального класса дыхательной недостаточности.
4. Клиническая эффективность пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы ботулотоксином типа А сопровождается существенным улучшением качества жизни, связанного со здоровьем на период от 4 до 6 месяцев в сочетании с курсом фонопедической коррекции, медикаментозной терапией препаратами, обладающими центральным миорелаксирующим действием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с двусторонним параличом гортани после хирургических вмешательствах на щитовидной железе с целью быстрого купирования дыхательной недостаточности целесообразно проводить инъекции высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу перстнещитовидной мышцы гортани в целях реабилитации дыхательной функции.
2. Для объективизации функции внешнего дыхания и ее изменения до и после инъекции высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу перстнещитовидной мышцы гортани целесообразно использовать спирометрию до инъекции и спустя 7 дней и 3 месяца после инъекции.

3. Проведение инъекции в перстнещитовидную мышцу гортани наружным доступом под эндоларингеальным контролем гибкого фиброскопа возможно в условиях амбулаторного кабинета специализированного оториноларингологического отделения.

4. Перед введением высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу мышц гортани наружным доступом следует провести местную анестезию 1 мл р-р Лидокаина 2% подкожно.

5. Проведение эндоларингоскопии с помощью гибкого фиброскопа позволяет измерить наиболее широкое расстояние между голосовыми складками, что является легким и доступным методом оценки эффективности проведенной терапии уже на 7 сутки после инъекцией высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу мышц гортани.

6. Противопоказаниями к проведению инъекции высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в толщу мышц гортани являются: острая фаза инфекционных заболеваний, миастенические и миастеноподобные синдромы (синдром Ламберта – Итона), отягощенный аллергический анамнез (особенно повышенная чувствительность к препаратам, содержащим белки), прием антибиотиков группы аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов, полимиксинов, усиливающих действие токсина (если не прошло более 2 недель после проведения курса терапии), а также препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию кальция, бензодиазепинов, антикоагулянтов и антиагрегантов, злоупотребление алкоголем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТА	ботулинический токсин типа А
ВГН	возвратный гортанный нерв
ДН	дыхательная недостаточность
ДПГ	двусторонний паралич гортани
КЖ	качество жизни
ЩЖ	щитовидная железа
VC (vitalcapacity)	жизненная емкость легких
FVC (forcedvitalcapacity)	форсированная жизненная емкость легких
FEV1 (forcedexpiratoryvolumein 1 second)	объем форсированного выдоха за 1 секунду
PEF (peakexpiratoryflow)	пиковая скорость выдоха
MEF25, 50, 75 (maximumexpiratoryflow)	мгновенная объемная скорость после выдоха 25 %, 50 % и 75 % форсированной жизненной емкости легких
FEV1/FVC	индекс Генслера
VTSS	градуированная оценка голосового тремора
PNF	процент шкалы нормальной функции
ITT	Intention-to-treat («все пациенты, начавшие получать лечение»). Выборка включает в себя всех пациентов, подписавших информированное согласие и получивших хотя бы одну дозу лекарственного препарата из схемы примененного лечения
PP	Per Protocol «все пациенты, выполнившие требования протокола». Выборка включает всех пациентов, получивших предусмотренную протоколом терапию в полном объеме,

	прошедших все предусмотренные визиты и не имевших значительных отклонений от протокола
Diff C-T, % Diff	разница между эффектами двух групп сравнения терапии
C	сравниваемая схема терапии (дыхательная гимнастика в рамках фонопедической коррекции)
T	тестируемая схема терапии (продолжительная релаксация <i>m. cricothyroideus</i> инфильтрацией препаратом ботулотоксина А)

**СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СТАНДАРТИЗИРОВАННОМ
ОПРОСНИКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ SF-36**

Bodilypain	BP
General Health	GH
Mental Health	MH
Physical Functioning	PF
Role-Emotional	RE
Role-Physical Functioning	RP
Social Functioning	SF
Vitality	VT

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиметов, А.Х. Хирургические методы лечения двусторонних паралитических стенозов гортани/А.Х. Алиметов//Казанский мед. журн. – 2016. – Т. 95. – № 6. – С. 749–754.
2. Антонив, В.Ф. Хирургическое лечение больных с периферическими параличами и сочетанными стенозами гортани/В.Ф. Антонив, И.М. Бонарь//Ж. ушн., нос. и горл. бол. – 1990.- № 2.-С. 59–64.
3. Артеменко, А.А. Механизм действия ботулинического токсина типа А /А.А. Артеменко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, О.Р. Орлова//Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 1. – С. 177–186.
4. Аставина, Н. Ботулотоксин. Две стороны одной медали/Н. Аставина//Consilium provisorum. – 2009. – № 2 (58). – С. 6–9.
5. Бербом, Х. Болезни уха, горла и носа/Х. Бербом, О. Кашке, Т. Навка, Э. Свифт; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ. – 2016. – 772 с.
6. Брайко И.И., Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Хирургическое лечение хронического двустороннего паралитического стеноза гортани эндоекстраларингеальным способом с применением шовных технологий. В книге: VIII Петербургский международный форум оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2019. С. 278-279
7. Брайко И. И., Кривопапов А. А., Шамкина П. А. Распространенность, этиология, клиника и дифференциальная диагностика хронических паралитических стенозов гортани. Российская оториноларингология. 2019;18(6):88–96. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-88-96>
8. Вязьменов, Э.О. Парезы и параличи гортани у детей: особенности развития и течения, методы диагностики и лечения/Э. О. Вязьменов, Е. Ю. Радциг, М. Р. Богомилский//Вестн. оториноларингологии. – 2007. – № 2. – С. 63–67.

