

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ М.Ф.
ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

Магомедов Мурад Умарович

Применение NO-терапии в комплексном лечении ринофимы

3.1.3 – Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Егоров Виктор Иванович

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	11
1. Общие сведения о ринофиме.....	11
1.1. Розацеа – ключевое звено в патогенезе развития ринофимы.....	13
1.2. История возникновения заболевания и эпидемиология.....	15
1.3. Этиопатогенез ринофимы.....	16
2. Пути совершенствования методов лечения ринофимы.....	19
3. Методы лечения ринофимы.....	24
3.1. Технология холодноплазменной хирургии.....	25
3.2. Применение в оториноларингологии холодноплазменной хирургии	28
4. Роль оксида азота (NO) в организме человека.....	29
4.1. Применение NO-терапии в клинической практике.....	34
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1. Критерии включения, не включения и исключения пациентов в исследовании.....	38
2.2. Характеристика обследованных больных.....	39
2.3. Методика лечения ринофимы с применением холодной плазмы...	42
2.4. Методика применения NO-терапии в комплексном лечении ринофимы в основной группе.....	44
2.5. Методы обследования и оценка качества терапии пациентов с ринофимой.....	47
2.5.1. Оценка состояния микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой методом лазерной доплеровской	

флоуметрии.....	49
2.6. Статистическая обработка результатов исследования.....	54
Глава 3. Результаты.....	56
3.1. Изменение уровня микроциркуляции при воздействии NO- содержащего газового потока на послеоперационную область.....	57
3.2. Оценка врача по шкале OSAS результатов NO – терапии после хирургического лечения ринофимы в сравнении с контрольной группой.....	61
3.2.1. Показатели регенерации тканей за период исследования.....	62
3.2.2. Показатели формирования рубцового процесса.....	66
3.3. Субъективная оценка пациента по шкале PSAS результатов NO- терапии после хирургического лечения ринофимы в сравнении с контрольной группой.....	76
3.4 Оценка тяжести пациентов с ринофимой с применением индекса RHISI.....	90
3.5. Резюме.....	105
Заключение.....	107
Выводы.....	113
Практические рекомендации.....	114
Список сокращений.....	115
Список литературы.....	116
Приложения.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

Ринофима, как инфильтративно-продуктивная стадия розацеа, вызывающая обезображивание и увеличение наружного носа, с XIV века и до настоящего времени остается актуальной проблемой дерматологии, косметологии и хирургии [Rolleston J. D., 1933; Eckel R., 2014; Rainer B. M., 2015]. Розацеа (лат. *Rosaceus* – розовый) – мультифакторное заболевание, являющееся разновидностью воспалительного дерматоза с преимущественным поражением кожи лица [Barbara M. Rainer, 2017]. Ринофима (греч. *Rhinos* – нос, *Phyma* – опухоль) – опухолевидное, доброкачественное образование кожи носа, которое характеризуется прогрессирующей гиперплазией сальных желез и соединительной ткани, а также сопровождается хроническим воспалением, инициирующим стойкое расширение кровеносных сосудов [Потекаев Н.Н., 2000; Akhdari N. et al., 2009; Schweinzer K., 2017].

Отмечается, что наиболее высокий рост заболеваемости розацеа и его осложнений, одно из которых ринофима, фиксируется среди индоевропейских народностей [Wollina U. et al., 2009]. Согласно некоторым данным, самая высокая степень заболеваемости розацеа и его осложнений наблюдается в США и некоторых странах Европы. В Эстонии у более чем 22% из 348 случайно отобранных пациентов присутствовал один или более признак данного заболевания, тогда как в США количество больных, в том числе с осложнениями в виде ринофимы, достигает 16 млн человек [Schaefer I. et al., 2008; Two A. M. et al., 2014].

В Российской Федерации на розацеа и осложнения (ринофима) приходится более 5% всех дерматологических заболеваний. В период с 2014 по 2016 гг. заболеваемость розацеа в г. Москва у детей составляла от 430 случаев (2014) до 441 (2016). У взрослого населения выявляемость составила в 2014 г. 5396 случаев, а в 2016 г. - 6144 случая с последующей тенденцией к увеличению. При этом, впервые установленный диагноз ринофима в 2014 г.

имели 145 пациентов, а в 2016 году диагноз был установлен 201 больному [Карпова А.В. и др., 2018].

Ринофима способна достаточно сильно изменять и уродовать внешний вид пациента. Косметологический, обезображивающий дефект наружного носа оказывает влияние на психику, вызывая эмоциональную неустойчивость наряду с подавлением поведенческого реагирования, что формирует у больного так называемую «вегетативную маску лица». Это способствует самоизоляции, что в свою очередь приводит к социальному изгнанию, лишению уверенности в себе и нарушению межличностных связей, а в крайних случаях провоцирует суицидальные мысли. Иногда разрастание кожи в области носа достигает таких размеров, что приводит к затруднению дыхания и качественному приему пищи. Причиной такой запущенности заболевания выступает страх перед оперативным лечением и боязнь послеоперационных осложнений, что еще сильнее усугубляет психологическое состояние пациента [Hofmann M. A., 2016].

Единственным высокоэффективным лечением ринофимы остается хирургический метод. Однако основные принципы современного хирургического лечения далеко не совершенны и имеют ряд побочных эффектов и осложнений. Применяются различные способы иссечения пораженных участков кожи носа, но их недостатком является наружное воздействие на измененные ринофимой ткани, при этом внутренние ринофиматозные узлы не затрагиваются, приводя к развитию рецидива. Кроме того, эти методы могут привести к развитию грубого рубцевания наружных тканей носа. Пластика лоскутами расщепленной или полной толщины кожи производится очень редко, т.к. эффект после таких операций крайне не выражен [Неробеев А.И. и др., 1997].

Современные приоритеты в лечении ринофимы отдаются таким методикам хирургического лечения, при которых возможна самопроизвольная реэпителизация раневой поверхности, что, безусловно, демонстрирует оптимальный косметический результат. Помимо этого, открытая раневая

поверхность подвержена воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, что осложняет течение раневого процесса. Тем самым это негативно отражается на результатах лечения, но, к сожалению, данной проблеме уделяется очень мало внимания [Abushaala A. et al., 2019].

Одним из перспективных хирургических методов лечения ринофимы является применение холодной плазмы – коблации. Малая толщина плазменного слоя дает возможность точно дозировать воздействие и тщательно рассчитывать объем рассекаемой или удаляемой ткани, т.е. вмешательство происходит без термического повреждения окружающих тканей. Данный метод активно применяется за рубежом для эффективной регенерации слизистой оболочки носа [Won H.R. et al., 2018]. Необходимо также отметить, что в 1997 году был впервые обнаружен выраженный биостимулирующий эффект экзогенного оксида азота (NO), который проявлялся в ускорении заживления ран и трофических язв [Landis B. N. et al., 2009].

В настоящее время воздушно-плазменная терапия газообразным NO (NO-терапия) широко используется в онкологии, реконструктивно-пластической хирургии, военно-полевой хирургии, травматологии, стоматологии и офтальмологии [Решетов И.В. и др., 2000; Efron D.T. et al., 2000; Forte M. et al., 2016; Witek J, et al., 2020; Duan Y. et al., 2019; Vong L.V. et al., 2020]. В оториноларингологии газообразный NO с высокой эффективностью применяется при таких заболеваниях как наружный отит, гнойный мезотимпанит, а также используется для активации процессов регенерации и профилактики осложнений при реконструктивных операциях на гортани и трахее [Богомильский М.Р. и др., 2001].

Таким образом, применение NO-терапии в составе комплексного лечения ринофимы после оперативного вмешательства методом коблации с большой вероятностью позволит повысить уровень микроциркуляции в послеоперационной области и избежать бактериальных осложнений. Это приведет к усилению регенеративных процессов, позволит повысить эффективность хирургического вмешательства и достичь более стабильных

анатомических и косметических результатов, а также сократит сроки пребывания в стационаре и снизит частоту возникновения рецидивов. Тем самым это должно улучшить качество жизни данной категории больных, что является одной из главных целей данной терапии.

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ринофимой за счет применения NO-терапии в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить состояние микроциркуляции на поверхности послеоперационной раны при воздействии NO-содержащего газового потока.
2. Изучить влияние экзогенного NO на скорость регенерации после хирургического вмешательства у пациентов с ринофимой.
3. Разработать методику применения экзогенного NO после хирургического вмешательства у пациентов с ринофимой для улучшения заживления раны.
4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с ринофимой, получавших NO-терапию в послеоперационном периоде.

Научная новизна

1. Впервые проведено изучение возможности применения NO-терапии в послеоперационном ведении больных с ринофимой.
2. Впервые изучено состояние микроциркуляции на открытой послеоперационной раневой поверхности с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии.
3. Разработана методика NO-терапии в лечении больных с ринофимой и изучена ее эффективность.
4. Получен патент на изобретение «Способ комплексного лечения ринофимы» (№2727695 от 13 февраля 2020г.)

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты могут быть использованы для:

- обеспечения более быстрого заживления послеоперационного поля у больных ринофимой в послеоперационном периоде, что позволит сократить дни пребывания в стационаре, снизить вероятность развития осложнений после хирургического лечения и повысить эффективность проведенной терапии.

- целесообразного контроля воспалительно-регенераторного процесса, в том числе, состояния микроциркуляции в послеоперационной области у этого контингента больных, что позволит эффективно оценить ближайшие и отдаленные результаты.

- контроля регенерации тканей после операции на основании данных лазерной доплеровской флуометрии.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отоларингологического отделения ГБУЗ МО «МНИКИ им. М. Ф. Владимирского», а также в учебный процесс кафедры отоларингологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделения оториноларингологии ГБУЗ МО ГКБ №1 и отделения оториноларингологии МОБ им. проф. Розанова В.Н., что подтверждается соответствующими актами.

Основные положения и результаты работы доложены

Основные положения и результаты работы докладывались и обсуждались на заседаниях Московского областного общества отоларингологов, Московского научно-практического общества отоларингологов с докладом: «Комплексный подход в лечении ринофимы» (2017-2019 гг.), на VII междисциплинарном конгрессе «Заболевания органов головы и шеи» на тему: «Послеоперационное ведение больных с ринофимой» (г. Москва, 2019), на междисциплинарном конгрессе «Заболевания органов головы и шеи», секция

«Молодые ученые» на тему: «Применение NO-терапии в комплексном лечении ринофимы» (г.Москва, 2019). Российский форум с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» на тему: «Применение NO-терапии в комплексном лечении ринофимы» (г. Москва, 2020 г.). «Междисциплинарный подход в оториноларингологии» на тему: «Роль NO – терапии в послеоперационном ведении пациентов с ринофимой» (г. Самарканд 2020 г.). На ежегодной научно-практической конференции оториноларингологов ЦФО «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» на тему: «Метод комплексного лечения ринофимы» (г. Москва, 2022 г.).

Апробация работы

Диссертация выполнена на базе отделения отоларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 22 от 16.09.2021г. Апробация диссертации проведена на хирургической секции Ученого Совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 16.09.2021г.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 - в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, получен патент на изобретение в соавторстве: «Способ комплексного лечения ринофимы» №2727695, (Магомедов М.У., Егоров В.И., Мустафаев Д.М.) зарегистрирован 13 февраля 2020г.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в процессе обследования, хирургического лечения, сборе данных 50 пациентов, в организации и проведении работы на всех этапах исследования: формирование базы пациентов в соответствии с протоколом исследования, целей и задач исследования, анализ и интерпретация полученных данных, а также подготовка материалов к публикации по диссертационной теме. Полученные данные проанализированы автором с помощью современных статистических методов.

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность результатов работы основана на подробном обзоре и анализе литературы, посвященной выбранной теме диссертации, достаточном объеме выборки (50 пациентов), четком соблюдении методик исследования и тщательной обработке полученных результатов при помощи современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение экзогенного оксида азота у пациентов с ринофимой после хирургического удаления улучшает микроциркуляцию в послеоперационной ране;
2. Применение экзогенного оксида азота у пациентов с ринофимой ускоряет регенерацию тканей в послеоперационной ране;
3. Применение экзогенного оксида азота у пациентов с ринофимой сокращает сроки эпидермизации раны;
4. Применение экзогенного оксида азота у пациентов с ринофимой улучшает косметический результат операции в отдаленном послеоперационном периоде.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, содержащих обзор литературы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащего 101 отечественных и 83 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 33 рисунками, имеет 2 приложения.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общие сведения о ринофиме

Лицо человека является «визитной карточкой», оно формирует его облик, передает и выражает эмоциональное состояние. Несомненно, одной из главных опознавательных частей лица, которая в большей мере определяет физиономический и индивидуальный образ человека, является пирамида носа [Бабияк В.И., 2009; Короткова Н.Л. и др., 2012]. Ринофима (от греч. *rhinos* – нос и *rhima* – нарост) – воспалительное хроническое заболевание кожи носа, которое характеризуется неконтролируемым разрастанием всех ее элементов и обезображиванием лица. Согласно некоторым данным ринофима достигает своего пика в возрастном диапазоне от 40-50 лет. Причем в случае с розацеа, чаще страдают женщины - более 59% случаев, а третья стадия (ринофима), обусловленная гиперплазией сальных желез наряду с соединительной тканью, в большинстве случаев наблюдается у мужчин [Адаскевич В.П., 2005].

Ринофима – как заболевание с образованием воспалительных узлов в области наружного носа было известно еще Гиппократу в V в. до н.э. Впервые в научный обиход термин «ринофима» был введен в 1881 году австрийским врачом в области дерматологии Фердинандом Геброй [Wiener D. R. et al., 1987; Мустафаев Д.М., 2008]. В разных странах данная патология имеет синонимы: нос пьяницы, винный, шишковидный, виски, рома, крюка, картофеля, слона, медный, луковичный [Курдина М. И. и др., 1998; Потеев Н. Н., 2000; Sadick H. et al., 2008]. Первая операция по удалению ринофимы была проведена в 1629 году Даниэлом Сеннертом [Kilty S. et al., 2008]. Тангенциальная эксцизия была описана в 1864 году Стромейером [Sadick H. et al., 2008]. Согласно некоторым сведениям первая операция по декортикации была проведена в 1875 году доктором Олиером, а с 1920 года вошла в моду декортикация с последующим покрытием дефекта лоскутом кожи полной толщины [Сынебогов С. В., 1998].

Различают 4 формы ринофимы: железистая (гландулярная), фиброзная, фиброзно-ангиоматозная и актиническая [Мануйлов Е.Н., 1984; Vonnar E. et al.,

1993; Курдина М.И., 2004]. Диагноз «Ринофима» ставится на основании визуального осмотра, код МКБ L71.1 (МКБ-10) [Рыжова Е.И., 1976; Tenna S. et al., 2009]. Одной общепринятой классификации ринофимы не существует, но большинство ученых используют разделение данного заболевания на основе морфологической структуры, что включает 4 формы: железистую (гландулярную), фиброзную, фиброзно-ангиоматозную, актиническую [Мануйлов Е.Н., 1984; Vonnar E. et al., 1993; Шатохина С.Н. и др., 1999; Vogetti P. et al., 2002; Kyriakis K.P. et al., 2005; Spoenclin J. et al., 2012]. Обычно у пациентов имеется комбинация различных форм с преобладанием одной из них.

1. Железистая (гландулярная) форма ринофимы представляет собой гроздьевидные или бугристые мягкие образования, имеющие синюшно-красную окраску с блестящей поверхностью. При этом определяется большое количество сальных желез и расширенных сосудов, а при надавливании выделяется кожное сало.

2. Для фиброзной формы характерна гладкая поверхность кожи носа с гипертрофией тканей, а также отмечается значительное уплотнение кожи в пораженных участках.

3. Фиброзно-ангиоматозная форма ринофимы определяется по различной интенсивности окраса кожи носа в очагах измененной ткани (от медно-красного до багряно-красного цвета). При этом нос значительно увеличивается в размерах, а на его поверхности четко визуализируются крупные эктазированные вены.

4. Актиническая форма характеризуется умеренным и равномерным увеличением носа с узловатыми выступающими скоплениями эластичной ткани. В очаге поражения нарастает буровато-синюшная окраска кожи.

1.1. Розацеа – ключевое звено в патогенезе развития ринофимы

Розацеа (лат. *rosaceus* – розовый, сделанный из роз) – мультифакторное заболевание, относящееся к распространенным воспалительным дерматозам с преимущественным поражением кожи лица [Jansen T. et al., 1997; Barbara M. Rainer, 2017]. Название патологии берет свое начало в средневековой схоластике, так в своей книге «Часослов» Монахов С.А. отмечает, что согласно описанию жития пресвятой Девы Марии, после открытия ее гроба в нем было обнаружено вместо тела букет алых роз и, в этой связи считается, что Богородица является покровительницей больных розацеа [Монахов С.А., 2008]. Розацеа имеет наибольший удельный вес в пределах около 37% в составе акнеподобных дерматозов, но начиная с 2005 г. прослеживается четкая тенденция к снижению данного показателя [Юцковская Я.А. и др., 2010; Reinholz M. et al., 2013; Rainer B. M. et al., 2015; Hofmann M. A. et al., 2016].

Современные исследования подтверждают более высокую распространенность розацеа (в том числе и ринофимой) среди лиц со светлым типом кожи, а именно I и II фототипы по Фитцпатрику, тогда как низкая распространенность наблюдается среди пациентов африканского и азиатского происхождения [Abram K. et al., 2010; Steinhoff M. et al., 2011; Dlova N.C. et al., 2017]. В исследовании проведенном Halder R. M. и соавт. было наглядно продемонстрировано, что лишь в 4-5% случаев больные розацеа имеют латиноамериканское, азиатское, или африканское происхождение [Halder R.M. et al., 2003; Khaled A. et al., 2010]. В США было проведено национальное исследование в области амбулаторной медицинской помощи в период с 1993 по 2010 гг. по расовому распределению пациентов с розацеа и ее осложнениями. Было выявлено, что примерно 2% больных розацеа являлись представителями негроидной расы, 2,3% - выходцами из Азии и островов Тихого океана, а около 4% - латиноамериканцами [Kyriakis K. P. et al., 2005; Alexis A.F. et al., 2019].

Розацеа в своей конечной стадии приводит к неизбежному прогрессированию гиперплазии соединительной ткани и сальных желез, формируя инфильтративно-продуктивный вариант, а именно ринофиму. Достаточно редко наблюдаются фимы других локализаций: метафима (область лба), блефарофима (область век), гнатофима (область подбородка), отофима (ушные раковины), зигофима (область щек) [Lacz N. et al., 2004; Kroshinsky D. et al., 2006; Tan J. et al., 2013; Tuzum Y. et al., 2014; Schweinzer K. et al., 2017].

1.2. История возникновения заболевания и эпидемиология

Несомненным шедевром художника эпохи Возрождения Доменико Гирландайо является картина «Портрет старика с внуком», она выставлена в Лувре в Париже и была приобретена музеем в 1880 году. В центре композиции картины находится безусловный акцент – изуродованный ринофимой нос старика [Извин А.И., 1999; Sadick H. et al., 2008; Clarós P. et al., 2018]. Этот объект притягивает взгляд, несмотря на то что вокруг передано множество эмоциональных оттенков. Более наглядного исторического описания ринофимы сложно себе представить, тем более что старик на портрете является реальным человеком [Cadogan J. K., 2000; Lazzeri D. et al., 2011].

Патологические образования воспалительных узлов в области наружного носа были известны еще Гиппократу в V в. до н.э. Ринофима, как инфильтративно-продуктивная стадия розацеа впервые была описана в XIV веке врачом Гай де Шаляком, а благодаря трудам дерматолога Томаса Байтмана в 1812 г. миру стало известно заболевание розацеа. По праву первооткрывателем ринофимы, описавшим и осветившим данную патологию в медицине в 1881 году, принято считать Фердинандо Гебру [Wiener D. R. et al., 1987; Мустафаев Д.М., 2008]. Также и другие авторы описывали ринофиму, обозначая ее иными понятиями: слоновостью носа, гипертрофией носа, малиновым, медным, винным, луковичным, картофельный носом, и пр. [Мануйлов Е.Н., 1984; Свистушкин В.М., 2011; Курдина М. И. и др., 1998;

Потекаев Н. Н., 2000; Raguse J.D. et al., 2004; Sadick H. et al., 2008Clarós P. et al., 2017].

Первая операция по удалению ринофимы была проведена в 1629 году Даниэлом Сеннертом [Kilty S. et al., 2008]. В 1851 году Лангенбек применил декортикацию ринофиматозной ткани, которая включала удаление всей толщи тканей до хрящей носа, а заживление происходило вторичным натяжением. Тангенциальная эксцизия была описана в 1864 году Стромейером, им была выполнена послойная декортикация, но при этом был сохранен ростковый слой салльных желез с целью повторной эпителизации. Первые же попытки хирургической резекции ринофимы в XVIII веке были осуществлены Садиком и его коллегами [Sadick H. et al., 2008]. В 1912 году Вуд попытался пересадить кожу с целью лечения ринофимы, однако результаты оказались неудовлетворительными. Начиная с 1920 года, вошла в моду декортикация с последующим покрытием дефекта лоскутом кожи полной толщины [Сынебогов С. В., 1998].

Среди индоевропейских народностей отмечается наиболее высокий рост заболеваемости розацеа и ее осложнений, в том числе ринофима [Wollina U. et al., 2009; Журавлев А.С. и др., 2012]. Самая высокая степень заболеваемости розацеа и осложнений приходится на США и некоторые страны Европы [Schaefer I. et al., 2008]. Пальму первенства по заболеваемости розацеа и ее осложнений занимает США, где количество больных по состоянию на 2014 г. достигает более 15,9 млн человек [Two A. M. et al., 2014; Liu A, et al., 2019; Chauhan R. et al., 2020]. Более 5% всех дерматологических заболеваний в России приходится на розацеа и его инфильтративно-продуктивный вариант. В крупном исследовании Карповой А.В. и соавт. проведен анализ за период с 2014 по 2016 гг. по заболеваемости розацеа и ринофимой среди детей и взрослых по г. Москва. Было выявлено, что диагноз ринофима в 2014 г. впервые был установлен 145 пациентам, а в 2016 году данным заболеванием страдали уже 201 пациент. Помимо этого, тенденция к росту будет значительно

увеличиваться, что напрямую связано со степенью урбанизации г. Москвы [Карпова А.В. и др., 2018].

