

На правах рукописи

Станишевский Руслан Олегович

**Пролонгированная релаксация *m. cricothyroideus* в реабилитации
дыхательной функции при хроническом двустороннем параличе гортани**

3.1.3. Оториноларингология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Киселёв Алексей Борисович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Павлов Павел Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ушаков Владимир Серафимович - доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, заслуженный врач России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 202__ года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.064.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.lornii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Клячко Дмитрий Семенович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. 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; Крюков А.И. и соавт., 2020; Мезенцева О.Ю., 2019). 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-Hakim 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). Клиника паралича гортани складывается из разных симптомов, однако при двустороннем парезе гортани и ДПГ больных больше всего беспокоит нарушение дыхания, а также появление инспираторного стридора при физических нагрузках, во время сна или разговора (Кирасирова Е.А. и соавт., 2020).

Большинство больных с двусторонним параличом гортани нуждаются в хирургическом лечении ввиду невозможности адекватного дыхания через естественные пути. 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). 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 А (БТА) при ларингеальной дистонии, спазматических дистониях гортаноглотки, при треморе гортани, гипертонусе пищевода, цервикальной дистонии (Ekbohm D.C. et al., 2010; Estes C. et al., 2018). Как локальный миорелаксант лекарственный препарат ботулотоксина может быть использован для модификации просвета голосовой щели. Осуществление данного подхода к консервативной терапии ДПГ составляет суть данного исследования.

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 препаратом 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 работы. Разработан оригинальный авторский способ введения лекарственного препарата ботулотоксина А в толщу *m. cricothyroideus* при ДПГ наружным доступом под контролем гибкого фиброскопа (Патент № 2602223) (приложение 1).

Впервые исследована клиническая эффективность, переносимость и безопасность пролонгированной релаксации перстнещитовидной мышцы для реабилитации дыхательной функции при ДПГ.

Впервые показано, что при ДПГ локальная релаксация *m. cricothyroideus* в течение одной недели 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 *m. cricothyroideus* улучшает качество жизни (связанное со здоровьем) более, чем на 30%.

Научно-практическая значимость работы. Наружный доступ для локальной релаксации *m. cricothyroideus* при фиброларингоскопии 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 качества жизни пациентов с ДПГ (более, чем на 30%), что позволяет отсрочить хирургическое лечение или полностью отказаться от хирургического лечения.

Методология и методы 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. Набор и анализ материала проведен в течение 2014-2020 года.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация соответствует специальности 3.1.3 – болезни уха, горла и носа (медицинские науки), а именно пункту 3 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

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.

Степень достоверности и обработки результатов работы. Достоверность результатов открытого, проспективного когортного, исследования обеспечена формированием 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).

Связь работы с научными программами и планами. Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Изучение закономерностей развития патологических процессов, происходящих в организме в условиях болезни; оптимизация, разработка и совершенствование принципов и методов диагностики, лечения, прогнозирования результатов и профилактики заболеваний различных органов и систем. Разработка подходов к оценке уровней здоровья, оптимизация современных технологий и экономики в управлении здравоохранением и фармацевтической деятельностью», номер государственной регистрации 01201362201.

Внедрение результатов исследования. Разработанный метод внутримышечной эндоларингеальной инъекции с использованием наружного доступа при эндоларингеальном зрительном контроле внедрен в практику оториноларингологического отделения АО «Авиценна», Новосибирск, акт № 56 от 29.11.2019. Разработанный метод консервативного лечения ДПП медикаментозной пролонгированной релаксацией *m.*

cricothyroideus внедрен в практику отделения оториноларингологии АО «Авиценна», Новосибирск, акт № 56 от 29.11.2019.

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.

Публикации. В 2015 году получен патент «Лечение двустороннего паралича гортани ботулотоксином типа А». №2602223. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в

научных журналах и изданиях, которые включены в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата 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.

Положения диссертации, выносимые на защиту

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для восстановления дыхательной функции гортани у пациентов 1 и 3 групп использован периферический миорелаксант БТА, регистрационное удостоверение № ЛСП-004746/08 Ксеомин® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия).