9. Готовяхина, Т.В. Результаты динамического наблюдения больных с односторонним парезом мышц гортани вследствие тиреоидной хирургии/Т.В. Готовяхина//Российская оториноларингология. – 2015. – № 1 (74). – С. 44–48.
10. Грекова, М.М. Хирургическое лечение двусторонних паралитических стенозов гортани (литературный обзор)/М.М. Грекова, А.А. Анискин, С.В. Рязанцев//Российская оториноларингология. – 2012. – № 5 (60). – С. 144–155.
11. Дайхес, Н.А. Парезы и параличи гортани: Клинические рекомендации/Н.А. Дайхес, В.Э. Кокорина, И.И. Нажмудинов [и др.]. – Москва: 2014. – 18 с.
12. Дайхес, Н.А. Парезы и параличи гортани: методические указания / Н.А. Дайхес, В.Э. Кокорина, И.И. Нажмудинов [и др.]. – Москва, 2016. – 25 с.
13. Дерягин, Н.И. К вопросу о тактике лечения больных с нарушениями двигательной иннервации гортани/Н.И. Дерягин, В.Э. Кокорина//Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 71–72.
14. Калягин, А.Н. Понятие о недостаточности функции внешнего дыхания. Спирография. Диагностика обструктивной и рестриктивной дыхательной недостаточности: Учебное пособие для студентов/А. Н. Калягин, Т. В. Аснер; под ред. Ю.А. Горяева. – Иркутск, 2005. – 23 с.
15. Крюков, А.И. Двусторонний паралич гортани у больных раком щитовидной железы/А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Е.А. Кирасирова [и др.]/Московская медицина. – 2020. – № 2, (36). – С. 82–89.
16. Карпова, О.Ю. Современные подходы к консервативному лечению больных с послеоперационным двусторонним нарушением подвижности голосовых складок/О.Ю. Карпова, В.М. Свистушкин // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 1. – С. 25–29.
17. Кирасирова, Е.А. Тактика обследования и лечения больных с парезом и параличом гортани различной этиологии/Е. А. Кирасирова, Н. В.

- Лафуткина, Р. Ф. Мамедов [и др.]//Российский медицинский журнал. – 2013. – № 11. – С. 564–566.
18. Кирасирова, Е.А. Современные аспекты лечения больных двусторонним параличом гортани в зависимости от длительности заболевания /Е. А. Кирасирова, О.К. Пиминиди, Е.А. Кузина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 5. – С. 4–8.
 19. Кирасирова, Е.А. Хирургическое лечение больных двусторонним параличом гортани / Е. А. Кирасирова, Г. К. Джаркинбекова, А. Ж. Дурбаев, И. Д. Кудабаева // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 103–105.
 20. Кирасирова, Е.А. Диагностика и лечение двустороннего паралича гортани / Е.А. Кирасирова, О.К. Пиминиди, Н. В. Лафуткина [и др.]//Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 4. – С. 77–82.
 21. Кирасирова, Е.А. Современные аспекты лечения больных двусторонним параличом гортани/Е.А. Кирасирова, Н.В. Лафуткина, Р. Ф. Мамедов [и др.] //Наука и инновация в медицине. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 4–8.
 22. Кокорина, В. Э. Пути хирургического восстановления дыхания при двусторонних паралитических стенозах гортани/В.Э. Кокорина, С.М. Хорук//Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 95–97.
 23. Кривопапов А.А., Брайко И.И., Шамкина П.А., Канина А. Д. Хирургическое лечение двусторонних паралитических стенозов гортани., Российская оториноларингология журн. – 2019. -№3. -С. 79-86.
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-79-86>
 24. Кривопапов А.А., Подкопаева Ю.Ю. Лазерная эндоскопическая ларингопластика в лечении хронических паралитических стенозов гортани. Медицинский Совет. 2015;(8):32-35.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-8-32-35>
 25. Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Брайко И.И. Метод эндоекстраларингеальной латерофиксации голосовых складок в лечении хронических паралитических стенозов гортани. Российская