1.3. Этиопатогенез ринофимы

Этиология заболевания ринофима остается до конца не выясненной. Согласно мнению одних ученых, данное патологическое состояние является следствием кожного заболевания демодекоза, инициатором которого выступает микроскопический клещ *Demodex folliculorum*, тогда как по мнению других исследователей, ринофима конечная стадия красных угрей (розацеа), и каждый из этих предположений является научно обоснованным [Roihu T. et al., 1998; Wollina U. et al., 2009].

Предикторами в развитии ринофимы способны выступать: иммунодефицитные, а также, приводящие к ослаблению иммунитета состояния, заболевания желудочно-кишечного тракта, различные эндокринные патологии, в том числе нарушения гормонального фона, ранее проведенные курсы химиотерапии [Мануйлов Е.Н., 1984; Свистушкин В.М. и др., 2011]. К иным триггерным факторам в развитии ринофимы относятся нарушения нейроэндокринной регуляции (вегетососудистая дистония), которые приводят к ангионеврозам с недостаточностью кровообращения и обусловлены рефлекторным спазмом артериол, а также снижением тонуса венул [Курдина М.И., 2004].

В середине прошлого века в медицинском сообществе было распространено мнение, что ринофима возникает как следствие злоупотребления алкоголем, это стало причиной социальной стигматизации патологии на несколько десятков лет [Rolleston J.D. A., 1933; 3. Powell F.C., 2005]. Были проведены ряд исследований, которые подтвердили, что алкоголь не может быть предиктором ринофимы, однако он способен усугублять течение розацеа [Цветкова Г.М. и др., 2003; Gladis B., 2003; Spöndlin J., 2013]. В отношении патофизиологической картины розацеа и осложнений выделяют несколько ключевых звеньев: реализация врожденного иммунитета, устойчивое

нарушение кожного барьера, патология сосудов кожи лица и пр. [Flint I. D. et al., 1994; Обгольц И.А. и др., 2010; Самоделкина К.А. и др. 2012].

Нейрогенное воспаление при розацеа и ее инфильтративно-продуктивной стадии провоцируется провоспалительными факторами (адренергические рецепторы, метаболиты триптофана, протеазы, и пр.) которые играют значительную роль в нарушении сосудистой регуляции [Steinhoff M. et al., 2011]. Особое значение в патогенезе всех форм ринофимы отводится нарушению регуляции кровотока по лицевой вене (v. facialis). Перераспределение, замедление кровотока и венозный стаз в области оттока лицевой вены практически всегда обнаруживается и при розацеа [Drummond P. D., 2012; Zouboulis C. C. et al., 2013; Олисова О. Ю. и др., 2012; Самоделкина К.А. и др. 2012]. Была обнаружена взаимосвязь развития розацеа и ринофимы с нарушения барьерной функции кожи. Причинами данного состояния выступают увеличение трансэпидермальной потери влаги, генетическая предрасположенность, воздействие УФ-лучей, а также клещи рода *Demodex*. Примечательно, что данные нарушения ограничиваются исключительно областью кожи лица [Wollina U. et al., 2009]. В исследовании Gupta M. A. и соавт. проведенного в США в период с 1995 по 2002 гг. обнаружена прямая связь между розацеа, ринофимой и депрессией [Gupta A. K., et al., 2005].

В отношении патогенетической составляющей описываемых патологических состояний ключевая роль отводится реализации врожденного иммунитета, опосредовано инициированная активацией TLR (Toll-like receptors). За последнее десятилетие исследованы функции TLR в норме и при патологии, рецепторы, которые присутствуют на поверхности кератиноцитов, а также их экспрессия. Первым представителем класса TLR был TLR4, затем последовало открытие и других TLR у человека и млекопитающих. На сегодняшний день известно 13 TLR, 10 из которых изучено у человека [Valins W. et al., 2010; Катунина О.Р., 2011]. TLR 2 играет важнейшую роль в развитии воспалительного процесса при ринофиме и розацеа, вызывая синтез молекул калликрейна, кателицидина, активных форм кислорода, окиси азота, цитокинов

и хемокинов. Под действием указанных факторов изменяется структура сосудов, происходят дегенеративные изменения коллагена, клеточная инфильтрация и воспаление [Yamasaki K. et al., 2006; Peric M et al., 2008; Yamasaki K. et al., 2007; Давыдова А.В. и др., 2013].

Воздействие вышеперечисленных неблагоприятных факторов на TLR кожи соматически здоровых людей приводит к контролируемому увеличению уровня веществ с антимикробной активностью и цитокинов, к которым относится и кателицидин [Хайрутдинов В.Р., 2014]. В исследованиях Yamasaki K. и Gallo R. было показано, что в коже больных ринофимой (розацеа) некоторые типы кателицидина обнаруживаются в большом количестве, причем их молекулярная масса значительно превышает нормальное значение веса кателицидинов [Yamasaki K. et al., 2011]. В связи с этим в изучении патогенеза как розацеа, так и ринофимы современной тенденцией является исследование роли Toll-подобных рецепторов [Yamasaki K. et al., 2011; Reinholz M. et al., 2012].

2. Пути совершенствования методов лечения ринофимы

Выбор тактики лечения при ринофиме было и остается весьма сложной задачей. Если на ранних стадиях розацеа предметом выбора являются консервативные методы воздействия на очаг поражения [Chauhan N. et al., 2013], то в случае лечения ринофимы речь идет исключительно о хирургическом методе с целью восстановления носового дыхания, коррекции формы наружного носа и устранения физического уродства [Wiener D.R., 1987]. Имеются различные хирургические способы удаления разрастаний кожи носа при ринофиме: скальпирование, декортикация с последующим наложением кожи на всю толщину, тангенциальная экзиция, радиоволновая резекция ринофимы, контактная лазерная техника удаления ринофимы, метод электродеструкции и пр.

Для реализации данных способов используются: скальпель, бритва, ножницы, лазер, гальванокаутер и радиоволновой хирургический инструмент. [Лихачев А.Г., 1998, Aferson M. et al., 2002; Langton J. et al., 2006; Мустафаев Д.М. и др., 2011]. Все перечисленные способы хирургического лечения ринофимы максимально направлены на полное удаление патологических очагов заболевания. Пациенты с ринофимой вынуждены переносить частые и болезненные перевязки [Огородников Д.С., 2008; Мустафаев Д.М и др., 2010]. Следует также отметить, что на месте удаленных участков ринофимы вновь сформированный кожный покров значительно отличается и приобретает, как правило, ярко-розовую окраску, что акцентирует на себе внимание окружающих, вызывает отвращение и воспринимается весьма негативно [Святенко Т.В. и др., 2009; Akhdari N. et al. 2009].

В современной медицине в отношении способов хирургического лечения ринофимы приоритеты отдаются методам, при которых остается возможным самопроизвольная реэпителизация раневой поверхности, так как это приводит к оптимальному косметическому результату и способствует социальной адаптации данной категории больных. Известным остается факт, что любая открытая значительная раневая поверхность в большей мере подвержена неблагоприятным факторам окружающей среды и является «входными воротами» для большинства инфекций [Crawford G.H. et al., 2004].

К основным современным принципам хирургической тактики лечения ринофимы относятся:

- клиновидное иссечение разрастаний кожи носа с последующим наложением швов;
- подкожное иссечение пораженных тканей в области наружного носа;
- удаление элементов гипертрофированной кожи и разрастаний соединительной ткани, не доходя до хрящей носа (послойная декортикация);

- резекция на всю толщу кожи пораженной области вплоть до хрящевого остова с последующей пластикой образовавшегося дефекта кожным лоскутом (глубокая декортикация);
- метод электродеструкции с использованием аппарата «Фотек-80», «Фотек ЕА140» и др.

Гемостаз во время операции производится с помощью диатермокоагуляции (приводит к глубокому поражению окружающей ткани), а также с помощью компрессии, прижатия или перевязки поврежденных сосудов. В случае если операция осуществляется без последующей пластики дефекта, то раневую поверхность принято закрывать маевой повязкой, а поверх нее накладывать давящую повязку. На 4-6-й день обычно производится первая перевязка после оперативного лечения (меняется только поверхностный слой). Через 3-4 недели после операции происходит эпителизация раны, а полная эпидермизация наблюдается в диапазоне от 4 до 6 месяцев [Алибеков И.М. и др., 2012]. Несмотря на то, что перечисленные выше методы являются современными с осуществлением последующей пластики образовавшегося дефекта, имеется ряд недостатков:

1. во время проведения операции хирург вынужден сталкиваться с обильным кровотечением;
2. образуются грубые послеоперационные рубцы, привлекающие к себе внимание окружающих, что сохраняет у пациента отсутствие уверенности в себе;
3. довольно часто наблюдаются рецидивы в послеоперационном периоде.

На сегодня лишь в единичных случаях при хирургической коррекции ринофимы проводится пластика лоскутами расщепленной кожи. При выполнении такого рода операции косметический эффект является незначительным и малозаметным [Сынебогов С.В., 1998]. К основным

применяемым способам хирургического формирования контура наружного носа относятся следующие варианты: при помощи скальпеля, с использованием эксцизии лазером, с применением криохирургии, деструкция ультразвуком, дермабзия, с помощью электрокоагуляции, радиоволновая хирургия и др.

Скальпирование. Самым ранним методом хирургического лечения ринофимы является скальпирование. Данный способ представляет собой хирургическое иссечение скальпелем ринофимы в пределах здоровых тканей. После проведенной операции накладывается асептическая повязка на раневую поверхность без закрытия дефекта. В области проведения оперативного лечения образуется глубокий, деформирующий нос струп [Гюсан А.О., 1990; Миринова Л.Г., 2000].

Декортикация с последующим наложением кожи на всю толщину. К одним из распространенных методов лечения ринофимы, в том числе ринофимы гигантских размеров, является применение глубокой декортикации вплоть до хрящевого остова всей толщи кожи, вовлеченной в патологический процесс [Belousov A.E., 2010; Решетов И.В. и др., 2019]. К выраженным недостаткам данного вида хирургической помощи относится частое развитие венозной декомпрессии лоскута в раннем послеоперационном периоде с образованием обширных краевых некрозов лоскута, что неизбежно приводит к необходимости проведения повторных корригирующих операций [Verbo E.V. et al., 2006; Korotkova N. et al., 2015].

Радиоволновое удаление ринофимы. Существует большое разнообразие режущих инструментов, используемых в лечении ринофимы. Однако, при помощи радиоволновой хирургии 3,8-4,0 МГц выполняются операции без опасения некроза мягких тканей, нагноения и с минимальным кровотечением. Метод радиоволновой хирургии был изобретен в США в 1978 г. фирмой Ellman International. Являясь современным направлением электрохирургии, радиоволновой метод значительно сокращает время операции [Гунько В.И. и др., 2008]. Методика выполнения радиоволнового удаления ринофимы происходит в режиме работы прибора «разрез/коагуляция» и

представляет собой послойную декортикацию. Одним из выраженных недостатков метода является невозможность контролировать все слои удаляемой ткани, в результате чего может происходить обугливание и значительное термальное повреждение в области операционного поля, что негативно отражается на послеоперационном ведении таких больных [Киселев А.С. и др., 2006; Гунько В.И. и др., 2008].

Тангенциальная экзцизия. Данная методика оперативного лечения показана при большой и гигантской ринофиме [Козлов В.С. и др., 2013]. Недостатком описанной техники выступает частое неравномерное заживление с образованием бугристых рубцовых тканей в области наружного носа с присоединением инфекции в раннем послеоперационном периоде, что способно провоцировать отторжение лоскута кожи, также не исключены рецидивы ринофимы [Лихачев А.Г., 1981; Akhdari N. et al., 2009].

Контактная лазерная техника резекции ринофимы. Метод представляет собой иссечение (подкожное) измененной ткани носа при помощи высокоинтенсивного лазерного излучения [Gladis V., 2003]. Выраженным недостатком такой хирургической тактики также является то, что при помощи контактной лазерной техники иссекаются как измененные участки, так и здоровые фрагменты кожи, хрящевой и соединительной ткани. Такое травматическое воздействие вызывает воспаление и формирует грубые рубцы. При контакте с лазером в области наружного носа происходит кровотечение и дополнительная травматизация [Плужников М. С. И др., 2008].

Метод электродеструкции и использованием аппарата «Фотек-80». Известным является способ лечения инфильтративно-продуктивной формы розацеа, который включает в себя иссечение измененных участков пораженной ткани под местной инфильтрационной анестезией с помощью аппарата электродеструкции «Фотек-80». Очевидным недостатком способа является поверхностное воздействие на патологически измененные ткани, практически не затрагиваются внутренние ринофиматозные узлы, это способствует

рецидивированию заболевания. Также частым последствием данного метода является грубое рубцевание кожи носа [Алибеков И.М. и др., 2012].

Метод электродеструкции аппаратом «Фотек EA140». Данная оперативная тактика лечения ринофимы является одной из наиболее распространенных. Недостатком данного способа является тот факт, что воздействие петлевого электрода на ткани опухоли является слишком поверхностным, это препятствует радикальному удалению патологического очага инициированного ринофимой. Тем самым это неизбежно приводит к раннему развитию рецидива и обусловлено тем, что под кожей носа продолжается рост ринофиматозных узлов [Эзрохин В.М., 2015].

Безусловно, оптимизация хирургического лечения ринофимы остается актуальной задачей. Для выработки наиболее щадящей методики оперативного вмешательства требуется как научно обоснованный, так и практический подход. Методика щадящей операции с наиболее выраженным косметическим эффектом должна быть проста в использовании и легковыполнима даже рядовому хирургу. Все вышеописанные методы в той или иной степени имеют ряд недостатков. Поэтому поиск и внедрение универсального хирургического метода лечения и послеоперационного ведения больных ринофимой является важной задачей в клинической оториноларингологии.

3. Методы лечения ринофимы

В арсенале современной оториноларингологии имеются новейшие методы лечения ринофимы. Основными и часто применимыми из них являются: радиоволновое удаление ринофимы хирургическим прибором «Сургитрон», эксцизия лазером, ультразвуковой метод резекции ринофимы, удаление ринофимы с использованием холодной плазмы и др.

Радиоволновая хирургия. Представляет собой эффективное и современное направление электрохирургии, являясь универсальной технологией для практикующих врачей. Метод радиоволновой хирургии

разработан в 1978 году в США и в мировой хирургической практике получил широкое распространение. Радиохирургический метод как таковой является бесконтактным способ сечения и коагуляции мягких тканей [Гуныко В. И. и др., 2009; Алибеков И.М. и др., 2011] в применении радиоволнового аппарата «Сургитрон»: произведение атравматического разреза, наличие минимальной кровопотери во время хирургического вмешательства, в момент операции отсутствует глубокий некроз подлежащих тканей и некротическое поражение в послеоперационном периоде отсутствует, раневая поверхность имеет вид истонченной пленки, в послеоперационном периоде наблюдается незначительный отек, ускорение процесса заживления происходит быстрее в сравнении с другими более ранними способами лечения ринофимы, косметический эффект более выражен [Гуныко В. И. и др., 2009].

Эксцизия лазером. Диссекцию деформированных тканей при ринофиме довольно часто проводят при помощи следующих видов лазеров, которые осуществляют излучение в инфракрасном диапазоне: лазер углекислотный (CO₂), лазер эрбиевый (ER: YAG), неодимовый лазер (ND: YAG). Перечисленные инфракрасные лазеры способны обеспечивать целенаправленное и эффективное тепловое действие на очаги поражения ринофимой, что гарантирует оптимальную реэпителизацию ткани [Campolmi P. et al., 2012; Campolmi P. et al., 2012]. Лазер оказывает влияние непосредственно на эпидермальный слой, это происходит за счет обновления и отшелушивания данного слоя. При этом на дермальный слой лазер воздействует за счет стимуляции микроциркуляции и улучшения обменных процессов, приводя к ремоделированию дермы [Гуныко В. И. и др., 2009; Уракова Д.С. и др., 2016; Калашникова Н.Г. и др., 2016; Раханская Е.М. 2016].

3.1. Технология холодноплазменной хирургии

Начиная с конца XX века на мировом рынке появились медицинские аппараты, формирующие холодную плазму с температурой от 45 до 65°C в

физиологическом растворе. Данные аппараты выступали как альтернатива высокотемпературным плазменным устройствам. Еще с 1970-х годов стало известно об использовании плазменного хирургического оборудования, что позволяло осуществлять хирургическое вмешательство посредством влияния на биологическую ткань оперируемого поля потоком высокотемпературной плазмы, которая генерировалась небольшими плазмотронами с диаметром струи примерно 1 мм, а длиной от 3 до 20 мм [Алейник А.Н., 2011; Жуликов А.Л. и др., 2008; Zhumantaeva N.A. et al., 2015]. На смену «горячей плазме» пришла новая эпоха, началом отчета которой принято считать 1980 год, когда два американских ученых Phil Eggers и Hira Thapliyal разработали метод радиочастотной холодно-плазменной хирургии. В его основе было использование многоконтактных электродов, которые были способны в электропроводящих промежуточных растворах электролитов, по типу NaCl или KCl, создавать так называемую «холодную» плазму с рабочей температурой от 45 до 65°C [Zhumantaeva N.A. et al., 2015].

В настоящее время именно «холодная» плазма (кобляция, от англ. coblation «холодное разрушение») является одним из наиболее перспективных методов лечения ринофимы по мнению как отечественных, так и зарубежных передовых специалистов. [Зенгер В. Г. и др., 2008; Пелищенко Т.Г., и др., 2008; Netherington H.E. 2009; Langton J., et al., 2006; Carney A.S. et al. 2008]. Впервые в медицинской практике метод «холодной» плазмы был использован в 1995 году, когда американской компанией ArthroCare был выпущен первый базовый блок Controller 2000 и разработано целое семейство электродов, с целью применения в таких клинических направлениях медицины как: травматология, оториноларингология и спинальная хирургия [Филиппов Ю.А., 2016].

Аппарат электрохирургический типа Coblator II представляет собой биполярный холодно-плазменный прибор, который позволяет осуществлять широкий спектр оториноларингологических операций при температуре в диапазоне примерно 50-55°C [Woloszko J. et al., 2003]. В области ЛОР-хирургии аппарат электрохирургический Coblator II используется для удаления

патологической ткани, а также для соединения и прижигания тканей [Жумантаева Н.А. и др., 2014]. Однако существуют и другие хирургические холодно-плазменные аппараты. Например, Quantum 2 System представляет собой радиочастотное устройство нового поколения и является новейшей разработкой передовых инженеров компании ArthroCare Sports Medicine и заметным результатом пятнадцатилетнего опыта применения «холодной» плазмы (коблации) [Жумантаева Н.А. и др., 2011; Жумантаева Н.А. и др., 2012; Stalder K.R. et al., 2013].

В основе коблации лежит способность электрического тока образовывать плазму в растворе электролита (при достаточной напряженности электромагнитного поля). Действие на оперируемые ткани производится непосредственно плазмой, которая способна приводить к разрушению патологического очага, как бы вызывая испарение. Плазма имеет относительно невысокую температуру в диапазоне 50-55°C, а незначительная толщина плазменного слоя позволяет с ювелирной точностью производить хирургические манипуляции, точно рассчитывать объем рассекаемой или резецируемой ткани, и само по себе оперативное вмешательство происходит без термического повреждения близлежащей ткани [Hasan H. et al., 2007].

Такое влияние «холодной» плазмы вызывает денатурацию белка, и этого вполне достаточно для деструкции патологически измененной ткани носа. В ткани под действием плазмы происходит стойкий процесс диссоциации межмолекулярных связей, в результате этого распада образуется углекислый газ, азотсодержащие низкомолекулярные продукты и вода. Именно образующийся ионизированный слой способен приводить к разъединению молекулярных связей. В иных вариантах выполнения данная операция по поводу резекции ринофимы становится причиной значительной кровопотери и выраженной болезненности. Следует отметить, что именно метод коблации позволяет хирургу работать в условиях абсолютно сухого операционного поля, т.к. рассечение и коагуляция осуществляется одновременно [Потекаев Н. Н., 2008; Мустафаев Д.М., 2008; Timms M. S. et al., 2007].

Техника операции методом коблации зависит напрямую от формы и размера ринофимы. Например, при железистой форме, где имеет место значительное разрастание соединительнотканых элементов, используется электрод «EVac 70 Xtra IC» от аппарата Coblator II Surgery System в режиме работы прибора «коблация». Важным элементом является сохранение интактной кожи на внутренней поверхности ноздрей, что позволяет избежать деформации, рубцевания, и стеноза наружных носовых ходов [Мустафаев Д.М., 2008].

При фиброзно-ангиэктатической разновидности ринофимы гипертрофические массы требуется удалять на достаточную глубину, чтобы подлежащие ткани не содержали выстилки желёз. Эта тактика препятствует повторному (спонтанному) разрастанию эпидермиса у данной категории больных. При выполнении резекции ринофимы методом коблации не следует производить декортикацию у нижнего полюса патологического поражения, а также в области крыльев носа и ноздрей, т.к. формирующийся рубец в послеоперационном периоде способен вызвать стеноз наружного отдела носовых ходов, что будет способствовать затруднению носового дыхания пациента. Все это приведет к необходимости проведения операции для коррекции сформировавшегося дефекта. Гемостаз в ходе операции осуществляется одновременно с рассечением ткани, а также при помощи прямой коагуляции с использованием режима работы прибора «коагуляция» [Мустафаев Д.М. и др., 2010].