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 гортанного 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.

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.

Диагностические методы и технические устройства, примененные в исследовании для оценки функции внешнего. Общий оториноларингологический осмотр проведен для верификации правильности анатомического строения ЛОР органов, отсутствия признаков острого воспалительного процесса слизистых оболочек ЛОР органов. Эндоскопическое исследование гортани проводили с использованием эндоскопической видеосистемы TELE PACK X LED (KARL STORZ, Германия). Оценивали расстояние между голосовыми складками в мм (наиболее широкое место просвета голосовой щели), которое принято основным показателем проходимости воздухоносных путей в области гортани. Функция внешнего дыхания оценена по данным спирометрии с использованием GE CardioSoft V6.73 (GE Healthcare, США) с использованием приложения CardioSoft Spirometry с модулем SpiroSoft™. Показатели выражены в терминологии США с Российским эквивалентом. 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 (2013г) демонстрирует (рисунок 1).

Нормальные показатели спирограммы					
Показатель	Норма	Условная норма	Умеренные отклонения	Значительные отклонения	Резкие отклонения
ОФВ1	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%				
ОФВ1/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

Адекватность внешнего дыхания оценена при наружном осмотре по признакам дыхательной недостаточности (ДН). Условно ДН 1 степени была установлена, если одышка, одышка+акроцианоз наблюдались при физической нагрузке. ДН 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. ДН расценивали как ДН 3 степени, если в покое наблюдался акроцианоз различной степени выраженности, а при физической нагрузке – участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. 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.

Для исследования эффективности реабилитации использован международный стандартизированный опросник SF-36.

Опросник универсальный, позволяет оценивать качество жизни, связанное со здоровьем, при различной патологии у человека. 36 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, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов групп сравнения

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. Средний возраст пациенток 1 группы = $59,71 \pm 14,53$ лет; 2 группы - $57,37 \pm 9,09$ лет, 3 группы - $57,37 \pm 9,09$ лет. 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. 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. Все шкалы варьируют от 0 до 100.

Исходная оценка качества жизни пациенток представлена в (таблице 1).

Таблица 1 – 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 (РН)	$53,06 \pm 7,31$	$29,65 \pm 11,48$	$59,30 \pm 2,51$
Психологический компонент здоровья (МН)	$41,69 \pm 4,83$	$31,70 \pm 4,27$	$39,07 \pm 4,16$

Максимальная ширина просвета голосовой щели при 1 осмотре (исходное состояние) находилась в диапазоне 1–3 мм, усредненные показатели представлены в (таблице 2). У 10 здоровых женщин, привлеченных в исследование в качестве эквивалента нормы, ширина просвета голосовой щели составила 5–7 мм.

Таблица 2 – 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

У 10 здоровых женщин, привлеченных в исследование в качестве эквивалента нормы, ширина просвета голосовой щели составила 5-7 мм.

Показатели спирометрии при включении в исследование демонстрирует

(Таблица 3). 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 4).

Таблица 3 – 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 4 – 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

Клинические признаки ДН 1-2 степени при включении в исследование

демонстрировали большинство пациенток. (таблица 5).

Таблица 5 – 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 %)

Результаты наблюдения при втором осмотре

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.

В 1 и 3 группах прирост ширины просвета голосовой щели наблюдался у всех пациенток 100% (n=22 в каждой группе) на 2-4 мм (таблица 6). На этом этапе определены статистически значимые отличия в ширине голосовой щели между группой фонопедической /дыхательной коррекции и приемом лекарственного средства с центральным действием миорелаксанта и группами, в которых проведена инъекция БТА в m. cricothyroideus $\chi^2 = 33,44$; $df=1$; $p<0,05$. Во 2 группе прирост ширины просвета наблюдался у только у 3 пациенток (13,64% от количества пациентов в группе) на величину от 0,5 до 1 мм.

Таблица 6 – Ширина просвета голосовой щели на втором визите, $M \pm SD$

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 7).