- оториноларингология. 2019; том 18; 1(98): 64-69 DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-64-69
26. Махоткина, Н.Н. Клинические и физиотерапевтические основы метода нейромышечной электрофонопедической стимуляции гортани / Н.Н. Махоткина, Ю.Е. Степанова, Г.Н. Пономаренко, Ю.К. Янов//Российская оториноларингология. – 2009. – № 4. – С. 85–91.
 27. Макарьин, В.А. Использование чрескожной ультразвукографии гортани для оценки подвижности голосовых складок после выполнения оперативных вмешательств на щитовидной и околощитовидных железах/В.А. Макарьин, А.А. Успенская, Н.И. Тимофеева, И.В. Слепцов, А.А. Семенов, Р.А. Черников, И. К. Чинчук, К.Ю. Новокшенов, Е.А. Федоров, Ю.Н. Малюгов, В.Ф. Русаков, М.О. Давыдова, В.А. Мальков, Т.С. Придвижкина, Е.А. Валдина, Ю.Н. Федотов, А.Н. Бубнов//Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. - №11(3). – С. 60–67. DOI: 10.14341/ket2015360–67.
 28. Мезенцева, О.Ю. Парезы и параличи гортани/О.Ю. Мезенцева//Региональный вестник. – 2019. – № 19 (34). – С. 10–11.
 29. Орлова, О.Р. Медицинская технология применения препарата диспорт (ботулинистический токсин типа А) при лечении фокальных дистоний/О. Р. Орлова [и др.]. – Москва, 2007. – 68 с.
 30. Пальчун, В.Т. Оториноларингология: учебник для вузов/В.Т. Пальчун, М.М. Магомедов, Л.А. Лучихин. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 649 с.
 31. Подкопаева, Ю.Ю. Современные представления о диагностике и лечении хронических двусторонних паралитических стенозов гортани (литературный обзор)/ Ю.Ю. Подкопаева, А. А. Кривопалов// Российская оториноларингология. – 2013. - №6 (67). – С.146–155.
 32. Романчишен, А.Ф., Причины и следствия интраоперационных воздействий на возвратные гортанные нервы/А.Ф. Романчишен, Я.А. Накатис, К.В. Вабалайте, Т.В. Готовяхина. - В кн.: Современные аспекты

- хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: материалы XXVI Российского симпозиума. Ижевск. 2016. – С.216–219.
33. Светицкий, П.В. Рубцовые стенозы трахеи у больных опухолями головы и шеи/П. В. Светицкий, Р.Х. Магеррамов//Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2 (26). – С. 69–71.
 34. Степанова, Ю.Е. Комплексная реабилитация пациентов с односторонним парезом гортани после хирургического вмешательства на щитовидной железе (медико-педагогические рекомендации) / Ю.Е. Степанова, Т.В. Готовяхина, М.В. Мохотаева, Н.Н. Махоткина // Российская оториноларингология. – 2014. – № 4. – С. 131–137.
 35. Степанова, Ю.Е. Возможности медико-педагогической реабилитации пациентов с односторонним парезом гортани / Ю. Е. Степанова, Т. В. Готовяхина, Н. Н. Махоткина, М. В. Мохотаева//Реферативный медицинский журнал. – 2017. – № 23. – С. 1712–1716.
 36. Шагатаева, Б.А. Реабилитация голоса при парезах и параличах гортани/Б.А. Шагатаева, Э.К. Исмагулова, Б.А. Жапалаков, В.В. Железнова//Экспериментальная и клиническая оториноларингология. – 2020. – № 2. – С. 44–46.
 37. Филатова, Е. А. Восстановление звучности голоса у больных парезами и параличами гортани методом нейромышечной электрофонопедической стимуляции/Е.А. Филатова//Российская оториноларингология. – 2008. – № 1. – С. 155–159.
 38. Чекан, В.Л. Причины развития хронических паралитических и рубцовых стенозов гортани/В.Л. Чеканов// Мед панорама. - 2004. - №1(36). – С.12–13.
 39. Шагатаева, Б. А. Наш опыт лечения парезов и параличей гортани / Б. А. Шагатаева // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2(3). – С. 117–118.
 40. Ягудин, Р. К. К вопросу о состоянии гортани после повреждения возвратных гортанных нервов/Р.К. Ягудин, В.Р. Деменков, К.Ф. Ягудин//Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 6. – С. 59–63.

41. Alimoglu, O. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid surgery/O. Alimoglu, M. Akdag, B. Kaya [et al.]//Int. surgery. – 2008. – Vol. 93. – P. 257–260.
42. Amersbach, K. Vorschlag zur operativen Beseitigung der durch doppelseitige Posticuslahmung bedingten Kehlkopfstenose / K. Amersbach//Zeitschrift für Hals Nasen Ohrenheilkunde. – 1922. - № (3). - P. 463–466.
43. Applebaum, E.L. Human 754 laryngeal reinnervation: the northwestern experience/Appelbaum E.L., Allen G.W., Sisson G.A//Laryngoscope. - 1979. - N 89 (11). – P.1784–1787.
44. Asik, M. B. Impact of unilateral carbon dioxide laser posterior transverse cordotomy on vocal and aerodynamic parameters in bilateral vocal fold paralysis /M.B. Asik, O. Karasimav, H. Birkent [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2016. – Vol. 130. – P. 373–379.
45. Bach, A. Isolated recovery of adductor muscle function following bilateral recurrent laryngeal nerve injuries/A. Bach, B. Sztano, V. Matievics [et al.]//Laryngoscope. – 2018. – Vol. 129 (10). – P.2334–2340. DOI: 10.1002/lary.27718.
46. Benjamin, B. Vocal cord paralysis, synkinesis and vocal fold motion impairment / B. Benjamin // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73 (10). – P. 784–786.
47. Benninger, M. S. Cricothyroid muscle botulinum toxin injection to improve airway for bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis, a case series / M. S. Benninger, A. Hanick, D. V. Hicks // J. Voice. – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 96–99.
48. Brin, M. F. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic / M. F. Brin, M. Hallett, J. Jankovic. – NY : Wilkins, 2002. – 507 p.
49. Chandrasekhar, S.S. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery./S. S. Chandrasekhar, G. W. Randolph, M. D. Seidman [et al.]//Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 148 (Suppl. 6). – P. S1–37.