Таким образом, в сравнении с другими хирургическими методами лечения ринофимы, применение технологии «холодной» плазмы является предметом выбора, т.к. имеет наибольшее число преимуществ, как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде.

3.2. Применение в оториноларингологии холодноплазменной хирургии

Оториноларингология представляет собой область клинической медицины, которая изучает нормальную, а также патологическую физиологию изменений уха, горла, носа, и анатомических областей, которые к ним прилежат. Разработка рекомендаций по профилактике заболеваний этих органов, их диагностике и лечению входит в сферу оториноларингологии. В сравнении с другими клиническими направлениями медицины, заболевания ЛОР-органов встречаются чаще, что требует к себе пристального внимания из-за близости прилегания головного мозга, как жизненно важного центра. Следует отметить, что заболевания, связанные с ЛОР-органами способны давать дополнительную психологическую нагрузку, так как данные органы являются средством восприятия мира, голосового общения и дыхания. В связи с этим различные инвазивные вмешательства, наряду с проведением консервативной терапии, требуют самого грамотного применения тех или иных методов, а также необходимо умение пользоваться современным медицинским оборудованием в соответствии с клинической ситуацией [Красножен В.Н., 2016].

Сфера применения метода коблации с каждым днем расширяется. На данный момент метод «холодной плазмы» успешно применяют в оториноларингологии при лечении гипертрофии слизистой носа, папилломатоза гортани, гипертрофии основания языка, злокачественных новообразований, при коррекции храпа и пр. [Guerrero-Preston R. et al., 2014; Злобина Н.В. и др., 2016; Пальчун В.Т. и др., 2016; Kang S.U. et al., 2017]. Метод «холодной» плазмы для хирургического лечения заболеваний уха, горла, носа практически не вызывает послеоперационных осложнений, а реэпителизация происходит значительно быстрее и эффективней. Поэтому умение сочетать традиционные и инновационные методы в оториноларингологии способствует решению массы проблем. Главным в этом

случае остается обдуманное и взвешенное использование того или иного метода терапии [Пальчун В.Т., 2014].

4. Роль оксида азота (NO) в организме человека

Медицина XXI века имеет ряд отличительных особенностей в лечении больных, используя в основе научно доказанные факты, поэтому современному передовому врачу необходимы глубокие познания молекулярных механизмов функционирования организма человека [Албертс А. и др., 1994; Реутов В.П. и др., 2005; Ивашкин В.Т. и др., 2011; Campolmi P. et al., 2012; Калашникова Н.Г. и др., 2016]. Важнейшую роль в процессах жизнедеятельности клетки, как структурно-функциональной единицы, играет роль оксид азота (NO). В 1998 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине трем выдающимся американским ученым: Фериду Мьюрэду, Роберту Фёрчготту и Луису Игнарро за установление качественной роли NO в работе сердечно-сосудистой системы [Литвинов А.В. и др., 2008]. Это открытие подвело первую черту под внушительным потоком научных публикаций, которые были посвящены изучению различных функциональных свойств NO. Неподдельный интерес к биологической природе NO способствовал тому, что в 1992 году редакция журнала «Science» провозгласила оксид азота молекулой года [Манухина Е.Б. и др., 2007].

Впервые получен газ NO в 1772 г. Джозефом Пристли, который назвал его «селитряным воздухом», что стало его первым названием, а изначально NO был открыт как токсичный и бесцветный газ. Более 200 лет вплоть до 1987 г. NO считался ядовитым газом пока не было установлено, что он синтезируется в организме человека. Однако, некоторые соединения азота, такие как аммиак, селитра, азотная кислота в свободном состоянии были известны намного раньше открытия самого азота. Ученый Д. Резерфорд в 1772 г. при сжигании фосфора и других веществ, помещенных в стеклянный колокол, продемонстрировал, что оставшийся после сгорания газ не поддерживает

горения, он дал ему название «удушливый воздух». Уже через несколько лет А. Лавуазье в 1787 г. доказал, что «удушливый» и «жизненный» газы, которые входят в состав воздуха, являются простыми веществами и впервые предложил название - «азот» [Серая И.П. и др., 2002].

Известным является тот факт, что Альфред Нобель на производстве и продаже нитроглицерина фактически заработал состояние. Самое взрывоопасное вещество в мире он сделал безопасным в 1867 г., более стабильную форму назвал динамит. По иронии судьбы к завершению жизненного пути Альфреда Нобеля была доказана эффективность нитроглицерина в отношении патологии сердечно-сосудистой системы, и изобретателю динамита для лечения заболевания сердца был назначен нитроглицерин. С момента открытия лечебных свойств нитроглицерина прошло более 100 лет, прежде чем было доказано, что данный эффект нитроглицерина напрямую связан с образованием NO [Голиков П.П., 1999; Brune V. et al., 1998; Бувальцев В.И., 2001; Виничук С.М. и др., 2003; Vallou D.P. et al., 2002].

Роберт Фёрчготт является в настоящее время почетным профессором в области фармакологии в Нью-Йорке. В 1980 году Фёрчготт стал первооткрывателем так называемого эндотелиального фактора релаксации сосудов, который вырабатывается из эндотелия изолированных кровеносных сосудов, стимулируя расслабление их гладкой мускулатуры. Уже в 1986 году Фёрчготт и Игнаро, основываясь на собственных результатах сравнительного анализа способности эндотелиального фактора релаксации и NO расслаблять сосуды, первыми предположили, что активным началом эндотелиального фактора релаксации выступает исключительно NO [Forstermann U. et al., 2012]. В 1987 году испанский ученый Сальвадор Монкада и соавт. в своем химико-физиологическом исследовании, полностью подтвердили данное предположение [Villanueva C. et al., 2010]. Что же касается третьего нобелевского лауреата, Фериды Мьюрэда то он в настоящее время, является почетным профессором отделения биологии, фармакологии и физиологии

Техасского университета в Хьюстоне. Мьюрэд с группой ученых-исследователей в середине 70-х годов установили, что NO способен приводить к активации важнейшего внутриклеточного фермента – гуанилатциклазы, которая в свою очередь обеспечивает синтез одного из вторичных мессенджеров, а именно циклического гуанозинмонофосфата. Тем самым впервые стало предельно ясным, что NO, ранее известный лишь как токсическое соединение, обладает значительным положительным биологическим действием [Серая И.П. др., 2002; Forstermann U. et al., 2012].

К середине 80-х годов независимо друг от друга американские ученые Марлетт и Гиббс с группой исследователей установили, что активированные макрофаги способны продуцировать NO, а его выработка зависит напрямую от их цитостатического и цитотоксического действия. Гиббс с соавт. в своих исследованиях впервые доказали, что NO продуцируется в результате окисления аминокислоты в гуанидиновом остатке аргинина. Именно данная идентификация позволила использовать производные аргинина с заместителем по аминокислотной группе этого остатка в качестве ингибиторов ферментативного синтеза NO [Forstermann U. et al., 2012]. В период с 1965 по 1968 гг. учеными Ванин А.Ф. (Россия) и Бреннан с соавт. (США) впервые было продемонстрировано, что в тканях животных и микроорганизмов образуются парамагнитные нитрозильные комплексы железа, включающие и NO. Однако на тот период времени полагалось, что NO, образуется исключительно из экзогенных источников [Ванин А.Ф., 1998; Zweier H. et al., 1999].

Стало ясно уже к началу 90-х годов, что все перечисленные направления исследований NO во всем мире сводятся к единой проблеме, а именно изучению биологической роли NO в организме человека. Становлению новой области – биологии оксида азота, безусловно, способствовала заслуга нобелевских лауреатов Фёрчготта, Игнаро и Мьюрэда. Выступая важнейшим медиатором и регулятором, NO принимает участие в многочисленных процессах, происходящих в сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и других системах. Доказана роль NO в расслаблении гладкомышечных клеток

сосудистой стенки, что приводит к вазодилатации артерий и увеличению кровотока. Кроме того, NO является нейротрансмиттером, участвуя в реализации различных функций центральной нервной системы, например в формировании долгосрочной памяти [Eskola M.J. et al., 2004; Загидуллин Б.И. и др., 2012].

В организме человека синтез NO осуществляется NO-синтазой (NOS) без помощи затрат аденозинтрифосфата. NOS – это один из наиболее регулируемых ферментов, которые известны человеку, он имеет 5 кофакторов, что дает возможность организму регулировать синтез NO, как ответ на различные изменения, которые происходят в этом организме [Загидуллин Б.И. и др., 2012]. На данный момент хорошо изученными являются три изоформы фермента NOS [Steg Ph.G. et al., 2012]. Выделять и синтезировать NO имеют способность большинство клеток человеческого организма, как и организм животных, однако три клеточные популяции являются наиболее изученными: макрофаги, эндотелий кровеносных сосудов и нейроны. В связи с этим принято выделять три основные формы NOS: эндотелиальную (NOS III типа, eNOS), нейрональную (NOS I типа, nNOS) и макрофагальную (NOS II типа, iNOS). Каждый из этих изоферментов имеют ряд специфических особенностей [Bolaños J.P. et. al, 2010; Villanueva C. et al., 2010].

Выделяются три основные группы мишеней для действия NO:

- Fe-содержащие белки. В случае связывания NO с этими белками, обеспечивается цитотоксическое действие макрофагов, синтез аденозинтрифосфата, расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и передача нервного импульса;
- SH-содержащие белки. При взаимодействии с этими белками NO регулирует синтез белка и активность некоторых ферментов;
- Кислородные радикалы. При связывании NO с кислородом образуются токсичные пероксинитриты.

Таким образом, NO является универсальной молекулой, которая играет важную роль в регуляции деятельности различных систем организма, а именно

в отношении: пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой, иммунной систем. Также, не следует забывать, что NO принимает участие в реализации различных патологических процессов, в частности при возникновении окислительного стресса [Виноградов Н.А., 1998; Манухина Е.Б. и др., 2000; Сомова Л.М. и др., 2006; Serqueira M.D. et al., 2002; Байес де Луна А. и др., 2009]. Знание всех тонкостей процессов ассоциированных с NO позволит врачу грамотно осуществлять предиктивную, превентивную и персонализированную терапию.

Был выявлен явный биостимулирующий эффект экзогенного NO, способствующий ускорению заживления больших раневых поверхностей и трофических язв. Намного позже поток низкотемпературной газовой смеси с высокой концентрацией молекул NO стал применяться в терапевтических целях [Шехтер А.Б. и др., 2001; Шехтер А.Б. и др., 2004]. Немаловажным является то, что на процесс регенерации тканей влияет и экзогенный NO, который содержится в атмосферном воздухе [Шехтер А.В. и др., 1998; Heck D.E. et al., 1992; Schaffer M.R. et al., 1996; Stallmeyer V. et al., 1999].

Нормальное заживление ран состоит из четырех взаимосвязанных фаз: гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей, причем каждая фаза включает в себя разные популяции клеток. Экзогенный NO играет центральную роль в регулировании трех основных частей процесса реэпителизации раны: гомеостаз сосудов, воспаление и антимикробное действие. При повреждении ткани процесс регенерации зависит напрямую от агрегации тромбоцитов и образования тромба, чтобы остановить дальнейшую потерю крови [Loscalzo J. et al., 2003].

Было доказано, что экзогенный NO наряду с эндогенным регулирует синтез провоспалительных цитокинов с последующим воздействием на кератиноциты [Kobayashi Y. et al., 2010; Ajuebor M. N. et al., 1998]. В исследовании Кобаяши и соавт. было наглядно продемонстрировано воздействия NO на группу провоспалительных цитокинов [Thomas D.D. et al., 2008]. Экзогенный NO способствует модулированию миграции и

прикреплению нейтрофилов к эндотелию [Nolan S. et al., 2008], а также опосредовано тормозит выработку лейкоцитов в период тканевой регенерации [Andonegui G. et al., 2001]. Экзогенный NO играет важную роль в антимикробных механизмах, снижающих бактериальную нагрузку. При нарушении целостности ткани появляются «входные ворота» для проникновения микробных патогенов [Vinik A.I. et al., 2003]. Повреждение тканей, вызванное различными токсинами и в том числе патогенными микроорганизмами, препятствует своевременному заживлению. Экзогенный NO обладает выраженными антимикробными свойствами [Wink D.A. et al., 1998]. При реакции с кислородом NO образует триоксид азота и пероксинитрит [Möller M.N. et al., 2007]. Исследование преимуществ, применения экзогенного NO в процессах реэпителизации продолжаются до сих пор и, безусловно, требуют дальнейшего более глубокого изучения. Так как позволит внедрить в клиническую практику наиболее оптимальные методы лечения, способные улучшить процессы регенерации тканей.

4.1. Применение NO-терапии в клинической практике

Пальму первенства в отношении исследования экзогенного NO и использование его в клинической практике, безусловно, принадлежит научным сотрудникам МНИОИ им. П.А. Герцена (директор – акад. РАМН В.И. Чиссов) во главе с профессором Р.К. Кабисовым. Ими была установлена достоверная эффективность использования в широкой хирургической практике газового потока экзогенного NO. Доказано, что фактором выраженной стимуляции заживления тканей выступает экзогенный NO, который входит в состав газового потока. Данный метод использования NO авторами был назван экзогенной NO-терапией [Кабисов Р.К. и др., 2000].

Группой исследователей в 1997 году ММА им. И.М. Сеченова МГТУ, им. Н.Э. Баумана и МНИОИ им. П.А. Герцена был открыт метод, стимулирующий регенерацию тканей с использованием воздушно-плазменного потока с

применением отечественного аппарата «Плазон», который был ранее разработан в МГТУ им. Н.Э. Баумана. Этими отечественными учеными был произведен ряд клинических и экспериментальных исследований, которые позволили предположить, что при прямом воздействии на раневую поверхность газовым потоком, охлажденным до 40°C, проявляется выраженное действие отличающееся от теплового (иное биологическое действие) [Пекшев А.В., 1992].

Ученым В.И. Москаленко были проведены исследования, позволившие выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о главенствующей роли экзогенного NO в эффекте биостимуляции. Это позволило предложить принципиально новый метод – экзогенную NO-терапию для лечения, как раневой поверхности, так и воспалительных процессов [Москаленко В.И., 2007; Москаленко В.И. и др., 2009].

Многочисленные работы по исследованию свойств экзогенного NO продемонстрировали, что он обладает устойчивым выраженным антисептическим действием, что напрямую влияет на регенеративные процессы. Наиболее широкое применение экзогенного NO нашел в хирургии при лечении гнойных ран, перитонита, остеомиелита, воспалительных процессов и хирургической инфекции мягких тканей (см. рис.1) [Марахонич Л.А. и др., 2001; Лукьяненко А.Б. и др., 2004; Москаленко В.И. и др., 2012; Волков А.Н. и др., 2009; Лукьяненко А.Б. и др., 2006; Гурьев Г.С. и др., 2010; Забродский А.Н. и др., 2009]. Именно позитивное влияние экзогенного NO на течение процесса регенерации в ране стало основанием для расширения спектра применения этого эффективного антисептика и стимулятора регенерации тканей.

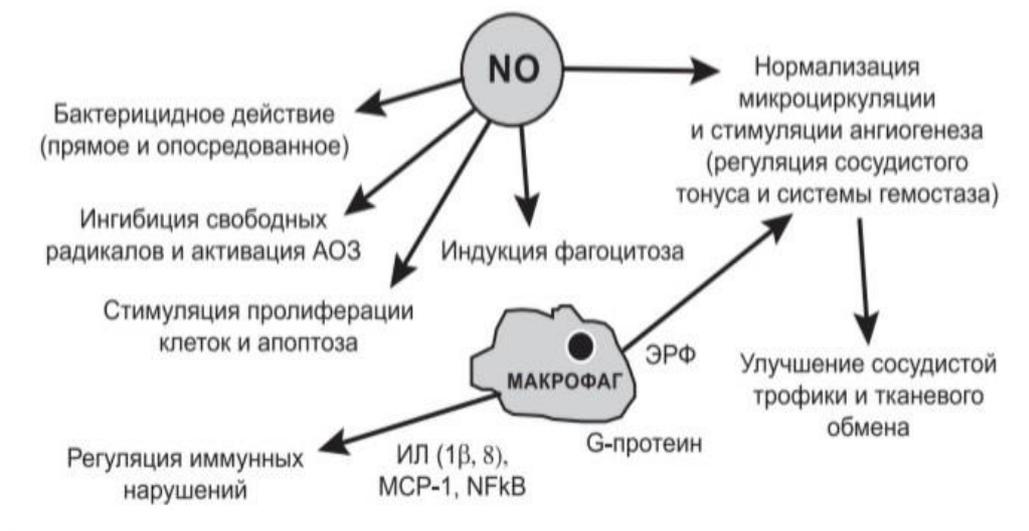


Рисунок 1. Механизмы воздействия NO на воспалительный процесс (Шехтер А.Б., Грачев С.В. и др., 2001; Граник В.Г., Григорьев Н.Б., 2004)

Доказано, что экзогенный NO способен диффундировать через: слизистые оболочки, неповрежденную кожу, склеру и роговицу глаза. Это, безусловно, открывает еще более широкие возможности действия экзогенного NO на расположенные глубоко пораженные ткани [Есипов А.В. и др., 2008; Есипов А.В. и др., 2009; Ефименко Н.А. и др., 2003; Москаленко В.И. и др., 2008]. Проведенные многочисленные исследования экзогенного NO подтвердили факт его биостимулирующей активности [Грачев С.В., 2001; Лукьяненко А.Б. и др., 2004; Москаленко В.И. и др., 2010].

Анализ данных о роли эндогенного NO, произведенный на основе результатов многочисленных исследований, выявил основные механизмы действия и пути влияния на патологический процесс:

- бактерицидное действие через образование пероксинитрита (и прямое и опосредованное);
- индукция фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами;
- активация системы антиоксидантной защиты наряду с ингибированием процессов свободнорадикального окисления;

- улучшение сосудистой трофики и тканевого обмена, а также нормализация микроциркуляции инициированная антикоагулянтными, антиагрегантными и вазодилатирующими свойствами экзогенного NO;
- стабильное улучшение нервной проводимости;
- регулирование различных иммунных нарушений, которые характерны для наличия раневой поверхности;
- пролиферация (прямая индукция) фибробластов;
- регуляция и усиление синтеза коллагена;
- при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани, регулирование апоптоза;
- воздействие на эпителизацию раневого дефекта за счет пролиферации кератиноцитов [Лукьяненко А.Б. и др., 2004; Шехтер А.Б. и др., 2001; Fossier P. et al., 1999; Stepień A. et al., 1999].

Воздушно-плазменный аппарат «Плазон» представляет собой уникальный генератор экзогенного NO из атмосферного воздуха. С его помощью происходит воздействие на ткани двумя способами:

1. Для получения желаемого хирургического эффекта, воздействуя потоком воздушной плазмы (аналог лазерного скальпеля, диатермокоагулятора и др.)
2. Для получения терапевтического эффекта (непосредственно NO-терапия), воздействуя потоком газа, который образуется путем охлаждения воздушной плазмы и содержит молекулы экзогенного NO.

Таким образом, использование NO-терапии нашло широкое применение преимущественно в хирургии, в том числе и в оториноларингологии. Однако данных о применении метода NO-терапии при лечении больных ринофимой отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Вышеперечисленные факторы и определили актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было выполнено с 2017 по 2020 гг. на базе отоларингологического отделения в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (08.06.2018, №6). Все пациенты, проходившие обследование и принимавшие участие в данном исследовании, подписывали информированное согласие пациента. Исследуемые были распределены на 2 группы:

- 1 группа – основная (n=25) – пациенты с ринофимой, которым было выполнено удаление ринофимы с помощью холодноплазменного аппарата Coblator II Surgery System фирмы Arthro Care и NO-терапия в послеоперационном периоде.
- 2 группа – контрольная (n=25) – пациенты с ринофимой, которым было выполнено удаление ринофимы с помощью холодноплазменного аппарата Coblator II.

Предмет исследования: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ринофимой за счет применения NO-терапии в послеоперационном периоде

Объект исследования: пациенты с установленным диагнозом ринофима различной степени выраженности заболевания.

Методы исследования – инструментальный и статистический.

2.1. Критерии включения, не включения и исключения пациентов в исследовании

Критериями для включения:

1. пациенты в возрасте от 18 до 90 лет с диагнозом ринофима.

Критерии невключения в исследование:

1. больные, имевшие абсолютные противопоказания к проведению оперативного вмешательства;
2. наличие других новообразований кожи лица;
3. наличие соматического заболевания в состоянии суб- и декомпенсации;
4. наличие озлокачествленной ринофимы;
5. наличие иного злокачественного образования в области лица или носа;
6. стойкое психическое расстройство, препятствующее послеоперационному ведению больного;
7. отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. обострение соматического заболевания, не позволяющее пациенту продолжить исследование;
2. несоответствие морфологического результата оперативного материала установленному диагнозу;
3. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.2. Характеристика обследованных больных

В исследование включено 50 пациентов с диагнозом ринофима, проходивших хирургическое лечение на базе оториноларингологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, из которых 12 женщин и 38 мужчин с медианой возраста 64,5 (от 44 до 84) [54;73] лет. Медиана давности заболевания составила 5,5 (от 2 до 11) [5;7] лет (Таб.1).

Статистически значимых различий в возрастном составе пациентов между двумя группами отмечено не было. У всех пациентов был установлен диагноз: ринофима. Исследуемые больные прошли рандомизацию в 2 группы: основную (n=25), контрольную (n=25) в соотношении 2:1 методом конвертов (Табл. 1, 2; Рис. 2).