Таблица 7 – Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при втором 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

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. Ширина просвета голосовой щели наблюдаемых пациенток при 3 осмотре представлена в (таблице 8).

Таблица 8 – 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 в 7 раз принятый за значимый 10% уровень отличия. 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 9).

Таблица 9 - Ширина просвета голосовой щели на третьем визите, $M \pm SD$

Группы наблюдения	Ширина просвета, мм
1 группа	5,24±0,47*#
3 группа	5,41±0,43*#
здоровые лица	6,80±0,79

Примечание: *-р <0,05 относительно здоровых лиц; # -р <0,05 относительно первого исследования

Внешние признаки ДН в наблюдаемых группах при третьем осмотре демонстрирует (таблица 10).

Таблица 10 - Выраженность дыхательной недостаточности у пациенток групп сравнения при третьем осмотре, 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

Количество пациенток в 1 и 3 группах с 1 степенью ДН при третьем осмотре 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.

Количество пациенток с ДН 1 степени во второй группе от первого осмотра к третьему не изменилось ($\chi^2 = 0,039$, $df=1$; $p>0,95$).

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 (таблица 11, $n=44$).

Таблица 11. Функция внешнего дыхания через два месяца после введения ботулотоксина типа А в *m. cricothyroideus*. при двустороннем параличе гортани, Me, 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)

Примечание. * $p<0,05$ в сравнении с донорами по U-критерию Манна-Уитни, ** $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями по U-критерию Манна-Уитни.

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). 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.

Анкетирование по опроснику SF-36 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 12). КЖ пациенток 2 группы по усредненному показателю существенно не изменилось.

Таблица 12 - Качество жизни пациенток 1 и 3 групп при третьем осмотре, 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*

Примечание: $p < 0,05$ относительно 1 визита

При третьем осмотре РН находился в пределах от 29 до 41 балл, в среднем составил 36,29 $\pm$ 4,28 баллов, 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 2).

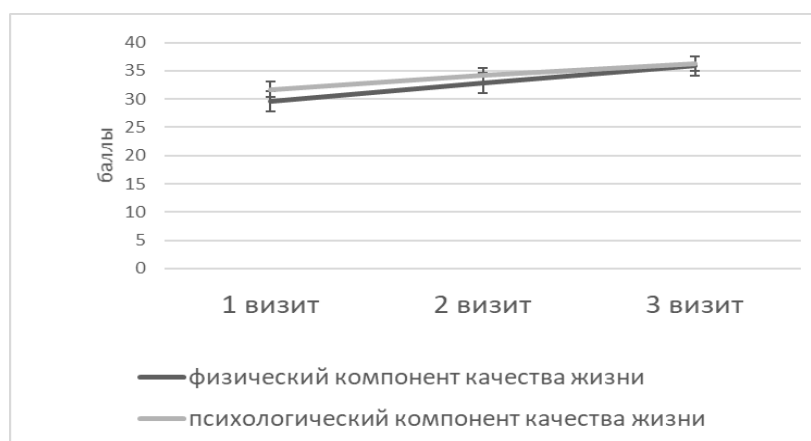


Рисунок 2. Динамика изменения качества жизни, связанного со здоровьем, у пациенток 2 группы, баллы, $M \pm m$

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

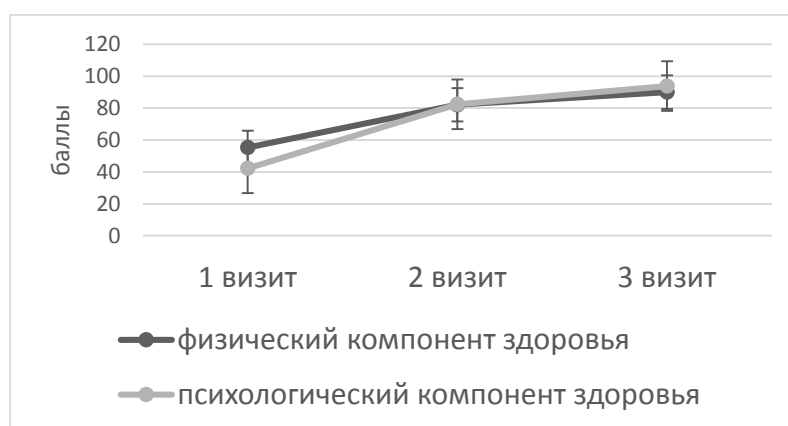


Рисунок 3 - Улучшение качества жизни пациенток после инъекции ботулотоксина типа А, баллы, $M \pm m$