50. Cheetham, J. Effects of functional electrical stimulation on denervated laryngeal muscle in a large animal model / J. Cheetham, JD. Perkins, J.C. Jarvis [et al.]//Artif. Organs. – 2015. – Vol. 39 (10). – P. 876–885
51. Cheng, Q. H. Long term result of arytenoidectomy with CO₂ laser for dyspnoea in iatrogenic bilateral vocal fold paralysis patients /Q. H. Cheng, P. J. Ge, X. L. Sheng [et al.] // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2016. – Vol. 30 (6). – P. 485–490.
52. Crumley, R.L. Selective reinnervation of vocal cord adductors in unilateral vocal cord paralysis/ R.L. Crumley// Ann.Otol. Rhinol. Laryngol. – 1984. - Vol.93 (4, pt. 1). – P.351–356.
53. Dale, H. Laryngeal reinnervation/Dale H., Rice M.D.// Laryngoscope. - 1982. - Vol.92. - N9. – P.1049–1059.
54. Daniel, S. J. Cricothyroid onabotulinum toxin A injection to avert tracheostomy in bilateral vocal fold paralysis/S. J. Daniel, I. Cardona// JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2014. – Vol. 140 (9). – P. 867–869.
55. Djugai, S. Chronic vocal cord palsy in Thuringia, Germany: a population-based study on epidemiology and outcome/S. Djugai, D. Boeger, J. Buentzel [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 271 (1). – P. 329–335.
56. Dworkin, J.P. Idiopathic vocal fold paralysis: clinical course and outcomes. / J. P. Dworkin, C. Treadway//J. Neurol. Sci. – 2009. – Vol. 284 (1-2). – P. 56–62.
57. Eckel, H. E. Management of bilateral arytenoid cartilage fixation versus recurrent laryngeal nerve paralysis/H.E. Eckel, C. Wittekindt, J.P. Klussmann [et al.] //Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2003. – Vol. 112 (2). – P. 103–108.
58. El-Hakim, H. Injection of botulinum toxin into external laryngeal muscles in pediatric laryngeal paralysis / H. El-Hakim // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 614–620.
59. Ekbom, D. C. Botulinum toxin injections for new onset bilateral vocal fold motion impairment in adults/D.C. Ekbom, C.G. Garrett, K.C. Yung [et al.] // Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120 (4). – P. 758–763.

60. Estes, C. A prospective crossover trial of botulinum toxin chemodenervation versus injection augmentation for essential voice tremor / C. Estes, B. Sadoughi, R. Coleman [et al.] // *Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128. - N2. – P. 437–446.
61. Falk, S. A. Management of the recurrent laryngeal nerve in suspected and proven thyroid cancer/S.A. Falk, T.V. McCaffrey // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1995. – Vol. 113 (1). – P. 42–48.
62. Fancello, V. Role of reinnervation in the management of recurrent laryngeal nerve injury: current state and advances /V. Fancello, S. A. R. Nouraei, K. J. Heathcote//*Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 25 (6). – P. 480–485.
63. Farwell, D.G. Laryngotracheal transplantation: Technical modifications and functional outcomes/D.G. Farwell, M.A. Birchall, P. Macchiarini [et al.]// *Laryngoscope*. - 2013. doi: 10.1002/lary.24053. [Epub ahead of print.
64. Field, M. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients / M. Field, A. Splevins, P. Picaut [et al.] // *Toxins*. – 2018. – Vol. 10. – P. 535. DOI: 10.3390/toxins10120535.
65. Foerster, G. Pre-clinical evaluation of a minimally invasive laryngeal pacemaker system in mini-pig / G. Foerster, D. Arnold, S. Bischoff [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273 (1). – P. 151–158.
66. Francis, D.O. Epidemiology of vocal fold paralyses after total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in a Medicare population / D. O. Francis, E. C. Pearce, S. Ni [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 150 (4). – P. 548–557.
67. Frazier, C.H. The treatment of paralysis of the recurrent laryngeal nerve by nerve anastomosis/ C.H. Frazier// *Ann. Surg.* – 1924. – Vol. 79 (2). – P. 161–171/
68. Hillel, A.T. Voice outcomes following posterior cordotomy with medial arytenoidectomy in patients with bilateral vocal fold immobility/A.T. Hillel, L.