Таблица 1 - Состав исследуемых групп

Параметры	Величина признака в группе	
	Основ.гр.(n=25) (м/ж)	Кон.гр.(n=25) (м/ж)
Мужчины/женщины, (количество)	М/19 Ж/6	М/19 Ж/6
Медиана возраста, (лет)	65 (от 45 до 84) [56;73]	64 (от 44 до 83) [54;72]
Медиана давности заболевания (лет)	5 (от 3 до 11) [5;7]	6 (от 2 до 10) [5;7]

Таблица 2 - Распределения пациентов по полу в возрастных группах

Возрастные группы пациентов	Частота распределения по гендерному признаку в возрастных группах (n/%)		Всего (n/%)
	Распределение по полу		
	Муж. (n/%)	Жен. (n/%)	
18-45 лет	3/6%	1/2%	4/8%
46-55 лет	6/12%	3/6%	9/18%
56-65 лет	11/22%	3/6%	14/28%
66-75 лет	11/22%	3/6%	14/28%
старше 75 лет	7/14%	2/4%	9/18%
Всего:	38/66%	12/24%	50/100%

Наибольшее число исследуемых больных наблюдалось в диапазоне 56-66 лет (Табл.2), что обусловлено сложностью течения патологического процесса, так как для ринофимы характерны длительные периоды ремиссии, сменяемые короткими периодами активного роста.

В основной группе, помимо хирургического удаления ринофимы, осуществляли NO-терапию (с помощью аппарата «ПЛАЗОН») на протяжении 180 секунд (всего 7 сеансов) в максимальном режиме (2500 ррт). У пациентов контрольной группы было выполнено хирургическое удаление ринофимы с проведением последующих асептических перевязок с антибактериальной

мазью. С целью оценки качества регенерации тканей послеоперационной области измеряли уровень микроциркуляции в обеих группах.

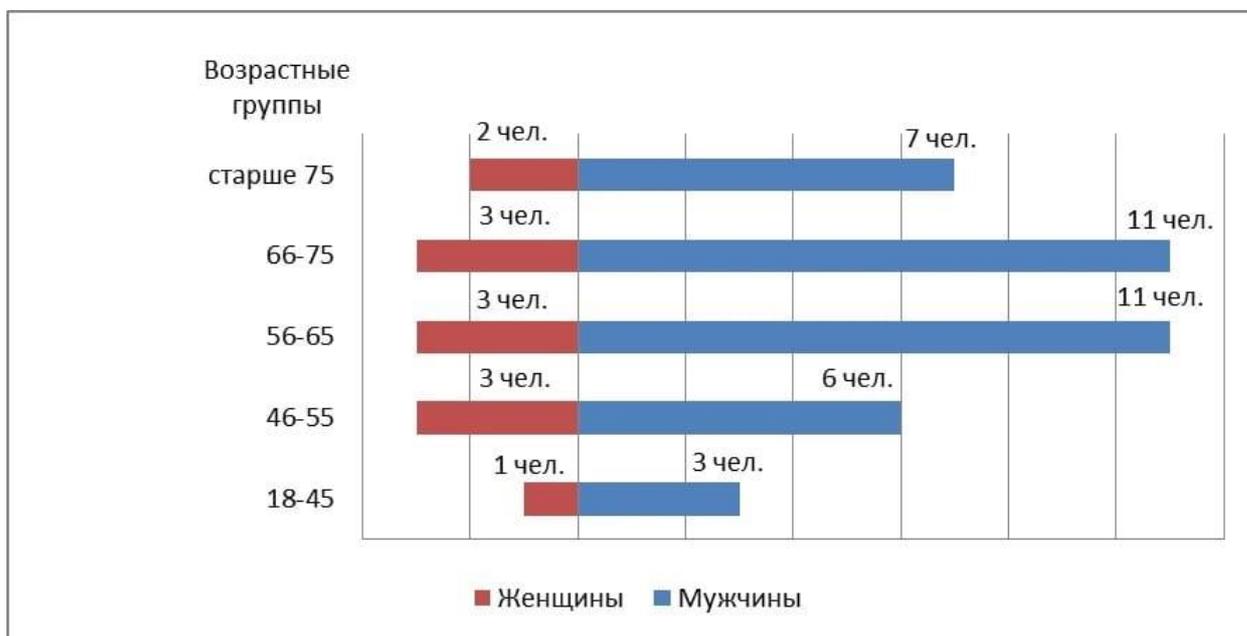


Рисунок 2. Количественное распределение пациентов по возрастным группам

При сборе анамнестических данных особое внимание нами было уделено выявлению давности заболевания, частоте обострений, а также длительности периодов ремиссии. Длительность заболевания изменялась от 2 до 11 лет. При этом у половины исследуемых длительность заболевания составляла от 2-х до 5 лет (25 больных), тогда как у второй половины давность патологии была в интервале от 6 до 11 лет (50%) (Табл. 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов по длительности заболевания

Длительность заболевания	Частота встречаемости признака (n/%)	
	Абс. число пациентов (n)	% от общего количества
от 2 до 5 лет	25	50%
от 6 до 11 лет	25	50%
Всего:	50	100%

2.3. Методика лечения ринофимы с применением холодной плазмы

Пациентам обеих групп было выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления ринофимы методом холодной плазмы с помощью холодноплазменного аппарата Coblator II. Активным электродом «EVac 70 Xtra IC» в режиме работы прибора «коблация» было осуществлено удаление большой массы ринофимы. Производился окаймляющий разрез кожи проксимальнее от границ патологического очага (Рис. 3).

Следует отметить, что некоторые ученые и клиницисты указывают на то, что при выполнении резекции ринофимы методом холодной плазмы не следует производить декортикацию у нижнего полюса патологического очага в том числе в области крыльев носа и ноздрей. Это обосновано тем, что при декортикации по краю верхушки носа в послеоперационном периоде формируется рубец, который способен вызвать стеноз наружного отдела носовых ходов [Мустафаев Д.М. и др., 2010].



Рисунок 3. Удаление массы ринофимы

Далее проводилась послойная декортикация измененной патологическим процессом кожи слой за слоем до придания носу эстетической формы. В ходе

операции во время резецирования пораженных участков кожи наружного носа обязательным являлось введение пальца в ноздрю больного. Данный прием позволял пальпаторно контролировать глубину послойной декорткации ринофиматозной ткани.

Также нами сохранялась интактная кожа на внутренней поверхности ноздрей (Рис.4), что способствовало у больных обеих групп в послеоперационном периоде избежать деформации, рубцевания и стеноза наружных носовых ходов.



Рисунок 4. Внешний вид пациента после проведенной послойной декорткации ринофимы с формированием контура носа

Гемостаз в ходе операции осуществлялся одномоментно с рассечением ткани при помощи прямой коагуляции с использованием режима работы прибора «коагуляция». Кровотечение было минимальным, что продемонстрировано на рисунке 5.



Рисунок 5. Хирургическое лечение ринофимы (операция на «сухом поле»)

По окончании операции раневая поверхность обрабатывалась антибактериальной мазью и накладывалась асептическая повязка. Условием для продолжения участия пациента в исследовании, как в основной, так и в контрольной группе считалось соответствие морфологического результата материала установленному диагнозу.

Помимо хирургического лечения холодной плазмой всем пациентам выполнялись ежедневные перевязки с использованием антибактериальной мази на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции.

2.4. Методика применения NO-терапии в комплексном лечении ринофимы в основной группе

В ходе исследования больным основной группы после хирургического удаления ринофимы производилось воздействие на послеоперационную область наружного носа с помощью отечественного аппарата для хирургии и NO-терапии воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН». Аппарат разрешен к применению в медицинской практике и серийному производству Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 от 20 апреля

2000г.), сертифицирован (Сертификат соответствия № РОСС 1Ш.ИМ02.В08571). Аппарата «ПЛАЗОН» имеет 2 принципа действия в отношении биологических тканей:

1) С целью получения оптимального хирургического эффекта производят воздействие на биологические ткани потоком воздушной плазмы с температурой от 3000 до 4000 °С.

2) Для достижения терапевтического эффекта воздействие на область патологического очага производится потоком охлажденного воздуха, содержащим молекулы NO.

Также, аппарат «Плазон» предназначен для деструкции и испарения нежизнеспособных тканей, коагуляции раневых поверхностей и патологических образований, рассечения тканей потоком плазмы, стимуляции регенеративных процессов NO-содержащим газовым потоком. NO-терапия осуществляется посредством подвода к месту патологического очага NO-содержащего газового потока, который представляет собой поток атмосферного воздуха содержащий NO. Данный поток формируется при помощи манипулятора, который способен работать при максимальном расходе воздуха (Рис. 6).

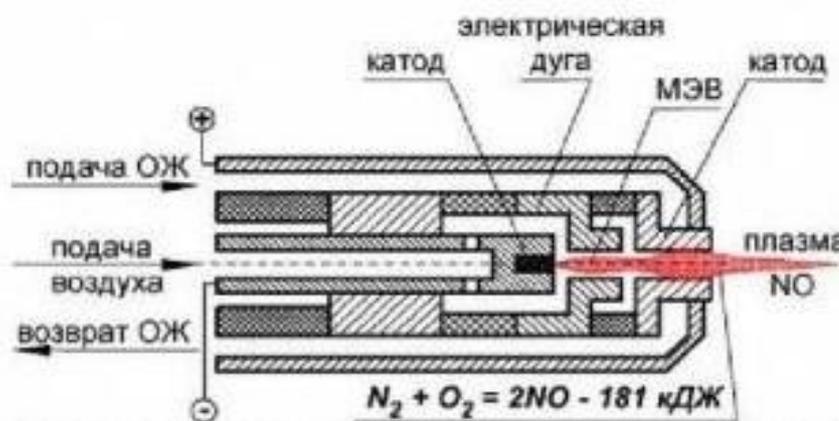


Рисунок 6. Конструктивная схема универсальной генераторной части аппарата «Плазон»

При проведении воздействия в режиме стимуляции (NO-терапия) охлажденный узконаправленный NO подается к пациенту через силиконовую гибкую трубку и металлический наконечник (Рис. 7).

В аппарате предусмотрена система регулировки расхода NO-содержащего газового потока, что позволяет изменять концентрацию в нем NO в достаточно широком диапазоне. Аппарат имеет 3 режима работы, отличающиеся друг от друга концентрацией молекул NO на наконечнике манипулятора: минимальный режим – содержание NO 700 ppm; средний режим – содержание NO - 1500-1700 ppm; максимальный режим – содержание NO - 2500 ppm.



Рисунок 7. Различные виды наконечников для проведения NO-терапии.

Пациентам основной группы (n=25) помимо хирургического лечения методом холодной плазмы на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции была применена NO-терапия в максимальном режиме (2500 ppm) на протяжении 180 секунд (всего 7 сеансов) (Рис. 8).

Параметры NO-терапии подбирались нами на основании данных литературы [Шулутко А.М. и др., 2001; Шехтер А.Б. и др., 2001; Косакян С. М., 2002; Голубовский Г.А., 2007]. Процедура NO-терапии проводилась сразу после снятия асептической повязки. Наконечник манипулятора направлялся непосредственно на оперируемую область на расстоянии 0,5 см таким образом,

чтобы струя газового потока была направлена сверху вниз для предупреждения повреждения растущей грануляционной ткани.



Рисунок 8. Воздействие NO-содержащего газового потока на послеоперационную область наружного носа.

Данный способ комплексного лечения ринофимы с использованием NO-терапии был разработан нами на основании собственных клинических наблюдений. При проведении NO-терапии по вышеописанной методике осложнений не отмечалось. Получен патент на изобретение «Способ комплексного лечения ринофимы» (№2727695 от 13 февраля 2020г.). Безопасность NO-терапии оценивали по сообщениям о побочных явлениях и на визуальных осмотрах на предмет наличия кровотечения, ожогов и некротических изменений.

2.5. Методы обследования и оценка качества терапии пациентов с ринофимой

Пациенты в обеих группах были обследованы амбулаторно на догоспитальном этапе, в том числе на наличие сопутствующих заболеваний. В обеих группах у пациентов проводилась оценка хирургического вмешательства

и качества течения послеоперационного периода по специализированным шкалам и индексам. Помимо шкал для оценки состояния микроциркуляции в послеоперационной области применяли и лазерную доплеровскую флуометрию (ЛДФ).

Для оценки регенерации раневой поверхности использовали следующие шкалы и индексы:

- **Patient and Observer Scar Assessment Scale (PSAS)** – шкала оценки состояния рубца врачом и пациентом. Данная шкала позволяла оценить выраженность причиняемого рубцом дискомфорта (боль, зуд) и его внешний вид (цвет, толщину и др.) (Приложение 1, Таб. 1-2) (Рис. 9).

<i>No, no complaints</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>Yes, worst imaginabl</i>
Is the scar painful ?	<input type="radio"/>										
Is the scar itching?	<input type="radio"/>										
<i>No, as normal skin</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>Yes, very different</i>
Is the color of the scar different?	<input type="radio"/>										
Is the scar more stiff_?	<input type="radio"/>										
Is the thickness of the scar different?	<input type="radio"/>										
Is the scar irregular?	<input type="radio"/>										
-----+											
Total score Patient Scar Scale:											

Рисунок 9. Patient Scar Assessment Scale (PSAS)

- **Observer Scar Assessment Scale (OSAS)** – шкала оценки рубца наблюдателем (врачом). С ее помощью давалась оценка степени васкуляризации, пигментации, рельефа рубца пр. (Приложение 1, Таб. 1) (Рис. 10).

- **Patient Scar Assessment Scale (PSAS)** – шкала оценки рубцов пациентом. С ее помощью пациент оценивал цвет рубца, болезненность, зуд, жесткость рубцовой ткани и т.д. (Приложение 1, Таб. 2).

- **Индекс тяжести ринофимы (RHISI)** – с его помощью оценивалась степень выраженности ринофимы от визуально отсутствующих признаков патологии до ее гигантских размеров с наличием множества сальных желез и выраженной сосудистой сети (Приложение 2).

	<i>normal skin</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>worst scar imagin</i>
Vascularization		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Pigmentation		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Hypo <input type="checkbox"/>
												Mix <input type="checkbox"/>
												Hyper <input type="checkbox"/>
Thickness		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Relief		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Pliability		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
		----->										
Total score Observer Scar Scale:												

Рисунок 10. Observer Scar Assessment Scale (OSAS)

2.5.1. Оценка состояния микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой методом лазерной доплеровской флоуметрии

С целью изучения состояния микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой был использован метод ЛДФ. Лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАКК-01» применялся в качестве

регистрирующей аппаратуры в комплексе с компьютером Pentium® 4 и системой WindowsMe.

В аппарат «ЛАКК-01» входят блок управления, излучатель, световодный кабель и двухканальное приемное устройство (Рис. 11) [Козлов В.И., 1998]. В нашем исследовании применялся световодный зонд, диаметр которого составлял 1,9 мм, имевший 3-х световодных волокна. Одно из трех волокон использовалось в целях передачи излучения с зонда, остальные же волокна приемные – по ним излучение (отраженное) поступало к прибору. Излучателем служил гелий-неоновый лазер типа ЛГН-207Б с длиной волны 0,63 мкм.

Причем, важно отметить, что в течение записи максимальные значения мощности лазерного излучения составляли 0,5 мВт, за счет чего не оказывалось прямого и опосредованного влияния на микроциркуляцию тканей наружного носа.

Как таковой метод ЛДФ представляет собой зондирование исследуемой ткани лазерным излучением и его последующей обработке. Обработка излучения основывается на выделении доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, которая пропорциональна скорости движения эритроцитов в крови. В процессе исследования происходит регистрация в микроциркуляторном русле изменения потока крови – этот процесс получил название флоуметрия.

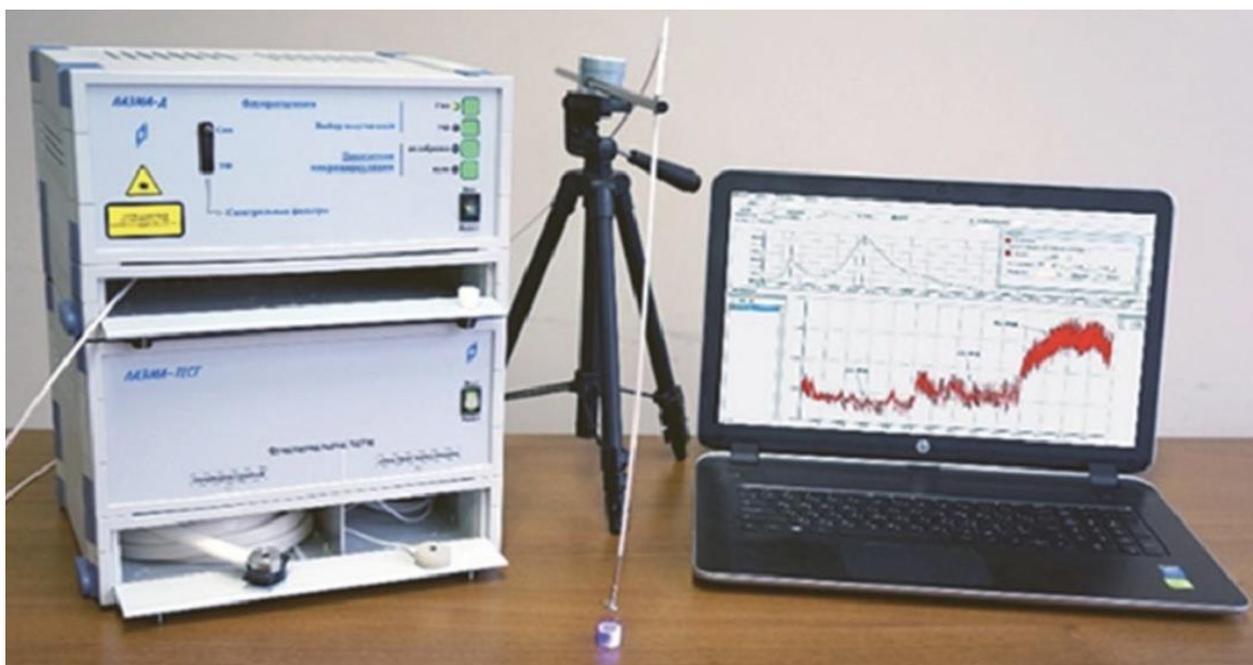


Рисунок 11. Внешний вид аппарата «ЛАКК-01»

Этот метод, точнее его результирующий параметр (Laser Doppler perfusion или перфузия), способен определять динамику микроциркуляции крови, а именно перфузию ткани кровью (изменение потока крови) в единицу времени и определять произведение линейной скорости эритроцитов на их непосредственную концентрацию. При этом непрерывно регистрируется, в течение времени исследований, выходной сигнал. Оценка состояния микроциркуляции крови осуществляется, основываясь на анализе графической записи изменений перфузии, ЛДФ-граммы. При фиксировании параметров микроциркуляции нами были измерены следующие параметры:

- М – показатель средней перфузии в русле микроциркуляции за определенный отрезок времени или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ-граммы. Постоянная составляющая перфузии М выступает тем параметром, который подвергается сравнению, в случае, когда диагностика основана исключительно на анализе базального кровотока или же в ходе самого исследования оценивается реакция на функциональные пробы микроциркуляторного русла. Амплитуда

сигнала, которая строго пропорциональна данному произведению, измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.).

- A – представляет собой среднее квадратичное отклонение перфузии. Параметр A способен отражать во всех частотных диапазонах среднюю модуляцию кровотока и измеряется также в перфузионных единицах.
- K_v – коэффициент вариации. $K_v = A/M * 100\%$.

Все перечисленные показатели отражают общее состояние микроциркуляторного русла. Уже при непосредственной обработке ЛДФ-грамм был получен более детальный анализ функционирования микроциркуляции. С этой целью были использованы Вейльвет-анализ и быстрое преобразование Фурье.

На передвижение эритроцитов воздействуют колебания сосудистой стенки, которые обусловлены функционированием эндотелия, а также миогенной и нейрогенной регуляцией, так называемые «активные ритмы». Тогда как внешние для микроциркуляции колебания, а именно сердечный ритм со стороны артерий и дыхательный ритм со стороны вен, представляет собой «пассивный ритм». При этом частотные диапазоны, в которых непосредственно осуществляется модуляция сосудистой стенки, имеют следующие показания:

- ✓ 0,0095-0,02 (эндотелиальное происхождение);
- ✓ 0,02-0,05 (нейрогенное);
- ✓ 0,05-0,2 (миогенное);
- ✓ 0,2-0,4 (дыхательное происхождение);
- ✓ 0,8-0,16 (кардиальное).

При колебаниях в диапазоне 0,0095-0,02 Гц наблюдается выброс вазодилататора NO, обусловленный функционированием эндотелия сосудистой стенки. Колебания частотой 0,02-0,05 Гц (нейрогенные) взаимосвязаны с низкочастотными влияниями на гладкие мышцы артериоло-венулярных анастомозов и артериол [Козлов В.И., 1998]. Миогенные низкочастотные колебания 0,05-0,2 Гц связаны с пейсмейкерами (локальными) внутри гладких

мышечных волокон в микроциркуляторном русле. Диагностическая значимость низкочастотных колебаний заключается в том, что становится возможным оценить состояние вазомоторов, которые регулируют приток крови в русло капилляров. Поэтому чем значительнее амплитуда колебаний, тем ниже оказывается сопротивление, а при уменьшении вазомоторных амплитуд возникает повышение мышечного сопротивления и, как следствие, снижается капиллярный кровоток.

Колебания дыхательного происхождения относят к высокочастотным, а их диапазон не превышает 0,2-0,4 Гц, что обусловлено распространением в вены волн перепадов давления, связанным с дыхательными экскурсиями грудной клетки. При увеличении амплитуды высокочастотных колебаний одновременно с повышением величины M зачастую выступает признаком застойных явлений в микроциркуляторном русле, а именно в его венозном отделе.