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

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 ДПГ 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.

Ширина просвета голосовой щели при осмотре через 4 месяца: в 1 группе (n=22) определена в диапазоне от 2 до 5мм, в среднем – $4,98 \pm 0,43$ мм; во 2 группе (n=20) – в диапазоне 1-2мм, в среднем – $2,08 \pm 0,12$ мм; в 3 группе (n=22) – в диапазоне от 2 до 5мм, в среднем – $5,06 \pm 0,61$ мм. Уменьшение ширины просвета голосовой щели на 1мм 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 осмотром 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 даже с сопроводительной терапией бензодиазепином, обладающим центральным миорелаксирующим действием. 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 1-2мм, в среднем – $2,11 \pm 0,06$ мм; в 3 группе (n=22) – в диапазоне от 2 до 5мм, в среднем – $3,24 \pm 0,91$ мм.

Уменьшение ширины просвета голосовой щели относительно 4 осмотра на 1мм произошло: в 1 группе у 6 пациенток, что составило (27,27%); во 2 группе – показатель стабилен; в 3 группе у 5 пациенток (22,72%). 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 4).

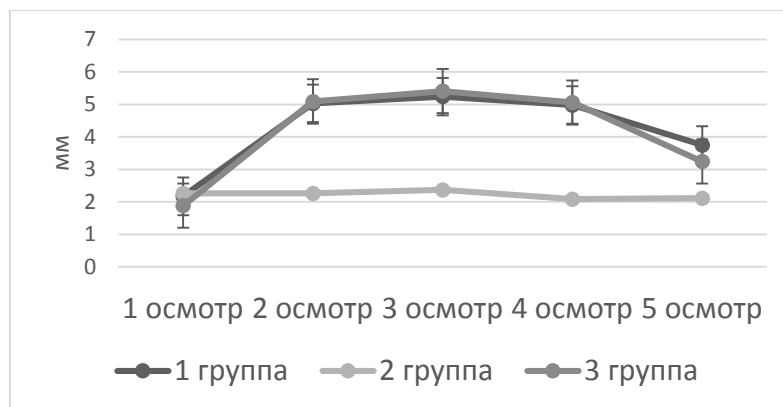


Рисунок 4 - Динамика ширины просвета голосовой щели у наблюдаемых пациенток.

ДН 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. 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 осмотра (через 6 месяцев) близка, но еще 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 m. cricothyroideus за счет единственной инъекции БТА. Выраженная тенденция к

увеличению доли пациенток с нарастанием ДН от 1 ко 2 степени за период наблюдения 4-5 осмотр принята за основание для рекомендации кратности БТА терапии ДПГ один раз в 4-6 месяцев по мере появления признаков ДН в покое.

Рисунок 5 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.

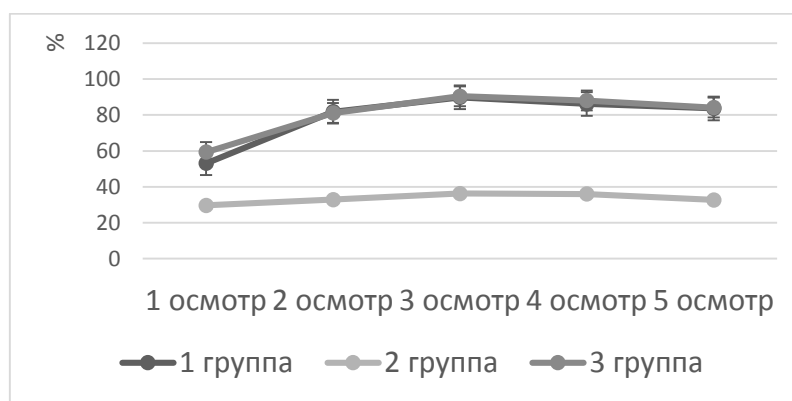


Рисунок 5 - Физический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на этапах наблюдения.