- Giraldez, I. Samad [et al.]//JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 141 (8). – P. 728–732.
69. Hu, Y. The assistance of coblation in arytenoidectomy for vocal cord paralysis / Y. Hu, L. Cheng, B. Liu [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2019. – Vol. 139 (1). – P. 90–93.
 70. Huang, C. Subacute thyroiditis manifesting as a thyroid mass, vocal cord paralysis, and hypercalcemia /C. Huang, X. Wang // Endocr. Pract. – 2012. – Vol. 18 (2). – P. e17–20. DOI: 10.4158/EP11201.CR.
 71. Jackowska, J. Outcomes of CO2 laser-assisted posterior cordectomy in bilateral vocal cord paralysis in 132 cases /J. Jackowska, E.V. Sjogren, A. Bartochowska [et al.]//Lasers Med. Sci. – 2018. – Vol. 33 (5). – P. 1115–1121.
 72. Johns, M.M. Thyroarytenoid muscle maintains normal contractile force in chronic vocal fold immobility / M.M. Johns, M. Urbanek, D.B. Chepeha [et al.] // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111 (1). – P. 2152–2156.
 73. Kikura, M. Vocal cord paralysis associated with tracheal intubation: incidence, risk analysis, and classification of severity/M. Kikura, Y. Suzuki, T. Itagaki [et al.]//Masui. – 2015. – Vol. 64 (1). – P. 57–59.
 74. King, B. A. new and function-restoring operation for bilateral abductor paralysis/ B. A. King//JAMA. 1939; (112): 814–823.
 75. Knudsen, R. Vocal cord paralysis as primary and secondary results of malignancy. A prospective descriptive study/R. Knudsen, M.Q. Gaunsbaek, J.H. Schultz [et al.]//Laryngoscope Investig. Otolaryngol. – 2019. – Vol. 4 (2). – P. 241–245.
 76. Kovacs, V. Bilateral vocal cord paralysis associated with laryngeal myxedema / V. Kovacs, A. Teymoortash, J. A. Werber, G. Lichtenberger // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267. – P. 565–570.
 77. Lahey, F.H. Suture of the recurrent laryngeal nerve for bilateral abductor paralysis/ F.H. Lahey// Ann. Surg. – 1928. – Vol.87(4). – P. 481–484.
 78. Lee, K. E. Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: review of 1026 cases and surgical completeness/ K. E. Lee, E. Kim, D. H.

- Koo//Surg.Endosc. – 2013. – Vol.27. – N 2955. – P.–62. DOI: 10.1007/s00464-013-2863-1.
79. Lekue, A. Diagnosis and management with botulinum toxin in 11 cases of laryngeal synkinesis /A. Lekue, I. Garcia-Lopez, S. Santiago [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2015. – Vol. 272 (9). – P. 2397–2402.
 80. Lewis, S. Botulinum toxin in management of synkinesis in patients with unilateral and bilateral vocal fold paralysis/S. Lewis, P. Woo// Laryngoscope. – 2018. – Vol. 128 (2). – P. 447–450.
 81. Li, M. Reinnervation of bilateral posterior cricoarytenoid muscles using the left phrenic nerve in patients with bilateral vocal fold paralysis / M. Li, S. Chen, H. Zheng [et al.]//PLOS ONE. – 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0077233.
 82. Li, Y. Current treatment options for bilateral vocal fold paralysis: A state-of-the art review/Y. Li, G. Garrett, D. Zealear//Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2017. – Vol. 10 (3). – P. 203–212.
 83. Lopez Del Val, L. J. Laryngeal dystonia: novel forms of therapeutic administration of botulinum toxin by direct routes / L. J. Lopez Del Val, J. M. Sebastian-Cortes, E. Bellosta-Diago [et al.] // Rev. Neurol. – 2018. – Vol. 66 (11). – P. 368–372.
 84. Marschik, H. Zur Behandlung der Stenose bei doppelseitiger Posticuslähmung/H. Marschik//Zeitschrift für Hals Nasen Ohrenheilkunde. – 1922.- Vol.3. – P. 467–480.
 85. Matievics, V. Phoniatic outcomes of endoscopic arytenoid abduction lateropexy in patients with transient bilateral vocal cord paralysis / V. Matievics, B. Sztano, A. Bach, L. Rovo//Orv. Hetil. – 2018 – Vol. 159 (29). – P. 1188–1192.
 86. Miyamoto, R.C. Bilateral congenital vocal cord paralysis: a 16-year institutional review/R.C. Miyamoto, S.R. Parikh, W. Gellad, G.R. Licameli // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 133 (2). – P. 241–245.
 87. Mortellaro, V. E. Incidence, diagnosis, and outcomes of vocal fold immobility after esophageal atresia (EA) and/or tracheoesophageal fistula (TEF) repair / V.