Кардиальные колебания кровотока в диапазоне 0,8-1,6 Гц инициированы перепадами, как систолического, так и диастолического давления. При этом увеличение амплитуд пульсовой волны при одновременном повышении показателя M свидетельствует о значительном возрастании притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. С целью объективной оценки амплитудно-частотного спектра нами использовались не абсолютные значения, а показатели нормированных на среднеквадратичном отклонении и выраженных в процентах амплитуд колебаний в пределах различных диапазонов:

- $A_{\max}/3s*100\%$ н – представляет собой показатель активности колебаний сосудистой стенки (нейрогенной). В случае его повышения происходит усиление периферического сопротивления в артериолах.
- $A_{\max}/3s*100\%$ м – выступает показателем миогенной активности во время колебаний стенки сосуда. При значительном увеличении данного показателя наблюдается уменьшение периферического сопротивления в артериолах.

- $A_{max}/3s * 100\%$ д - показатель дыхательной волны. Когда наблюдается его повышение, происходит усиление периферического сопротивления в венах.
- $A_{max}/3s * 100\%$ с – данный параметр характеризует пульсовую волну.

ПШ – параметр шунтирования крови. Параметр ПШ вычисляли по следующей формуле: $PШ = A_{max}/3s * 100\% н / A_{max}/3s * 100\% м$.

Перед непосредственным выполнением исследования нами проводилась проверка нулевого показания каналов прибора. Для этого необходимым условием было установить перпендикулярно внутренней поверхности белого диска из фторопласта рабочий торец световодного зонда, после чего на индикаторном табло вручную выставлялся нулевой показатель.

Оценка состояния микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой проводилась при температуре воздуха в помещении от 21 до 24 С. Обязательным условием для больных было исключение курения в ближайшие три часа до исследования. Непосредственно в день исследования пациенты не принимали пищу и напитки, которые могли бы оказать влияние на микроциркуляцию.

Перед самой оценкой пациент должен был находиться в расслабленном состоянии. Перед проведением исследования нами измерялось артериальное давление с целью исключения искажения полученных данных, на которые могли оказывать влияние гипо- или гипертония пациента. Во время проведения оценки методом ЛДФ зонд размещали перпендикулярно поверхности наружного носа, максимально близко, но давления на поверхность не оказывалось. Как в основной, так и в контрольной группах оценка проводилась в течение 6 минут. Непосредственно компьютерная обработка результатов включала в себя статистическую обработку кривой доплерограммы, Фурье-преобразование и Вейвлет-анализ полученных результатов. Первичная статистическая обработка кривой микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой заключалась в подсчете среднеарифметического значения показателя микроциркуляции (величины перфузии), коэффициента

вариации (Kv) и среднеквадратического отклонения (a). Компьютерная обработка ЛДФ-граммы производилась при помощи «Программы записи и обработки параметров микроциркуляции крови - версия 2.20.0.507 WL (8.08.03)»

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка. Так как в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде количества наблюдений в группе, медианы и интерквартильного размаха. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием непараметрического критерия для независимых групп – рангового критерия Манна-Уитни, для зависимых групп – T-критерий Уилкоксона. Для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РИНОФИМОЙ

Объективным преимуществом NO-терапии в сравнении с другими лечебными методами является воздействие как на все этапы воспаления, так и на процессы регенерации поврежденной ткани. Однако это не единственное достоинство данного метода - благодаря NO-терапии становится возможным осуществлять локальное воздействие, не выходя за границы патологического очага [Шехтер А.Б. и др., 2004; Шулутко А.М. и др., 2001].

Процесс заживление раны проходит четыре основных этапа: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Каждый перечисленный этап задействует разные популяции клеток. Экзогенный NO оказывает выраженное влияние на гемостаз, воспаление, а также имеет устойчивые антимикробные свойства [Loscalzo J. et al., 2003]. \ В научной литературе неоднократно было отмечено, что экзогенный NO способен значительно регулировать синтез некоторых провоспалительных цитокинов [Ajebor M. N. et al., 1998; Kobayashi Y. et al., 2010]. Применяемый при NO-терапии экзогенный оксид азота обладает устойчивым выраженным антисептическим свойством, что играет важную роль в антимикробных механизмах, благодаря чему в значительной степени снижается бактериальная нагрузка [Vinik A.I. et al., 2003].

На сегодня NO-терапия нашла наиболее широкое применение в хирургии: лечение различных инфекций мягких тканей, в комплексной терапии остеомиелита, перитонита и пр. [Марахонич Л.А. и др., 2001; Лукьяненко А.Б. и др., 2004; Лукьяненко А.Б. и др., 2006; Волков А.Н. и др., 2009; Забродский А.Н. и др., 2009; Гурьев Г.С. и др., 2010; Москаленко В.И. и др., 2012;]. Однако области использования метода NO-терапии с каждым годом увеличиваются, благодаря позитивному влиянию экзогенного NO на течение процесса регенерации в области патологического очага.

В настоящее время достоверных сведений об использовании метода NO-терапии при лечении пациентов с ринофимой не было обнаружено как в

России, так и за рубежом, что и определило актуальность и новизну настоящего исследования.

3.1. Изменение уровня микроциркуляции при воздействии NO-содержащего газового потока на послеоперационную область

С целью измерения уровня микроциркуляции в послеоперационной области у больных обеих групп нами был применен метод ЛДФ с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01». В обеих группах оценка проводилась на протяжении 6 минут, а у пациентов основной группы данное измерение осуществлялось сразу после применения NO-терапии.

Среднее значение уровня микроциркуляции до воздействия в основной группе составило 19,03 [16,23;20,21] перфузионных единиц (пф.ед.), а в контрольной 17,89 [15,43;19,67] пф. ед. Следовательно, исходный уровень микроциркуляции в обеих группах статистически не различался ($p=0,19$). На 0 сутки у пациентов основной группы после воздействия NO-терапии на послеоперационную область среднее значение показателя микроциркуляции составляло 20,04 [17,46;21,68] пф. ед, тогда как в контрольной группе показатель составил 18,92 [16,78;20,54] пф. ед (Табл. 4).

Таблица 4 - Анализ ЛДФ у пациентов обеих групп на 0 сутки после операции

Группы исследования	Значение уровня микроциркуляции в послеоперационной области (перф. ед.)	
	Me [Q25; Q75]	M ± m (min, max)
Основная группа (n=25)	20,04 [17,46;21,68]	19,5 ± 0,46 (15,44; 22,38)
Контрольная группа (n=25)	18,92 [16,78;20,54]	18,8 ± 0,37 (16,78; 20,54)
Уровень значимости (p)	p=0,197	p=0,209

При этом чем больше данная величина (среднее значение уровня микроциркуляции), тем выше уровень перфузии тканей. В день проведения операции к пациентам основной группы была применена NO-терапия, а затем проводилось измерение микроциркуляции ткани. Несмотря на то, что в основной группе данные показатели были выше, статистически значимых различий обнаружено не было ($p=0,197$).

На 3 сутки у пациентов после воздействия NO-терапии на послеоперационную рану у больных основной группы среднее значение показателя микроциркуляции составило 21,16 [18,95;22,78] пф. ед, данный показатель в контрольной группе составил 19,56 [17,98;21,06] пф.ед. (Табл. 5)

Таблица 5 - Анализ ЛДФ у пациентов обеих групп на 3 сутки после операции

Группы исследования	Значение уровня микроциркуляции в послеоперационной области (перф. ед.)	
	Me [Q25; Q75]	M ± m (min, max)
Основная группа (n=25)	21,16 [18,95;22,78]	20,7 ± 0,4 (16,98; 23,44)
Контрольная группа (n=25)	19,56 [17,98;21,06]	19,7 ± 0,35 (16,89; 22,05)
Уровень значимости (p)	p=0,034	p=0,047

При сравнении пациентов основной и контрольных групп на 3 сутки после хирургического лечения ринофимы нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,034$). Это вероятно свидетельствует о значительном улучшении перфузии послеоперационных тканей и возможном ускорении процесса регенерации в области формирующегося послеоперационного рубца, вызванное положительным действием NO-терапии у пациентов основной группы.

На 5 сутки исследования нами было проведено заключительное измерение уровня микроциркуляции в области формирующегося послеоперационного рубца методом ЛДФ (Табл. 6).

Таблица 6 - Анализ ЛДФ у пациентов обеих групп на 0, 3, 5 сутки после операции

Период исследования	Исследуемые параметры микроциркуляции в группах исследования (пер. ед.)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75] M ± m (min, max)	Контрольная группа Me [Q25; Q75] M ± m (min, max)	
0 сутки	20,04 [17,46;21,68] 19,5 ± 0,46 (15,44; 22,38)	18,92 [16,78;20,54] 18,8 ± 0,37 (16,78; 20,54)	p=0,197 p=0,209
3 сутки	21,16 [18,95;22,78] 20,7 ± 0,4 (16,98; 23,44)	19,56 [17,98;21,06] 19,7 ± 0,35 (16,89; 22,05)	p=0,034 p=0,047
5 сутки	21,78 [19,32;23,02] 21,2 ± 0,4 (19,32; 23,02)	20,04 [18,32;21,45] 20,0 ± 0,35 (18,32; 21,45)	p=0,028 p=0,034

Так среднее значение показателя микроциркуляции составило 21,78 [19,32;23,02] у пациентов основной группы (Рис. 12).

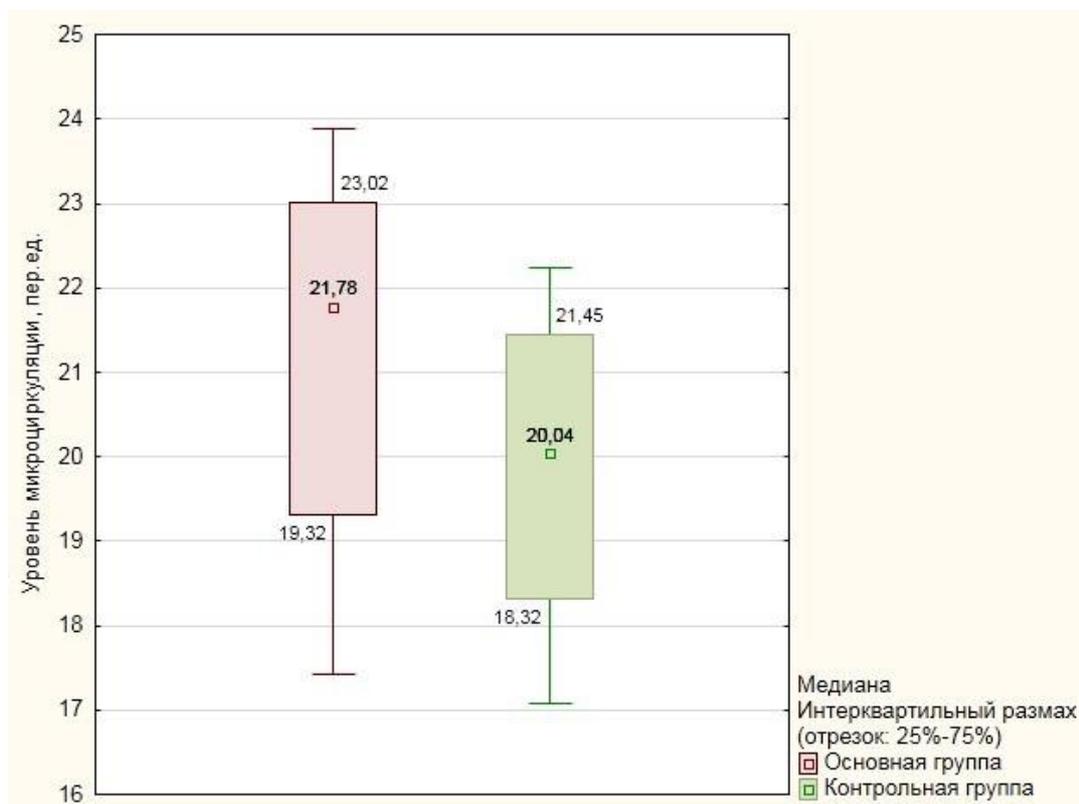


Рисунок 12. Уровень микроциркуляции в послеоперационной области у больных основной и контрольной группы на 3 сутки исследования

На 5 сутки после удаления ринофимы при сравнении исследуемых основной группы с применением NO-терапии и группы контроля нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,028$) (Рис. 13).

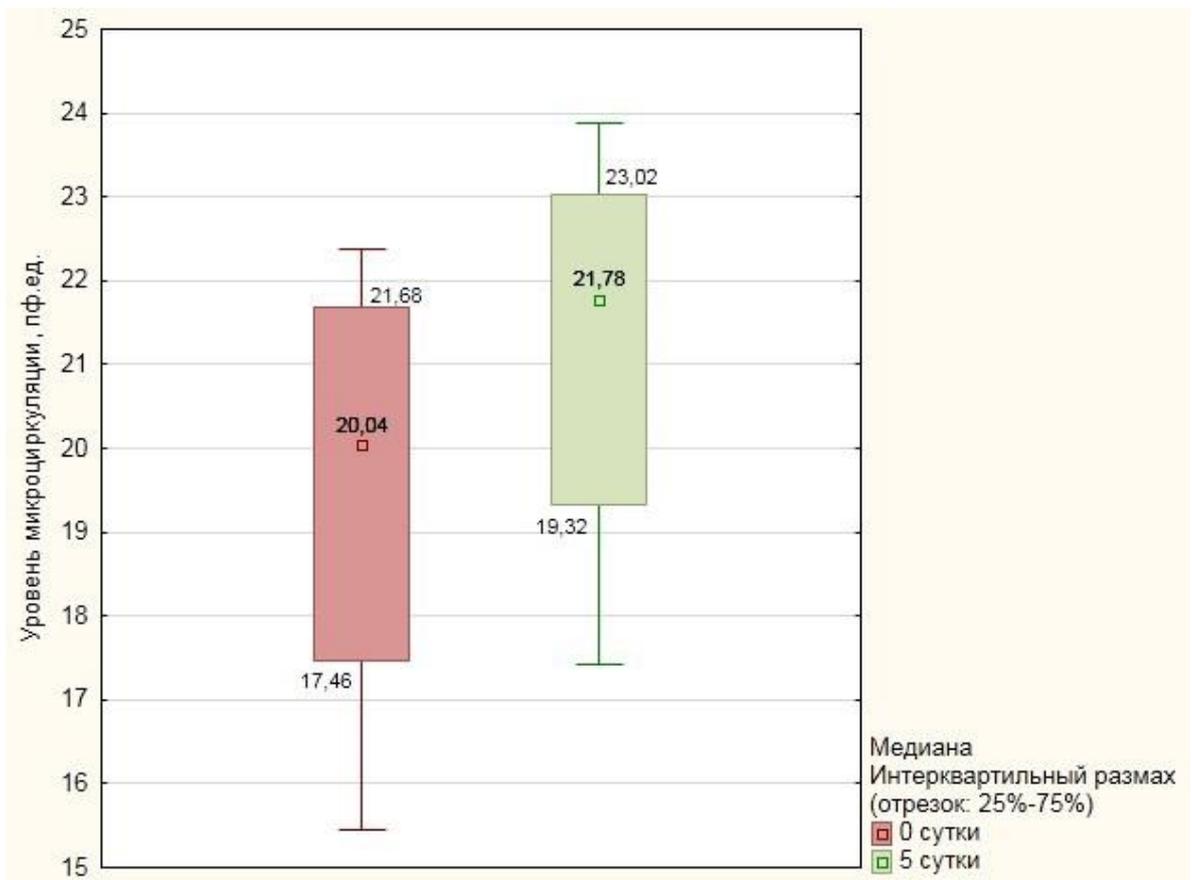


Рисунок 13. Уровень микроциркуляции в послеоперационной области у больных основной и контрольной группы на 0 и 5 сутки исследования

На рисунке 14 показан пример ЛДФ-граммы, записанной без применения NO-терапии с обдуванием воздушным потоком (рисунок А), а также ЛДФ-граммы послеоперационной области с обдуванием NO-содержащим воздушным потоком (рисунок В). Как видно из графика, уровень микроциркуляции не изменяется по сравнению с ЛДФ-граммой, записанной под воздействием NO.

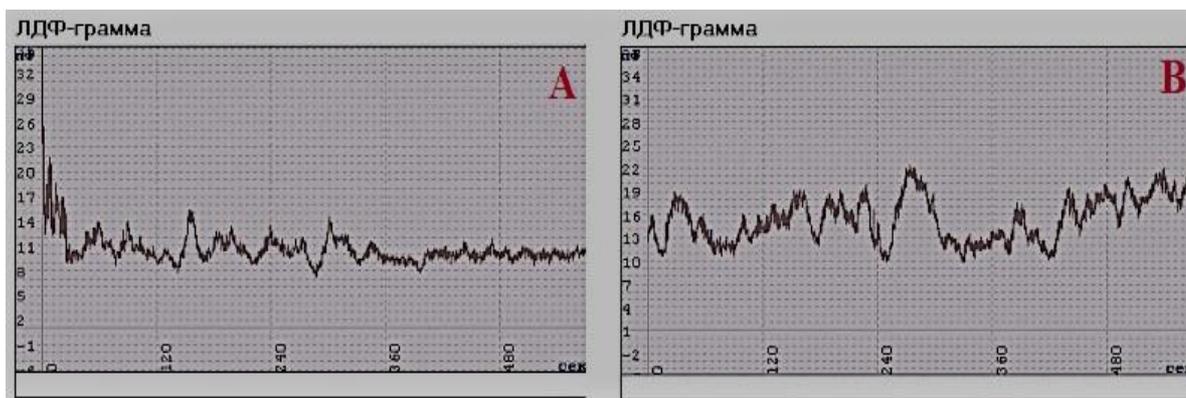


Рисунок 14. Уровень микроциркуляции послеоперационной области при обдувании NO-содержащим воздушным потоком (А), а также без применения NO-терапии

Мониторирование микроциркуляторной функции является сложной задачей, обусловленной наличием небольшого числа безопасных методов исследования, а также сложностью интерпретации данных. ЛДФ является безопасным методом оценки микроциркуляторной функции, поскольку параметры кровотока определяются не инвазивно. Однако однозначно истолковать показатель микроциркуляции достаточно сложно, поэтому, несмотря на статистически значимые различия, указывающие на улучшение перфузии послеоперационной области нами были дополнительно использованы шкалы и индексы.

3.2. Оценка врача по шкале OSAS результатов NO - терапии после хирургического лечения ринофимы в сравнении с контрольной группой

Оценка результатов с использованием шкалы OSAS (Observer Scar Assessment Scale, Draaijers, 2004, см. раздел материалы и методы) была проанализирована нами в день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции.

В день проведения операции по удалению ринофимы, после снятия асептической повязки нами проводилась оценка по десяти бальной шкале

OSAS, как в основной группе (проводилась NO-терапия), так и в контрольной группе (не проводилась NO-терапия).

3.2.1. Показатели регенерации тканей за период исследования

На 0 сутки у пациентов основной группы отмечалась наименее выраженная степень васкуляризации. Пигментация в области операционного поля в основной группе в большинстве случаев была выражена в умеренной степени, где медиана составляла 6 [6;7] баллов (Табл. 7).

Таблица 7 - Состояние регенерации тканей в послеоперационной области по шкале OSAS на 0 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели тканевой регенерации в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n =25) Me [Q25; Q75]	
Васкуляризация, балл	7[7;8]	8[7;8]	p=0.318
Пигментация, балл	6[6;7]	7[6;7]	p=0.24

В контрольной группе на 0 сутки медиана степени васкуляризации составила 8 [7;8] баллов. Пигментация в области операционного поля 7 [6;7] баллов.

Следующая оценка с использованием шкалы OSAS была проведена нами на 3 сутки после хирургического лечения ринофимы у пациентов обеих групп. Так степень наименьшей выраженности васкуляризации с предыдущего визита практически не изменилась у исследуемых основной группы, однако отмечались статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (Табл. 8).

Таблица 8 - Состояние регенерации тканей в послеоперационной области по шкале OSAS на 3 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели тканевой регенерации в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Васкуляризация, балл	6[6;7]	7[6;7]	p=0.039
Пигментация, балл	5[5;6]	6[5;6]	p=0.044

Пигментация в области рубца у пациентов основной группы составила 5 [5;6] баллов, тогда как в сравнении с контрольной группой нами были обнаружены различия. Так степень наименьшей выраженности васкуляризации с предыдущего визита практически не изменилась у пациентов основной группы и составила 60% (n=15) (Рис. 15).



Рисунок 15. Оценка васкуляризации послеоперационного рубца по шкале OSAS на 3 сутки после удаления ринофимы в группах

В контрольной группе на 3 сутки была менее выраженная васкуляризация, медиана которой составила 7 [6;7] баллов. В области рубца пигментация составляла 5 [5;6], тогда как толщина рубца также 5 [5;6] баллов.

На 7 сутки при оценке по шкале OSAS медиана васкуляризации составила 5 [5;6] баллов в основной группе, а в сравнении с контрольной группой имелись статистически значимые различия (Табл. 9).

Таблица 9 - Состояние регенерации тканей в послеоперационной области по шкале OSAS на 7 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели тканевой регенерации в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Васкуляризация, балл	5[5;6]	6[6;6]	p=0.008
Пигментация, балл	6[6;7]	7[6;7]	p=0.012

Пигментация в области рубца в основной группе составила 6 [6;7] баллов, при сравнении с контрольной группой больных имелись различия (p=0.012). В контрольной группе на 7 сутки медиана васкуляризации составила 6 [6;6], а пигментация в области послеоперационного рубца 7 [6;7].

Следующая оценка выполнялась нами у исследуемых больных на 14 сутки. У пациентов основной группы были выявлены наиболее выраженные изменения. Так медиана васкуляризации составила 3 [3;4] балла, имелись статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (p <0.001) (Табл. 10). При сравнении пигментация рубца между основной и контрольной группами отмечались статистически значимые различия (p <0.001), где у исследуемых основной группы показатель составил 3 [3;5] баллов. В контрольной группе степень васкуляризации на 14 сутки была минимальной и составила 4 [4;5] баллов. В области послеоперационного рубца

пигментация была менее выраженной у исследуемых и составила 5 [4;6] баллов.