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 6).

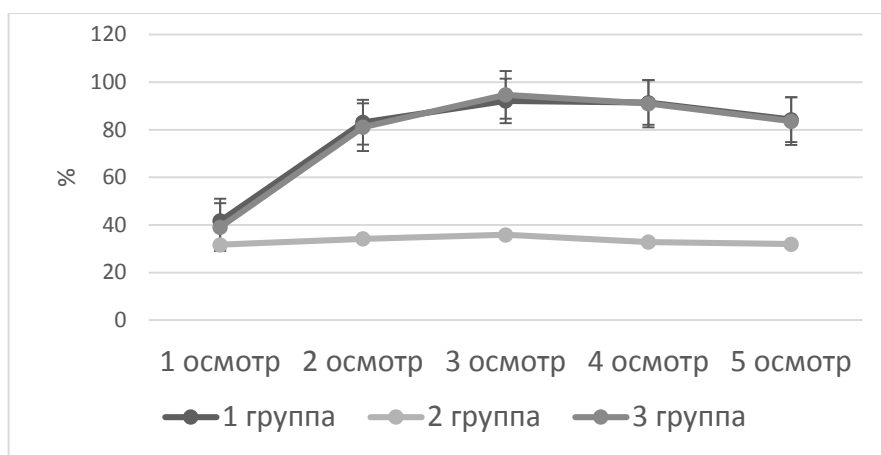


Рисунок 6 – Психологический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, на всех этапах наблюдения

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.

ВЫВОДЫ

1. Пролонгированная релаксация *m. cricothyroideus* 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 *m. cricothyroideus* 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 *m. cricothyroideus* приводит к выраженному улучшению дыхательной функции, снижению функционального класса дыхательной недостаточности.

4. Клиническая эффективность пролонгированной релаксации *m. cricothyroideus* 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 *m. cricothyroideus* 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 *m. cricothyroideus* гортани целесообразно использовать спирометрию до инъекции и спустя 7 дней и 3 месяца после инъекции.

3. Проведение инъекции в *m. cricothyroideus* 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.

По теме диссертации опубликовано в ВАК рецензируемых журналах 3 статьи:

1. Станишевский Р.О., Киселев А.Б. Применение ботулотоксина типа А в целях улучшения функциональных показателей бронхиального дерева у пациентов с двусторонним параличом гортани // Российская оториноларингология». № 6 (91). 2017. С.123-127. doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-123-127

2. Станишевский Р.О., Киселев А.Б. Воздействие ботулотоксина типа А на нейромышечную передачу в мышцах гортани, у больных с нарушением подвижности голосовых складок // Современные проблемы науки и образования. №2. 2021 DOI 10.17513/spno.30686

3. Киселев А.Б., Станишевский Р.О., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С., Гаршина Е.В. Связанное со здоровьем качество жизни при терапевтической коррекции двустороннего паралича гортани // Российская оториноларингология. №5 2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А

ВГН - возвратный гортанный нерв

ДН - дыхательная недостаточность

ДПГ - двусторонний паралич гортани

КЖ – качество жизни

ЩЖ - щитовидная железа

VC (vital capacity) - жизненная емкость легких

FVC (forced vital capacity) - форсированная жизненная емкость легких

FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) - объем форсированного выдоха за 1 секунду

PEF (peak expiratory flow) - пиковая скорость выдоха

MEF25, 50, 75 (maximum expiratory flow) - 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

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 (продолжительная релаксация m. cricothyroideus инфильтрацией препаратом ботулотоксина А).