- E. Mortellaro, J. N. Pettiford, S. D. St Peter [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 386–388.
88. Nawka, T. Therapy of bilateral vocal fold paralysis: Real world data of an international multi-centre registry/T. Nawka, M. Gugatschka, J.C. Kolmel [et al.]//*PLose One.* – 2019. – Vol. 14 (4). – P. e 0216096. DOI: 10.13.1371/journal.pone.0216096.
 89. Nawka, T. Voice and respiratory outcomes after permanent transoral surgery of bilateral vocal fold paralysis / T. Nawka, C. Sittel, C. Arens [et al.] // *Laryngoscope.* – 2015. – Vol. 125 (12). – P. 2749–2755.
 90. Ongkasuwan, J. The role of botulinum toxin in the management of airway compromise due to bilateral vocal fold paralysis /J. Ongkasuwan, M. Courey // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 19 (6). – P. 444–448.
 91. Ouoba, K. Complications of thyroid surgery, apropos of 104 thyroidectomies at the Ougadougou University Hospital Center/K. Ouoba, D. Sano, A. Wandaogo [et al.]//*Dakar Med.* – 1998.– Vol. 43 (1). – P. 122–125.
 92. OzbalKoc, A. E. Vocal cord paralysis: What matters between idiopathic and non-idiopathic cases?/A. E. OzbalKoc, S.B. Turkoglu, O.Erol, S. Erbek//*Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2016. – Vol. 26 (4). – P. 228–233.
 93. Ozturk, K. A comparison of two endoscopic posterior cordotomy techniques: Laser cordotomy vs diathermy-assisted cordotomy/K. Ozturk, G. Turhal, I. Kaya [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 2018. – Vol. 43 . – N.1. – P. 256–260.
 94. Paniello, R.C. Laryngeal reinnervation/R.C. Paniello//*Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol.37(1). – P.161–181.
 95. Patrick, J. Results of surgical section and repair of the recurrent laryngeal nerve/ J. Patrick, M.D. Doyle, E. Robert [et al.]//*Laryngoscope.* – 1967. - Vol.77 (8). – P.1245–1254;
 96. Pham, Q. Botulinum toxin injections into the lateral cricoarytenoid muscles for vocal process granuloma / Q. Pham, R. Campbell, J. Mattioni, R. Sataloff // *J. Voice.* – 2018. – Vol. 32 (3). – P. 363–366.

97. Pharnell, F.W. Vocal cord paralysis. A review of 100 cases / F.W. Pharnell, J. H. Brandenburg // F.W. Laryngoscope. – 1970. – Vol. 80. – P. 1036–1045.
98. Ptok, M. Botulinum toxin type A-induced "rebalancing" in bilateral vocal cord paralysis? / M. Ptok, R. Schonweiler // HNO. – 2001. – Vol. 49 (7). – P. 548–552.
99. Randolph, G. W. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy / G. W. Randolph, D. Kamani // Surgery. – 2006. – Vol. 139 (3). – P. 357–362.
100. Reiter, R. Etiology, diagnosis, differential diagnosis and therapy of vocal fold paralysis/R. Reiter, T.K. Hoffmann, N. Rotter [et al.]/Laryngorhinootologie. – 2014. – Vol. 93 (3). – P. 161–173
101. Rosenthal-Swibel, L. Vocal fold immobility: A longitudinal analysis of etiology over 30 years / L. Rosenthal-Swibel, M. S. Benninger, R. H. Deeb // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117. – P. 1864–1870.
102. Sahin, M. Electromyography-guided botulinum toxin injection into the cricothyroid muscles in bilateral vocal fold abductor paralysis/M. Sahin, I. Aydogu, S. Akyildiz [et al.] //Clin/ Exp. Otorinolaryngol. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 193–202.
103. Sapundzhiev, N. Surgery of adult bilateral vocal fold paralysis in adduction: history and trends/N. Sapundzhiev, G. Lichtenberger, H.E Eckel. [et al.]/Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2008. – Doi: 10.1007/s00405-008-0665-1.
104. Sato, F. Neurorrhaphy of the recurrent laryngeal nerve/ F. Sato, J.H. Ogura//Laryngoscope. – 1978. – Vol. 88 (6). – P. 1034–1041.
105. Schietroma, M. Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial / M. Schietroma, E.M. Cecilia, F. Carlei [et al.]/JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 139 (5). – P. 471–478.

106. Schultz, P. Bilateral vocal cords paralysis in newborn / P. Schultz, A. Charpiot, M. Edrissi [et al.] // *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* – 2007. – Vol. 124 (3). – P. 103–109.
107. Schuntz, E. J. Proceedings: Further studies on the characterization of crystalline type A toxin of *Clostridium botulinum* / E. J. Schuntz, E. Gasper // *Jpn J MedSciBiol.* – 1975. – Vol. 28 (1). – P. 66–69.
108. Shen, S. P. Bilateral vocal fold immobility in a single tertiary hospital in northern Taiwan: A 23-year retrospective review / S. P. Shen, H. Y. Chang, J. H. Chang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98 (9). – P. e14691. DOI: 10.1097/MD.00000000000014691.
109. Sielska-Badurek, E. Vocal fold paralysis in the Medical University of Warsaw's Ambulatory of Phoniatry in years 2000–2011/E. Sielska-Badurek, A. Domeracka-Kotodziej, R. Zawadzka, E. Debowska-Jarzebska // *Otolaryngol. Pol.* – 2012. – Vol. 66 (5). – P. 313–317.
110. Simpson, D.M. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology/D.M. Simpson, M. Hallett, E.J. Ashman [et al.]//*Neurology*. – 2016. – Vol. 86 (19). – P. 1818–1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.
111. Slaweta, N. Effect of complicated thyroid surgical procedures on personal and professional life of patients / N. Slaweta, S. Gluszek // *Pol. Przegl. Chir.* – 2012. – Vol. 84 (9). – P. 437–444.
112. Stadio, A. Di Spasmodic dysphonia in multiple sclerosis treatment with botulin toxin A: A pilot study / A. Di Stadio, E. Bernitsas, D. A. Restivo [et al.]//*J. Voice*. – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 550–553. DOI: 10.1016/j.jvoice.2018.01.002.
113. Srirompotong, S. The cause and evaluation of unilateral vocal cord paralysis / S. Srirompotong, P. Sae-Seow // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2001. – Vol. 84 (6). – P. 855–858.