Таблица 10 - Состояние регенерации тканей в послеоперационной области по шкале OSAS на 14 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели тканевой регенерации в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Васкуляризация, балл	3[3;4]	4[4;5]	p<0.001
Пигментация, балл	3[3;5]	5[4;6]	p<0.001

Завершающая оценка состояния рубца проводилась на 30 сутки после хирургического удаления ринофимы у пациентов обеих групп. Так на 30 сутки наименьшая медиана васкуляризации у больных основной группы составила 2 [2;3] балла (Табл. 11).

В отношении пигментация рубца, в сравнении с контрольной группой, значимых различий не было обнаружено – показатель составил 3 [2;4] балла. В контрольной группе на 30 сутки степень васкуляризации была менее выраженной и составила 3 [3;4] балла. Пигментация в области рубца была минимальной и составляла 3 [3;4] балла.

Таблица 11 - Состояние регенерации тканей в послеоперационной области по шкале OSAS на 30 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели тканевой регенерации в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Васкуляризация, балл	2[2;3]	3[3;4]	p=0.001
Пигментация, балл	3[2;4]	3[3;4]	p=0.877

3.2.2. Показатели формирования рубцового процесса

Эластичность в области послеоперационного рубца у исследуемых основной группы в большинстве случаев приближалась к нормальным значениям (Табл. 12). Общая оценка рубца на 0 сутки, как удовлетворительная в основной группе составила 7 [7;8] баллов.

Таблица 12 - Показатели формирования послеоперационного рубца по шкале OSAS на 0 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n =25) Me [Q25; Q75]	
Толщина рубца, балл	6[6;7]	7[6;7]	p=0.194
Рельеф, балл	4[4;5]	5[4;5]	p=0.352
Эластичность, балл	4[4;5]	5[4;5]	p=0.086
Площадь рубца, балл	3[3;4]	4[3;4]	p=0.097
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	7[7;8]	8[7;8]	p=0.628

Раневое отделяемое было выявлено в скудном количестве, отечность была слабо выраженной, гиперемия практически отсутствовала. Рельеф поверхности у больных контрольной группы – 5 [4;5] баллов. Эластичность в области формирующегося послеоперационного рубца у пациентов контрольной группы – 5 [4;5], а площадь рубца – 8 [7;8] баллов. Общая оценка рубца на 0 сутки была удовлетворительной (Табл. №12, Рис. 16).

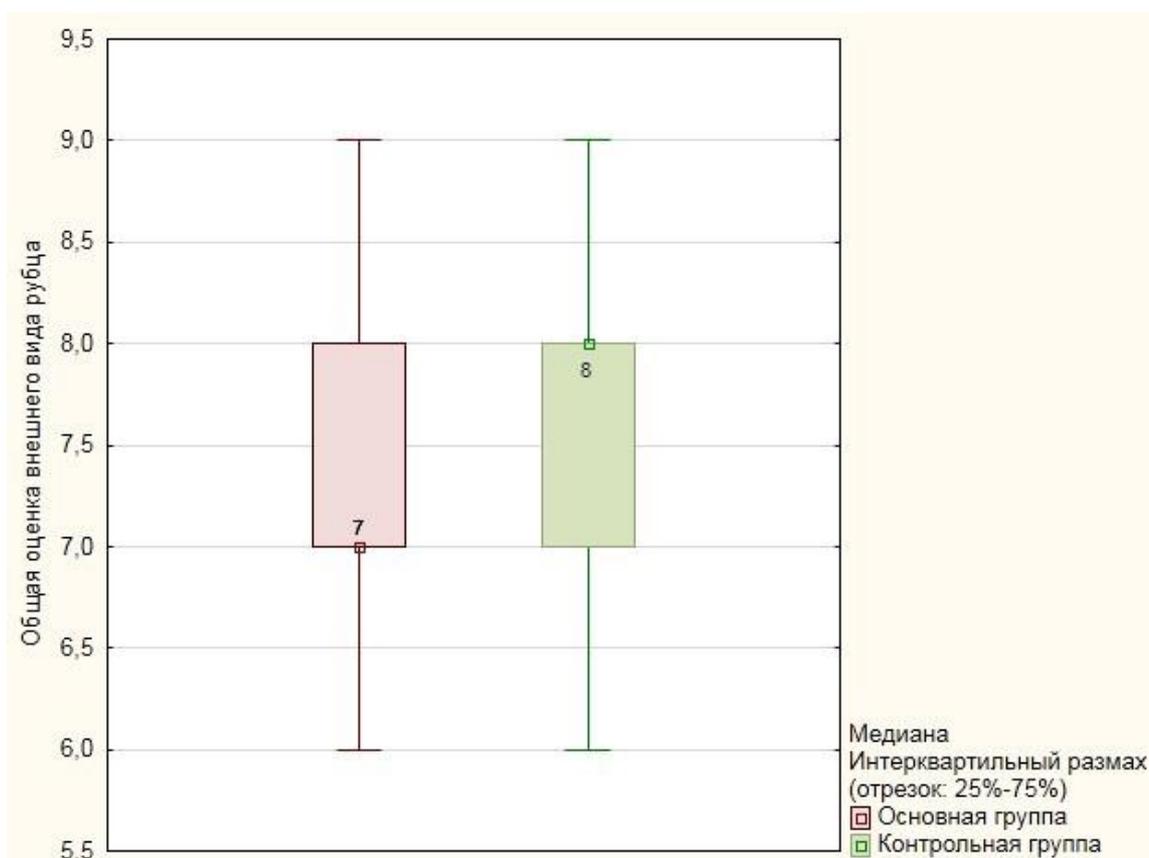


Рисунок 16. Оценка состояния внешнего вида рубца с использованием шкалы OSAS между основной и контрольной группами на 0 сутки исследования

Следует отметить, что экссудация в послеоперационной области у больных контрольной группы практически отсутствовала, отечность была выражена слабо, а гиперемии, как и у пациентов основной группы, практически не наблюдалось.

Таким образом, несмотря на то что у исследуемых основной группы все показатели по шкале OSAS были более приближенными к нормальным, статистически значимых различий на 0 сутки не обнаружено, так как воздействие NO на послеоперационную область было однократным и не могло оказать еще более выраженного эффекта.

Следующая оценка проводилась нами на 3 сутки после операции. Параметр эластичность на 3 сутки составил 5 [5;6] баллов, и в сравнении с контрольной группой различия также были значимыми ($p=0.034$). Толщина послеоперационного рубца составила 5 [5;6] у пациентов данной группы, а

рельеф поверхности рубца 5 [4;5]. Площадь рубца на 3 сутки – 4 [3;4] балла, а общая оценка рубца на 3 сутки составила 8 [7;8] баллов (Табл. 13).

Таблица 13 - Показатели формирования послеоперационного рубца по шкале OSAS на 3 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Толщина рубца, балл	5[5;6]	5[5;6]	p=0.823
Рельеф поверхности, балл	4[4;5]	5[4;5]	p=0.229
Эластичность, балл	5[5;6]	6[5;6]	p=0.034
Площадь рубца, балл	3[3;4]	4[3;4]	p=0.076
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	7[7;8]	8[7;8]	p=0.103

Рельеф поверхности составил 4 [4;5] балла в контрольной группе. На 3 сутки в области рубца медиана эластичности имела значение 5 [5;6] баллов (Рис. 14). Площадь рубца 3 [3;4] балла, что практически не отличалось от основной группы. Общая оценка состояния рубца на 3 сутки у пациентов контрольной группы составила 7 [7;8] баллов. При осмотре у пациентов обеих групп рана в области наружного носа была сухая, а отечность не отмечалась, визуализировался струп, приподнимающийся над поверхностью раны. Это также касается параметра эластичность, который на 3 сутки был наименьшим у 68% (n=17) пациентов, а в сравнении с контролем различия также были значимыми (p=0.034) (Рис. 17).

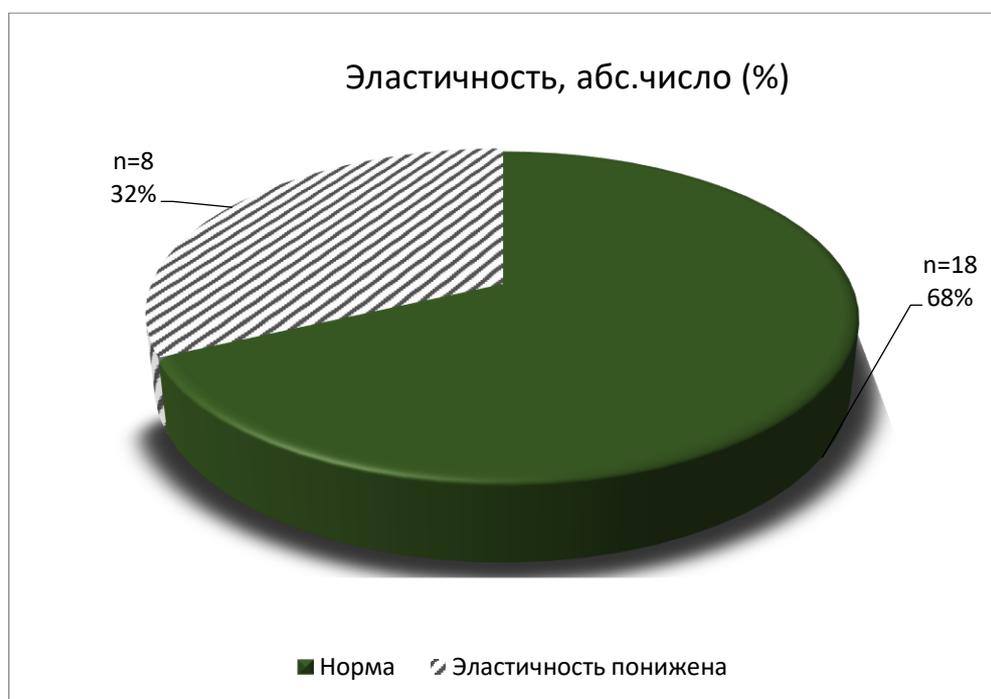


Рисунок 17. Оценка эластичности послеоперационного рубца по шкале OSAS на 3 сутки после удаления ринофимы в группах

Таким образом, при оценке по шкале OSAS на 3 сутки между исследуемыми обеих групп нами было обнаружено, что такие показатели как васкуляризация, пигментация и эластичность имели статистически значимые различия, что уже может свидетельствовать об эффективности процесса регенерации тканей в области формирующегося послеоперационного рубца после трехкратного применения NO-терапии.

Проводилась оценка формирования послеоперационного рубца на 7 сутки после операции. В отношении минимальных значений параметра шкалы OSAS на 7 сутки, который характеризует толщину рубца, данные составили 4 [4;5] балла, а различий обнаружено не было. Рельеф поверхности был наименее выраженным у пациентов основной группы и составил 3 [3;4] балла, различия при сравнении с контролем составляли $p=0.042$. (Табл. 14).

Таблица 14 - Показатели формирования послеоперационного рубца по шкале OSAS на 7 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Толщина рубца, балл	4[4;5]	5[5;5]	p=0.058
Рельеф поверхности, балл	3[3;4]	4[4;4]	p=0.042
Эластичность, балл	6[5;6]	7[6;7]	p<0.001
Площадь рубца, балл	4[4;4]	5[4;5]	p=0.021
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	6[6;7]	7[6;7]	p=0.023

Эластичность в области послеоперационного рубца у исследуемых данной группы составила 6 [5;6] баллов, тогда как площадь рубца 4 [4;4] балла. Общая оценка рубца на 7 сутки составила 6 [6;7] баллов. Толщина рубца была минимальной у пациентов контрольной группы и составила 5 [5;5] баллов, тогда как рельеф поверхности 4 [4;4] балла. Эластичность рубца приближалась к нормальным значениям и составила 7 [6;7] баллов, а показатели площади рубцовой ткани составляли 5 [4;5] баллов. Общая оценка рубца была удовлетворительной у пациентов контрольной группы и составила 7 [6;7] баллов. На 7 сутки у пациентов обеих групп послеоперационная рана была сухой, без гиперемии, отечности и прочих явлений. У всех пациентов основной группы на всей поверхности рубца наблюдалось отслаивание краев струпа.

На 7 сутки проведенного нами исследования при оценке по шкале OSAS между пациентами обеих групп статистически значимыми были различия по таким параметрам шкалы как эластичность рубца ($p < 0.001$) (Рис. 18) и его васкуляризация ($p = 0.008$).

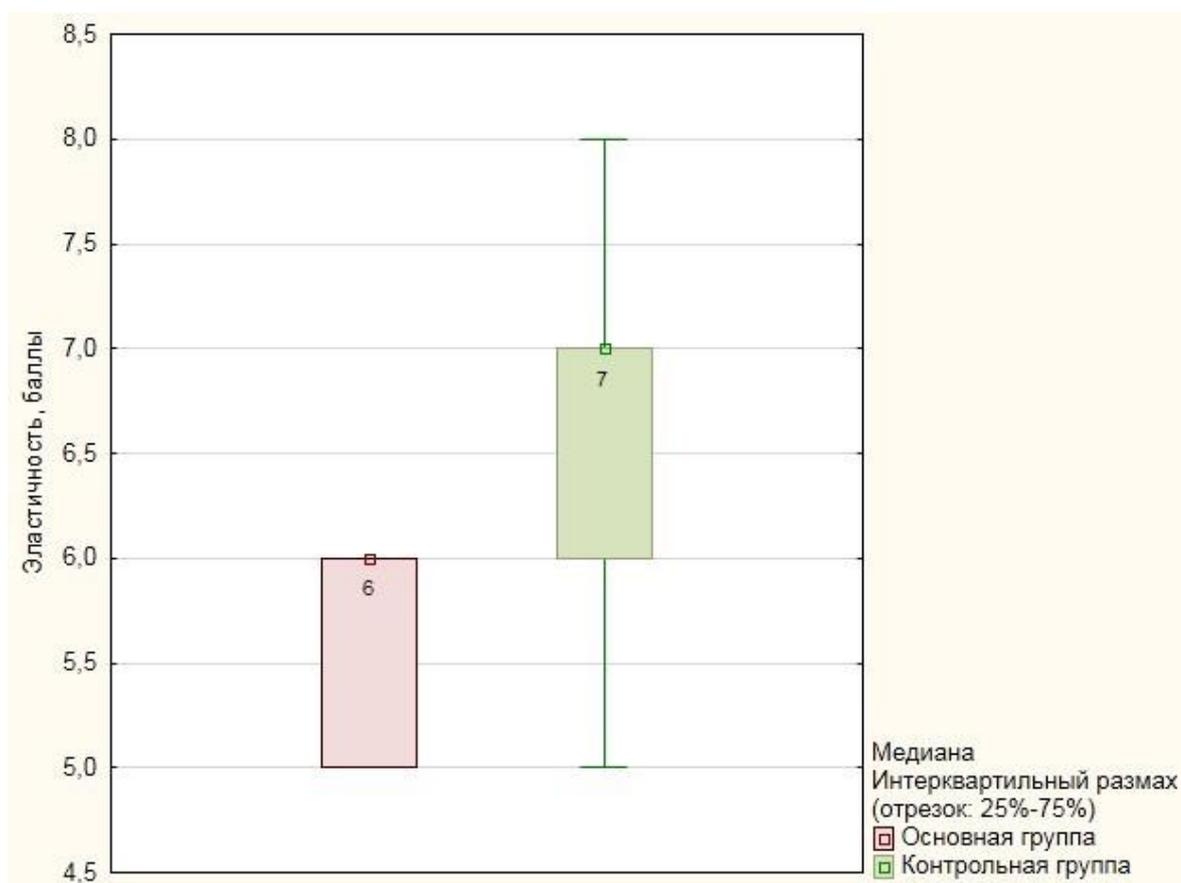


Рисунок 18. Оценка эластичности рубца с использованием шкалы OSAS между основной и контрольной группами на 7 сутки исследования

Таким образом, нами наглядно продемонстрировано на какие звенья заживления раны, возможно, в первую очередь воздействует NO-терапия, поскольку именно степень васкуляризации служит индикатором эффективности заживления послеоперационной раны, а эластичность рубца играет важнейшую роль в степени выраженности косметического дефекта наружного носа.

При оценке формирования послеоперационного рубца на 14 сутки толщина рубца составляла 3 [3;4] балла, имелись различия в сравнении с контролем ($p=0.021$), а медиана рельефа поверхности рубца составил в основной группе 3 [3;3] балла, также отмечались различия ($p=0.005$) (Табл. 15).

Таблица 15 - Показатели формирования послеоперационного рубца по шкале OSAS на 14 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Толщина рубца, балл	4[4;5]	5[5;5]	p=0.058
Рельеф поверхности, балл	3[3;3]	4[3;4]	p=0.005
Эластичность, балл	4[3;5]	5[4;6]	p=0.001
Площадь рубца, балл	2[2;3]	3[3;4]	p=0.001
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	4[4;5]	6[5;6]	p<0.001

Эластичность рубца у исследуемых данной группы имела приближенные к нормальным значениям и составляла 4 [3;5] балла, отмечались статистические различия при сравнении с контрольной группой (p=0.001), тогда как площадь рубца составляла 2 [2;3] балла, также имелись различия (p=0.001). Общая оценка рубца была удовлетворительной у больных основной группы на 14 сутки и составила 4 [4;5] балла, при сравнении с контрольной группой нами обнаружены статистически значимые различия (p <0.001). Толщина рубца отмечалась у больных данной группы и составила 4 [4;4] балла. Рельеф поверхности был менее выраженным и составлял 4 [3;4] балла. Эластичность в области сформировавшегося рубца у пациентов контрольной группы составляла 4 [3;5] балла, а медиана площади рубца 2 [2;3] балла.

При сравнении общей оценки рубца на 14 сутки между основной и контрольной группами имелись статистически значимые различия (p <0.001). Важно отметить, что при осмотре у пациентов основной группы отмечалось

полное отсутствие струпа, а у исследуемых в контрольной группе практически у всех наблюдалось отслаивание краев струпа (Рис.19).

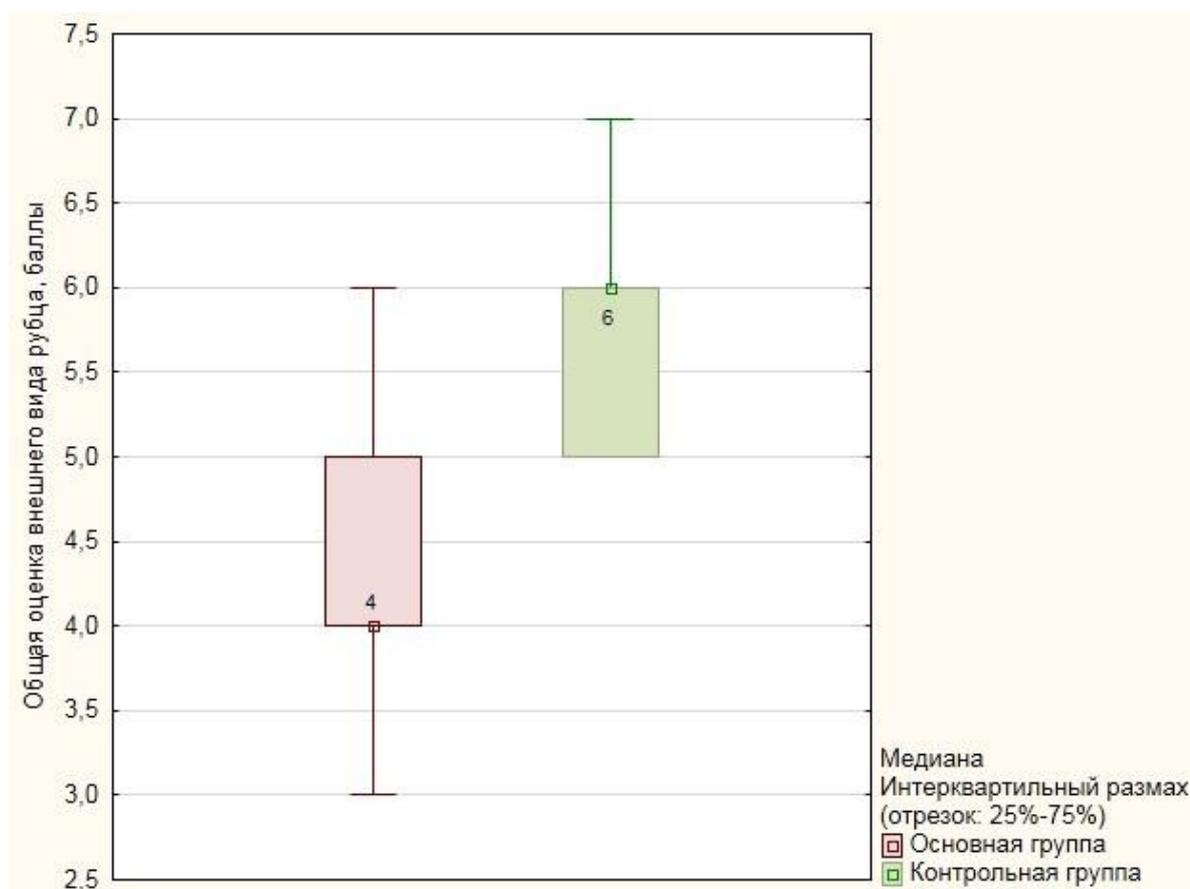


Рисунок 19. Оценка состояния внешнего вида рубца с использованием шкалы OSAS между основной и контрольной группами на 14 сутки исследования

Таким образом, наиболее выраженные эффекты NO-терапии наблюдались нами на 14 сутки исследования, а при сравнении показателей по шкале OSAS между основной и контрольной группами были выявлены статистически значимые различия по каждому параметру шкалы. Это вероятно свидетельствует, что NO-терапия, а именно экзогенный NO практически в равной степени оказывает влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей и значительно сокращает процесс эпителизации после хирургического лечения ринофимы.