114. Sulica, L. Preface in Vocal Fold Paralysis / L. Sulica, A. Blitzer // New York : Springer. – 2006. DOI: 10.1007/s00405-006-0081-3.
115. Tucker, H.M. Laryngeal reinnervation for unilateral vocal cord paralysis: long term results/ H.M. Tucker, M. Rusnov// Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. -1981. – Vol.90. – P. 457–459.
116. Venkatesan, N.N. Abductor paralysis after botox injection for adductor spasmodic dysphonia/N. N. Venkatesan, M.M. Johns, E.R. Hapner, J.M. DelGaudio//Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120. - N6. – P. 1177–1180.
117. Wang, C. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution/C. Wang, Z. Feng, J. Li, W. Yang, H. Zhai, N. Choi, J. Yang, Y. Hu, Y. Pan, G. Cao// Surg.Endosc. 2015. – Vol.29. – P.192–201. DOI:10.1007/s00464-014-3658-8.
118. Wang, Y. T. The treatment of partial CO2 laser arytenoidectomy for bilateral vocal fold paralysis / Y. T. Wang, X. Sun, W. Y. Ji // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 32 (3). – P. 196–198.
119. Wierzbicka, E. Analysis of vocal fold paresis in the patient material of the Department of Otolaryngology in Wroclaw from 1993 to 2000 / E. Wierzbicka, M. Zaleska-Krecicka, T. Krecicki, M. Morawska-Kochman // Otolaryngol. Pol. – 2005. – Vol. 59. - N3. – P. 385–389.
120. Woisard, V. Botulinum toxin injection in laryngeal dyspnea / V. Woisard, X. Liu, M. C. Bes, M. Simonetta-Moreau // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2017. – Vol. 274 (2). – P. 909–917.
121. Woodson, G. E. Spontaneous laryngeal reinnervation after recurrent laryngeal or vagus nerve injury/G. E. Woodson//Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2007. – Vol. 116 (1). – P. 57–65.
122. Woodson, G.E. The timing of surgical intervention in vocal cord paralysis/ G.E. Woodson, R.H. Miller//Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1981. – Vol.8 (2). – P.264–267.
123. Xu, X. L. Effect of cricothyroid and thyroarytenoid muscle botulinum toxin injection on patients with dyspnea caused by bilateral recurrent laryngeal nerve

- paresis / X. L. Xu, J. M. Lai, T. Qiu [et al.] // Zhonghua Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 53 (5). – P. 375–380.
124. Yilmaz, T. Comparison of voice and swallowing parameters after endoscopic total and partial arytenoidectomy for bilateral abductor vocal fold paralysis: a randomized trial /T. Yilmaz, N. Suslu, G. Atay [et al.] // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 139 (7). – P. 712–718.
125. Zealear, D.L. Electrically stimulated glottal opening combined with adductor muscle botox blockade restores both ventilation and voice in a patient with bilateral laryngeal paralysis/D.L. Zealear, C.R. Billante, M.S. Courey [et al.]//Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2002. – Vol. 111 (6). – P. 500–506.
126. Zheng, H. Reinnervation of the posterior cricoarytenoid muscle by the phrenic nerve for bilateral vocal cord paralysis in humans / H. Zheng, S. Zhou, Z. Li [et al.] // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 37 (3). – P. 210–214.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- | | | |
|----|---|-------|
| 1. | Рисунок 1 – Нормальные показатели спирограммы. | С. 43 |
| 2. | Рисунок 2 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 1 и 3 групп при 2 визите..... | С. 58 |
| 3. | Рисунок 3 – Переносимость процедуры интраларингеальной инъекции наружным доступом по аналоговой ВАШ-шкале (см), абс. | С. 59 |
| 4. | Рисунок 4 – Эффективность терапии по истечении 7 дней по ВАШ-шкале (см), оценка пациентками, абс. | С. 60 |
| 5. | Рисунок 5 – Динамика роста усредненных показателей ширины просвета голосовой щели от 1 к 3 визиту..... | С. 62 |
| 6. | Рисунок 6 – Степени дыхательной недостаточности на контрольных визитах пациенток 1 группы. | С. 63 |
| 7. | Рисунок 7 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 2 | |

	группы при 1, 2 и 3 визитах.....	С. 64
8.	Рисунок 8 – Степени дыхательной недостаточности у пациенток 3 группы при 1, 2 и 3 визитах.....	С. 64
9.	Рисунок 9 – Динамика изменения качества жизни, связанного со здоровьем, у пациенток 2 группы, баллы, $M \pm m$	С. 69
10.	Рисунок 10 – Улучшение качества жизни пациенток на фоне пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы инъекцией ботулотоксина типа А, баллы, $M \pm m$	С. 70
11.	Рисунок 11 – Прирост усредненного показателя физического компонента качества жизни за периоды наблюдения 1–2 визит и 1–3 визит, баллы.	С. 70
12.	Рисунок 12 – Прирост усредненного показателя психологического компонента качества жизни за периоды наблюдения 1–2 визит и 1–3 визит, баллы.	С. 71
13.	Рисунок 13 – Просвет голосовой щели у пациенток первой группы в динамике наблюдения, мм, $M \pm m$	С. 71
14.	Рисунок 14 – Просвет голосовой щели у пациенток 3 группы в динамике наблюдения, мм, $M \pm m$	С.73
15.	Рисунок 15 – Динамика ширины просвета голосовой щели при пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы и при фонопедической коррекции	С. 74
16.	Рисунок 16 – Долевое распределение пациенток 1 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %.	С. 74
17.	Рисунок 17 – Долевое распределение пациенток 2 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %.	С. 75
18.	Рисунок 18 – Долевое распределение пациенток 3 группы по функциональному классу дыхательной недостаточности на этапах наблюдения, %.	С. 76

19.	Рисунок 19 – Физический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на этапах наблюдения.	С. 77
20.	Рисунок 20 – Психологический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на этапах наблюдения.	С. 77
21.	Таблица 1 – Характеристика групп наблюдения по возрасту пациентов, $M \pm SD$	С. 50
22.	Таблица 2 – Сопутствующие хронические заболевания по данным опроса пациенток, абс. (%).	С. 51
23.	Таблица 3 – Усредненный показатель качества жизни пациенток с двусторонним параличом гортани при включении в исследование, $M \pm SD$	С. 55
24.	Таблица 4 – Ширина просвета голосовой щели при включении пациенток в исследование.	С. 55
25.	Таблица 5 – Показатели спирометрии пациенток с двусторонним параличом гортани при включении в исследование, $M \pm SD$	С. 56
26.	Таблица 6 – Состояние скорости воздушного потока по дыхательным путям во время выдоха по индексу Генслера, визит 1, абс.	С. 56
27.	Таблица 7 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при включении в исследование, абс. количество пациенток (% от количества пациентов в группе)	С. 56
28.	Таблица 8 – Ширина просвета голосовой щели на визите 2, $M \pm SD$	С. 57
29.	Таблица 9 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при 2 визите, абс., (%).	С. 58
30.	Таблица 10 – Усредненный показатель качества жизни пациенток с двусторонним параличом гортани при визите 2, баллы, $M \pm SD$	С. 57
31.	Таблица 11 – Прирост просвета голосовой щели от визита 1 к визиту 3, $M \pm SD$	С. 61
32.	Таблица 12 – Ширина просвета голосовой щели на визите 3, $M \pm$	

	SD.	C. 62
33.	Таблица 13 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при визите 3, абс., (%).	C. 63
34.	Таблица 14 – Функция внешнего дыхания через два месяца после введения ботулотоксина типа А в перстнещитовидную мышцу при двустороннем параличе гортани, Ме, Q1–Q3.	C. 66
35.	Таблица 15 – Функция внешнего дыхания во 2 группе (Ме, Q1–Q3)	C. 68
36.	Таблица 16 – Качество жизни пациенток 1 и 3 групп при 3 визите, баллы, $M \pm SD$	C. 69

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

**Патент на изобретение № 2602223 «Способ лечения двустороннего паралича
мышц гортани»**

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Опросник SF-36

(русскоязычная версия, созданная и рекомендованная Межнациональный
центр исследования качества жизни)

Ф. и. о.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

- Отличное 1
- Очень хорошее 2
- Хорошее 3
- Посредственное 4
- Плохое 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад 1
- Несколько лучше, чем год назад 2
- Примерно так же, как год назад 3
- Несколько хуже, чем год назад 4
- Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше, чем хотели.</i>	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного <i>вида</i> работы или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении <i>своей</i> работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

Да	Нет
----	-----

- | | | |
|---|---|---|
| А. Пришлось сократить количество <i>времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела. | 1 | 2 |
| Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели. | 1 | 2 |
| В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно | 1 | 2 |

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
 (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течение *последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

Все время	Большу ю часть	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
--------------	-------------------	-------	--------	-------	------------

времен
и

А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильнонервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто немогло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

- Все время1
 Большую часть времени2
 Иногда3
 Редко.....4
 Ни разу5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- делен- но вер- но	В основ- ном, верно,	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно не- верно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирован- ие (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирован- ие (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений

Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений: [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)]: (возможный диапазон значений) $\square$ 100.

Требования к представлению результатов:

1. указание числа наблюдений для каждого признака;
2. описательная статистика – $M \pm SD$, Me (LQ; UQ), % (n/N);
3. точность результатов (оценки, P); ДИ (для основных результатов исследования) и P;
4. указание на использованные статистические методы (параметрические и непараметрические) и статистические пакеты.

Рекомендуемые статистические пакеты для обработки результатов – StatSoftStatisticav.6.0, SPSS 9.0.