На 30 сутки толщина рубца у пациентов основной группы была минимальной и составила 2 [2;3] балла, а при сравнении показателей с

контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия ($p=0.028$). Рельеф поверхности был наименее выраженным и составил 2 [2;2] балла, обнаружены различия при сравнении с группой контроля ($p=0.006$) (Табл. 16, Рис. 20).

Таблица 16 - Показатели формирования послеоперационного рубца по шкале OSAS на 30 сутки после удаления ринофимы

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	Кон.гр. (n=25) Me [Q25; Q75]	
Толщина рубца, балл	2[2;3]	3[3;3]	p=0.028
Рельеф, балл	2[2;2]	3[2;3]	p=0.006
Эластичность, балл	3[2;3]	4[3;4]	p=0.004
Площадь рубца, балл	1[1;2]	2[2;3]	p<0.001
Оценка внешнего вида рубца, балл	1[1;2]	2[1;2]	p=0.026

Эластичность в области сформировавшегося послеоперационного рубца у исследуемых основной группы приближалась к нормальным значениям и составила 3 [2;3] балла, в сравнении с контрольной группой отмечались различия ($p=0.004$). Площадь рубца относительно исходной раны была минимальной и составляла 1 [1;2] балл (Рис. 21).

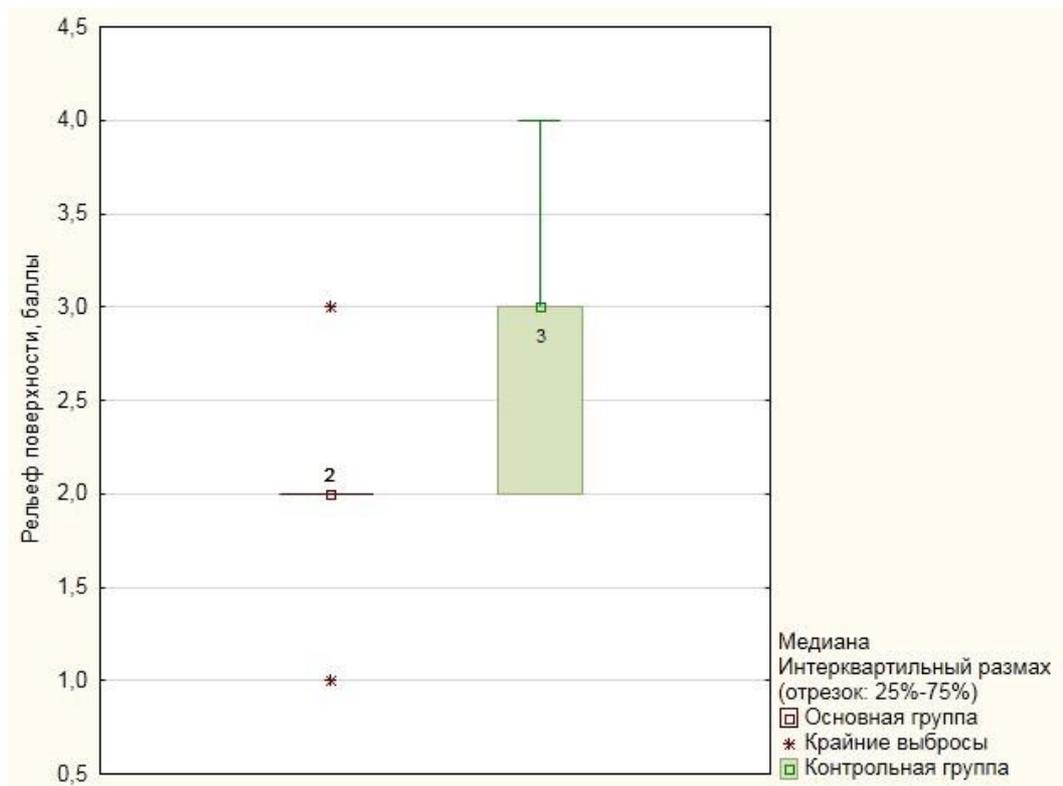


Рисунок 20. Оценка рельефа поверхности с использованием шкалы OSAS между основной и контрольной группами на 30 сутки исследования

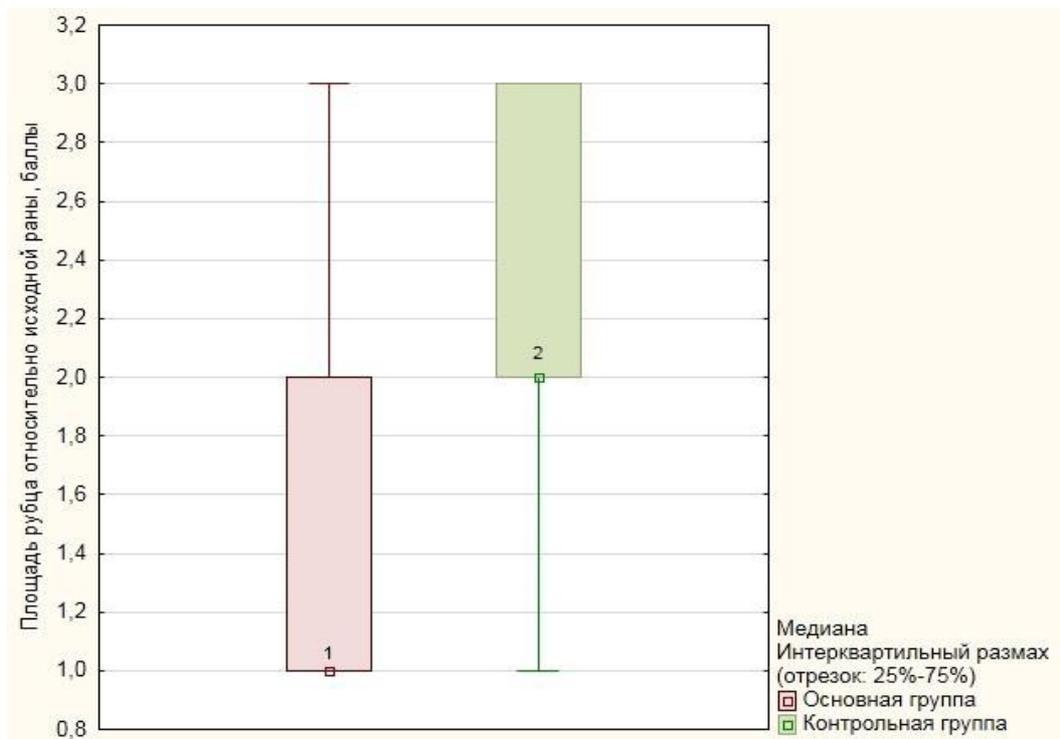


Рисунок 21. Оценка площади рубца относительно исходной раны с использованием шкалы OSAS между основной и контрольной группами на 30 сутки исследования

Медиана толщины составляла 3 [3;3] балла. Рельеф поверхности был менее выраженным и составил 3 [2;3] балла. Эластичность в области рубца у пациентов данной группы составила 4 [3;4] балла, а площадь рубца относительно исходной раны 2 [2;3] балла. Общая оценка рубца на 30 сутки у пациентов контрольной группы составила 2 [1;2] балла.

Таблица 17 - Показатели формирования рубца в разные сроки исследования в основной и контрольной группе

Показатель	Динамика основных показателей в период исследования в группах сравнения (балл)									
	0 сутки		3 сутки		7 сутки		14 сутки		30 сутки	
	осн. гр.	кон. гр.	осн. гр.	кон. гр.	осн. гр.	кон. гр.	осн. гр.	кон. гр.	осн. гр.	кон. гр.
Толщина рубца	6 [6;7]	7 [6;7]	5 [5;6]	5 [5;6]	4 [4;5]	5 [5;5]	4 [4;5]	5 [5;5]	2 [2;3]	3 [3;3]
Рельеф	4 [4;5]	5 [4;5]	4 [4;5]	5 [4;5]	3 [3;4]	4 [4;4]	3 [3;3]	4 [3;4]	2 [2;2]	3 [2;3]
Эластичность	4 [4;5]	5 [4;5]	5 [5;6]	6 [5;6]	6 [5;6]	7 [6;7]	4 [3;5]	5 [4;6]	3 [2;3]	4 [3;4]
Площадь рубца	3 [3;4]	4 [3;4]	3 [3;4]	4 [3;4]	4 [4;4]	5 [4;5]	2 [2;3]	3 [3;4]	1 [1;2]	2 [2;3]
Оценка внешнего вида рубца	7 [7;8]	8 [7;8]	7 [7;8]	8 [7;8]	6 [6;7]	7 [6;7]	4 [4;5]	6 [5;6]	1 [1;2]	2 [1;2]

Как видно из Таблицы 17, большинство показателей формирования рубца статистически значимо снижаются начиная с 3-7 суток исследования ($p < 0.05$).

Таким образом, NO-терапия, применяемая нами в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказала влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны в области наружного носа. Удалось значительно уменьшить количество койко-дней у пациентов основной группы, а также добиться более выраженного косметического эффекта.

3.2. Субъективная оценка пациента по шкале PSAS результатов NO-терапии после хирургического лечения ринофимы в сравнении с контрольной группой

Субъективная оценка результатов проводилась по 10-ти бальной шкале PSAS (Patient Scar Assessment Scale, см. раздел материалы и методы. Шкала PSAS представляет собой шкалу оценки состояния рубца пациента. С помощью данной шкалы пациент оценивал цвет рубца, болезненность, зуд, жесткость рубцовой ткани и т.д. в день проведения операции (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции.

В день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки) после снятия асептической повязки нами проводилась оценка по шкале PSAS, как в основной группе (проводилась NO-терапия), так и в контрольной группе (не проводилась NO-терапия).

Так на 0 сутки отсутствие дискомфорта в области послеоперационной раны у пациентов основной группы составила 5 [5;6] баллов. Болевые ощущения составили 5 [4;5] баллов, а при сравнении с контрольной группой имелись статистически значимые различия ($p < 0.001$) (Табл. 18).

Зуд у исследуемых основной группы составлял 4 [4;4] балла, тогда как при сопоставлении с данными в контрольной группе были выявлены различия ($p < 0.001$). Внешний вид послеоперационной раны (в Таблице «выглядит как нормальная кожа») в группе составил 9 [8;9] баллов.

Таблица 18 - Субъективные показатели в области послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 0 сутки

Исследуемые параметры	Субъективный показатель в области рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Нет дискомфорта, балл	5[5;6]	5[5;6]	p=0.969
Болезненность, балл	5[4;5]	6[6;6]	p<0.001
Зуд, балл	4[4;4]	5[5;6]	p<0.001
Выглядит как нормальная кожа, балл	9[8;9]	9[9;9]	p=0.485

Плотность в области проведения операции составила 8 [8;9] баллов, а толщина рубца составила 6 [6;6] баллов (Табл. 19).

Таблица 19 - Оценка показателей формирования послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 0 сутки

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Цвет, балл	9[8;9]	9[9;9]	p=0.839
Плотность, балл	8[8;9]	8[8;8]	p=0.107
Толщина рубца, балл	6[6;6]	6[6;7]	p=0.691
Рельеф поверхности, балл	9[8;9]	9[8;9]	p=0.621
Общая оценка внешнего вида рубца	9[8;9]	9[8;9]	p=0.808

Рельеф поверхности у пациентов основной группы составил 9 [8;9] баллов, а общая оценка рубца была удовлетворительной у исследуемых пациентов и составляла 9 [8;9] баллов. В контрольной группе на 0 сутки дискомфорт в области послеоперационной раны составлял 5 [5;6] баллов. Болевые ощущения составили 6 [6;6] баллов, а зуд у исследуемых составил 5 [5;6] баллов. Внешний вид послеоперационной раны у пациентов был удовлетворительным и составил 9 [9;9] баллов. Цвет раны приближался к цвету здоровой кожи и составил 9 [9;9] баллов. Плотность в области раны у исследуемых контрольной группы составила 9 [9;9] баллов, а толщина 6 [6;7] баллов. Рельеф поверхности был невыраженным и составил 9 [8;9] баллов, а общая оценка рубца была отмечена как удовлетворительная и составила 9 [8;9] баллов.

Следующая оценка с использованием шкалы PSAS проводилась нами на 3 сутки после удаления ринофимы. Так у исследуемых основной группы дискомфорт в области формирующегося рубца практически отсутствовал и составлял 4 [4;5] баллов. Наличие болезненности в области наружного носа было невыраженным у пациентов основной группы, и медиана составила 4 [3;4], а при сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия ($p < 0.001$) (Табл. 20).

Таблица 20 - Субъективные показатели в области послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 3 сутки

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Нет дискомфорта, балл	4[4;5]	4[4;5]	p=0.984
Болезненность, балл	4[3;4]	5[5;5]	p<0.001
Зуд, балл	3[3;4]	4[4;5]	p<0.001
Выглядит как нормальная кожа, балл	8[7;8]	8[8;8]	p=0.485

Зуд у исследуемых был минимально выраженным и составил 3 [3;4] балла, при сравнении показателей с контрольной группой были выявлены различия ($p < 0.001$) (Рис. 22).

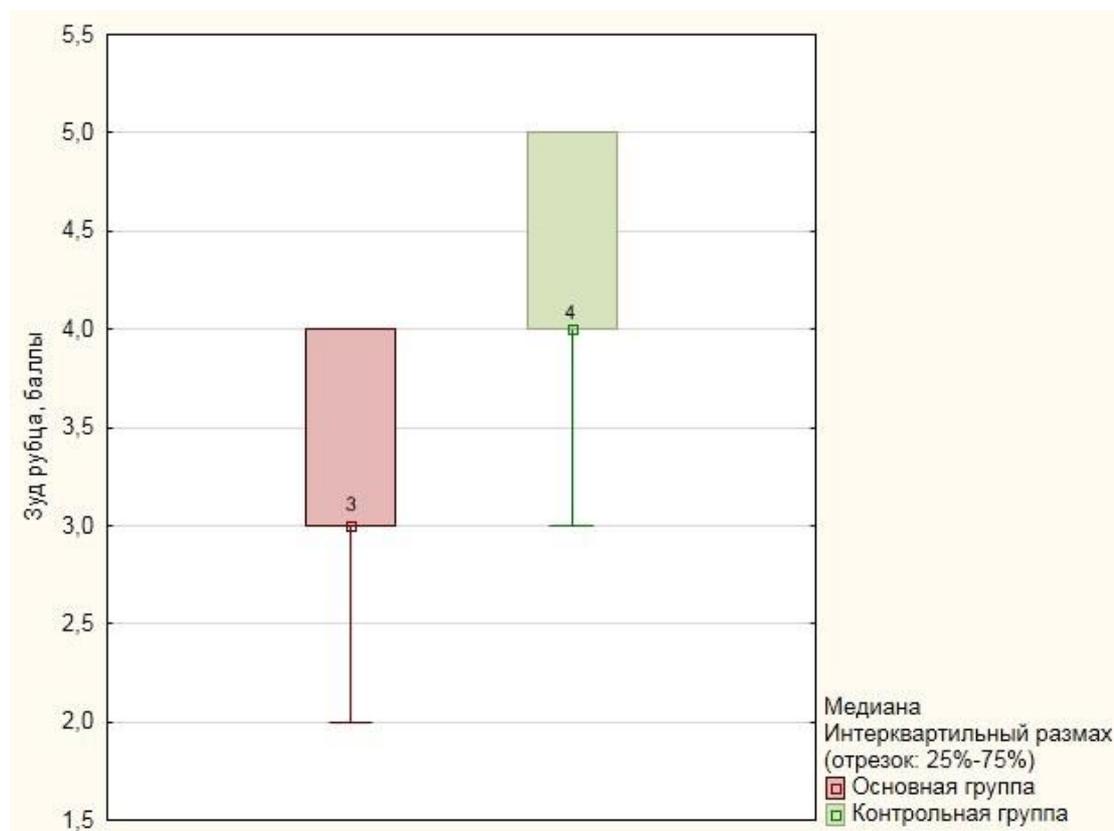


Рисунок 22. Оценка зуда рубца с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 3 сутки исследования

Внешний вид послеоперационной области был удовлетворительным и составлял 8 [7;8] баллов. Плотность в области формирующегося рубца у больных основной группы была невыраженной и составила 7 [7;8] баллов, тогда как толщина составила 5 [5;6] баллов (Табл. 21). Рельеф поверхности у больных данной группы был наименее выражен, и медиана составила 9 [8;9] баллов.

Таблица 21 - Оценка показателей формирования послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 3 сутки

Исследуемые параметры	Показатели формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Цвет, балл	8[7;8]	8[8;8]	p=0.712
Плотность, балл	7[7;8]	7[7;7]	p=0.211
Толщина рубца, балл	5[5;6]	5[5;6]	p=0.691
Рельеф поверхности, балл	9[8;9]	9[8;9]	p=0.352
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	7[7;8]	8[7;8]	p=0.04

Общая оценка внешнего вида рубца была удовлетворительной и составила 7 [7;8] баллов, а при сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия (p=0.04) (Рис. 23).

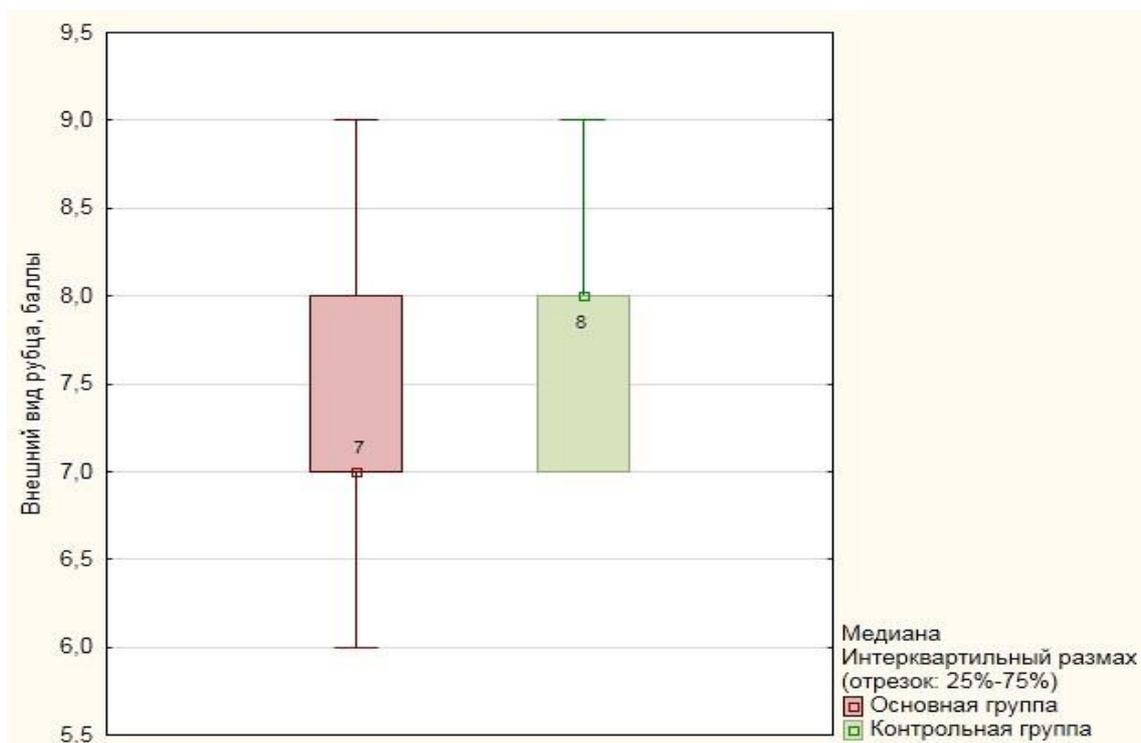


Рисунок 23. Оценка внешнего вида рубца с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 3 сутки исследования

В контрольной группе на 3 сутки дискомфорт в области формирующегося рубца составил 4 [4;5] балла, боль – 5 [5;5] баллов. Зуд практически отсутствовал или был минимальным и составлял 4 [4;5] балла, а внешний вид рубца в области наружного носа был удовлетворительным и составил 8 [8;8] баллов. Цвет раны был приближен к цвету здоровой кожи и составил 8 [8;8] баллов, тогда как плотность послеоперационного рубца 7 [7;7] баллов. Толщина рубца была менее выраженной и составила 5 [5;6] баллов, а рельеф поверхности рубцовой ткани - 9 [8;9] баллов. Общая оценка внешнего вида рубца составила 8 [7;8] баллов.

На 7 сутки у пациентов основной группы при оценке по шкале PSAS дискомфорт в области рубца практически не наблюдался, и медиана показателя составила 3 [3;4] балла, а в сравнении с контрольной группой имелись различия ($p=0.691$) (Табл. 22).

Таблица 22 - Субъективные показатели в области послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 7 сутки

Исследуемые параметры	Субъективные показатели в области рубца в группах исследования		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Нет дискомфорта, балл	3[3;4]	3[3;4]	p=0.691
Болезненность, балл	3[3;4]	4[4;4]	p<0.001
Зуд, балл	6[5;6]	7[6;7]	p<0.001
Выглядит как нормальная кожа, балл	6[6;7]	8[7;8]	p<0.001

Внешний вид рубца (в Таблице «выглядит как нормальная кожа») был удовлетворительным и составил 6 [6;7], также нами выявлены различия при сопоставлении с данными в контрольной группе (p <0.001) (Рис. 24).

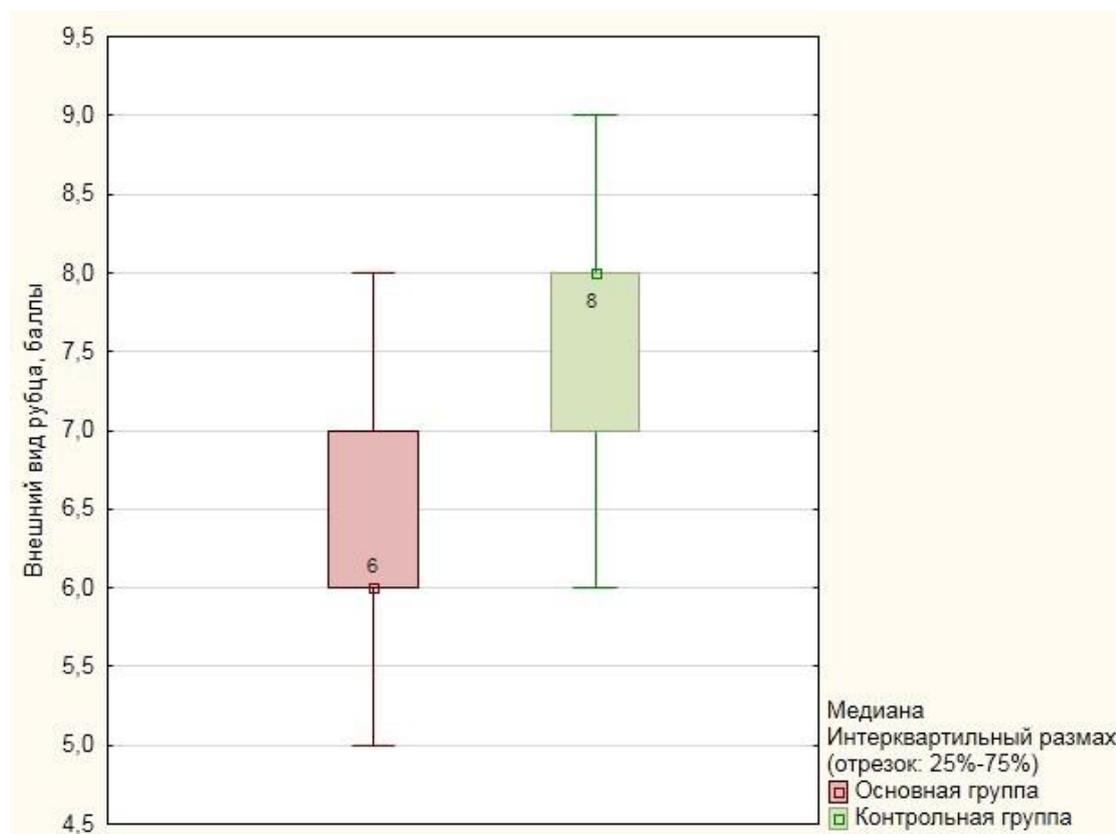


Рисунок 24. Оценка внешнего вида рубца (выглядит как нормальная кожа) с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 7 сутки исследования

Цвет рубца в области наружного носа был наиболее приближенным к цвету здоровой кожи и составил 7 [6;7] баллов, отмечались различия в сравнении с контролем ($p < 0.001$) (Табл. 23). Плотность в области послеоперационного рубца у исследуемых основной группы составила 5 [5;6] баллов, обнаружены статистически значимые различия при сравнении с аналогичным параметром в контрольной группе ($p=0.017$). Толщина рубца была минимальной и составила 4 [4;5] балла, выявлены различия в сравнении с контрольной группой, которые составили $p=0.002$.

Таблица 23 - Оценка показателей формирования послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 7 сутки

Характеристика рубца	Бальная оценка формирования рубца в группах исследования		Уровень значимости – (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Цвет, балл	7[6;7]	8[7;8]	$p < 0.001$
Плотность, балл	5[5;6]	6[5;6]	$p = 0.017$
Толщина рубца, балл	4[4;5]	5[5;5]	$p = 0.002$
Рельеф поверхности, балл	6[5;6]	7[6;7]	$p = 0.002$
Общая оценка рубца	5[5;6]	6[5;6]	$p = 0.02$

Рельеф поверхности у пациентов данной группы был наименее выраженным и составил 6 [5;6] баллов (различия в сравнении с контролем составляли $p=0.002$) (Рис. 25), а общая оценка рубца была удовлетворительной у исследуемых пациентов и медиана составила 5 [5;6] баллов, также имелись статистически значимые различия ($p=0.02$).

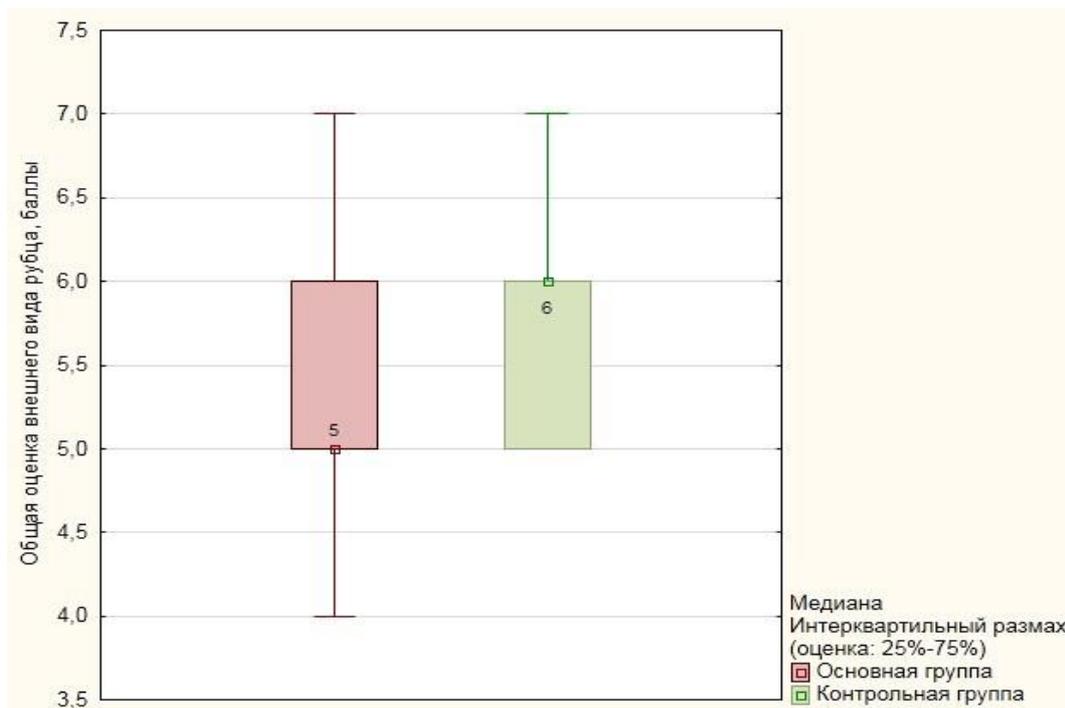


Рисунок 25. Общая оценка внешнего вида рубца с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 7 сутки исследования

В контрольной группе на 7 сутки дискомфорт в области рубца составил 3 [3;4] балла, болезненность у пациентов составляла 4 [4;4] балла. Зуд у пациентов составил 7 [6;7] баллов, а внешний вид рубца в области наружного носа составил 8 [7;8] баллов. Цвет послеоперационного рубца у больных контрольной группы составил 8 [7;8] баллов, тогда как показатель плотности рубца - 6 [5;6] баллов. Толщина рубцовой ткани у исследуемых составила 5 [5;5] баллов. Менее выраженным рельеф поверхности рубца у больных составил 7 [6;7] баллов, а общая оценка рубца 6 [5;6] баллов.

На 14 сутки после удаления ринофимы у исследуемых основной группы дискомфорт в области рубца практически отсутствовал, и медиана составила 2 [2;3] балла. Боль в области рубца у пациентов основной группы составила 2 [2;3] балла (Табл. 24).

Таблица 24 - Субъективные показатели в области послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 14 сутки

Исследуемые параметры	Субъективные показатели в области рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Нет дискомфорта, балл	2[2;3]	2[2;3]	p=0.846
Болезненность, балл	2[2;3]	2[2;3]	p=0.662
Зуд, балл	2[2;2]	2[2;3]	p=0.229
Выглядит как нормальная кожа, балл	3[3;4]	5[4;5]	p<0.001

Зуд у исследуемых данной группы был минимальным и составлял 2 [2;] балла. Внешний вид послеоперационной области отмечался, как удовлетворительный и составлял 3 [3;4] балла, а при сравнении показателей с контрольной группой имелись статистически значимые различия ($p < 0.001$) (Рис. 26).

Цвет рубца был максимально приближенным к цвету здоровой кожи, и медиана составила 2 [2;3] балла, а при сравнении с контролем были выявлены различия ($p < 0.001$). Плотность рубца была оценена исследуемыми основной группы как наименее выраженная и составила 3 [3;4] балла, отмечались различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0.001$).

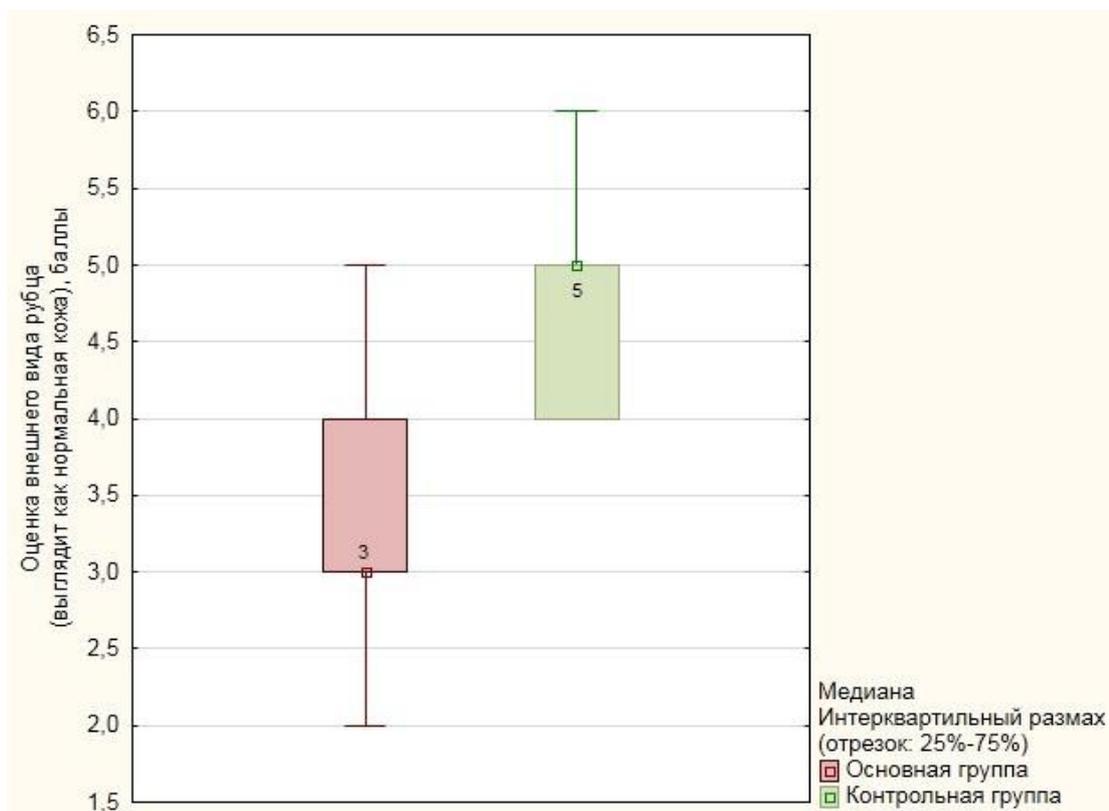


Рисунок 26. Оценка внешнего вида рубца (выглядит как нормальная кожа) с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 14 сутки исследования

Толщина рубца была минимальной и составила 2 [2;3] балла, а различия при сравнении с контрольной группой составили $p=0.001$ (Табл. 25). Рельеф поверхности рубца составил 3 [3;4] балла, и также имелись различия при сравнении с контролем ($p < 0.001$).

Таким образом, общая оценка внешнего вида рубца у больных была удовлетворительной и составила 3 [3;4] балла. На 14 сутки в контрольной группе дискомфорт в области рубца у пациентов составил 2 [2;3] балла, и болевые ощущения составляли 2 [2;3] балла. Зуд у пациентов данной группы составил также 2 [2;3] балла, а внешний вид рубца в области наружного носа у исследуемых составлял 5 [4;5] баллов. Цвет рубца у пациентов контрольной группы составил 5 [4;5] баллов, плотность рубца у больных – 5 [4;5] баллов. Толщина рубца составила 4 [4;4] балла, а рельеф поверхности рубца у больных

составил 5 [4;6] баллов. Общая оценка внешнего вида рубца у исследуемых больных составила 4 [4;4] балла.

Таблица 25 - Оценка показателей формирования послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 14 сутки

Исследуемые параметры	Параметры формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Цвет, балл	3[3;4]	5[4;5]	p<0.001
Плотность, балл	3[3;4]	5[4;5]	p<0.001
Толщина, балл	3[3;4]	4[4;4]	p=0.001
Рельеф поверхности, балл	3[3;4]	5[4;6]	p<0.001
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	3[3;4]	4[4;4]	p=0.005

При сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия (p=0.005) (Рис. 27).

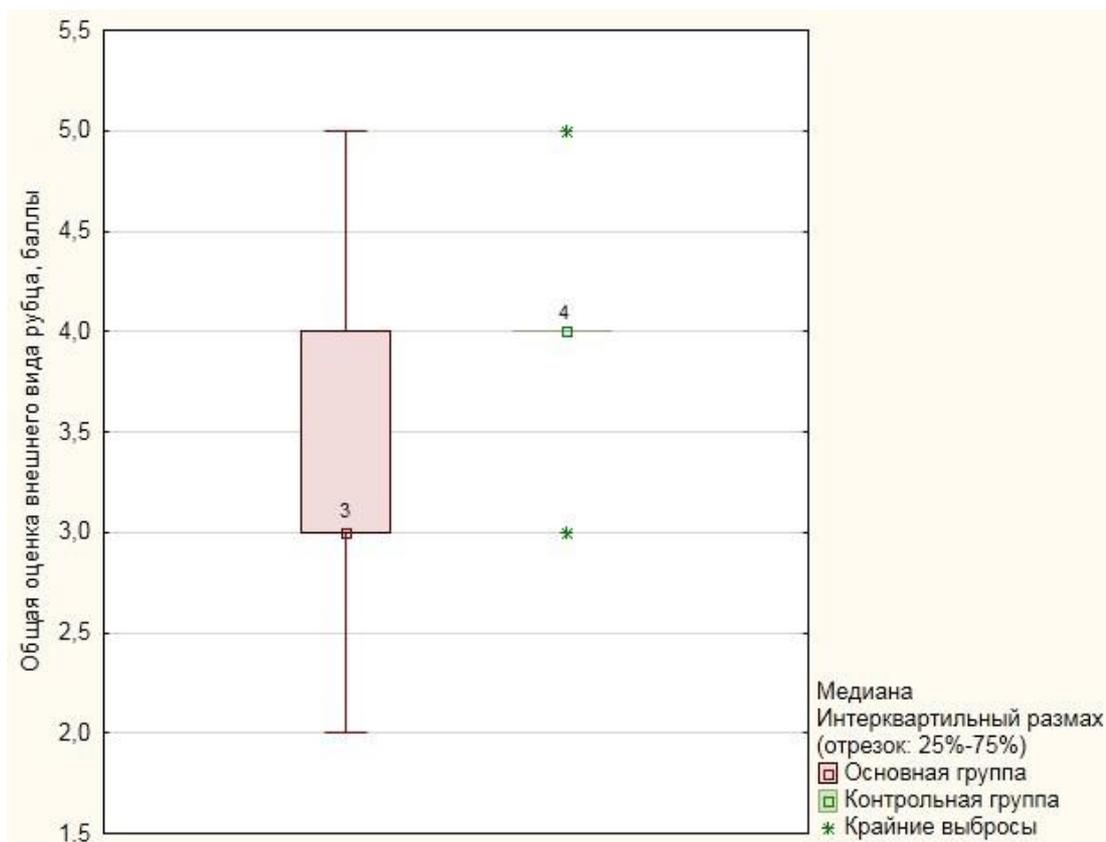


Рисунок 27. Общая оценка внешнего вида рубца с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 14 сутки исследования

Последняя оценка с использованием шкалы PSAS проводилась нами на 30 сутки исследования. У пациентов основной группы дискомфорт в области рубца составлял 1 [1;2] балл. Болезненности в области рубца практически не отмечалось у пациентов основной группы и составляла 1 [1;2] балла (Табл. 26).

Зуд был минимально выраженным или отсутствовал у исследуемых и составил 1[1;] балл. Внешний вид послеоперационной области был удовлетворительным у пациентов и составил 1[1;2] балл, имелись статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой ($p=0.02$).

Таблица 26 - Субъективные показатели в области послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 30 сутки

Исследуемые параметры	Субъективные показатели в области рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Нет дискомфорта, балл	1[1;2]	1[1;2]	p=0.907
Болезненность, балл	1[1;2]	1[1;2]	p=0.992
Зуд, балл	1[1;1]	1[1;2]	p=0.123
Выглядит как нормальная кожа, балл	1[1;2]	2[1;2]	p=0.02

Цвет рубца был максимально приближен к цвету здоровой кожи и составил 1[1;2] балл, при сравнении с контролем отмечались различия (p=0.046) (Табл. 27).

Таблица 27 - Оценка показателей формирования послеоперационного рубца по шкале PSAS в группах исследования на 30 сутки

Исследуемые параметры	Параметры формирования рубца в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Основная группа Me [Q25; Q75]	Контрольная группа Me [Q25; Q75]	
Цвет, балл	1[1;2]	2[1;2]	p=0.046
Плотность, балл	2[2;3]	3[2;3]	p=0.039
Толщина, балл	2[2;3]	3[3;3]	p=0.001
Рельеф поверхности, балл	1[1;2]	2[1;3]	p=0.004
Оценка внешнего вида рубца, балл	1[1;2]	2[2;2]	p=0.003

Плотность в области рубца была невыраженной у пациентов и составила 2 [2;3] балла (различия в сравнении с контролем составили $p=0.039$), а толщина рубца составляла 2 [2;3] балла (различия в сравнении с контрольной группой составили $p=0.001$). Рельеф поверхности у больных составил 1 [1;2] балл.

Таким образом, общая оценка внешнего вида рубца была удовлетворительной у пациентов и составила 1 [1;2] балл, а при сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия ($p=0.003$).

В контрольной группе на 30 сутки дискомфорт в области рубца составил 1 [1;2] балл. Боль в области рубца у больных составила 1 [1;2] балл. Общая оценка внешнего вида рубца (Рис. 28) была удовлетворительной у исследуемых пациентов контрольной группы на 30 сутки исследования и составляла 2 [2;2] балла.

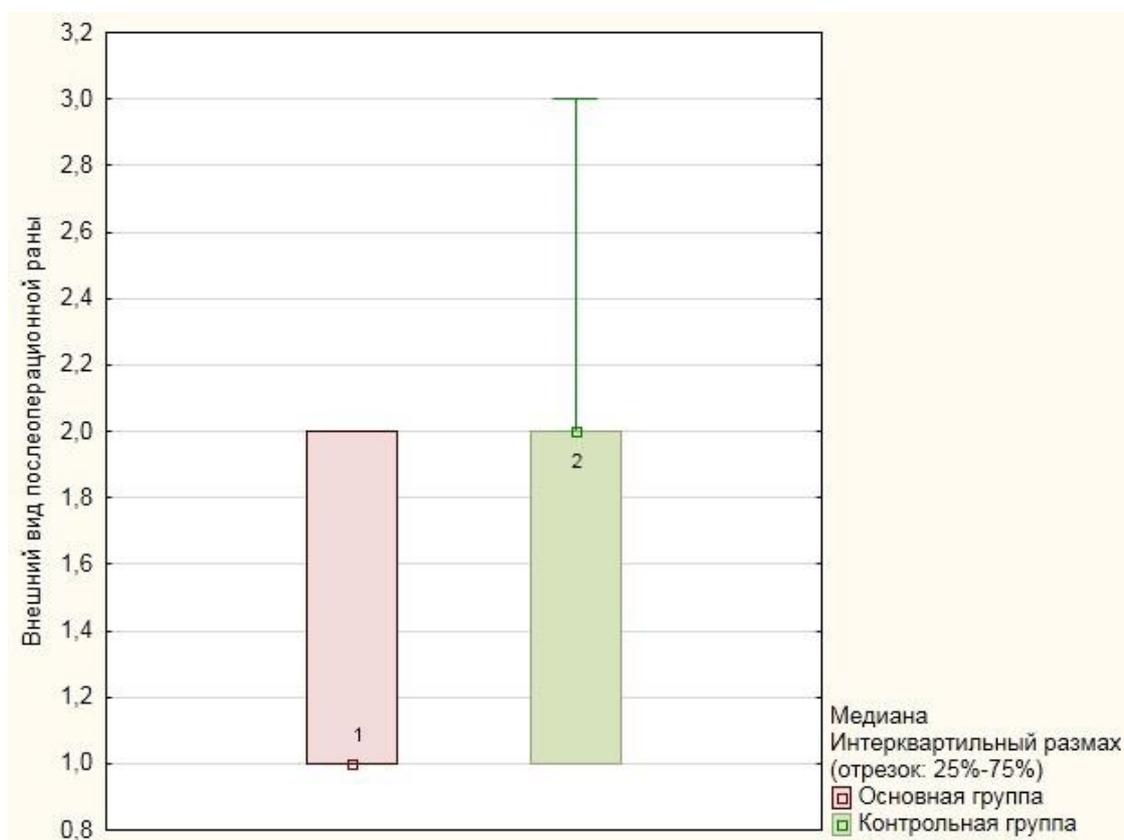


Рисунок 28. Оценка внешнего вида рубца с использованием шкалы PSAS между основной и контрольной группами на 30 сутки исследования

Зуд был минимальным и составлял 1 [1;2] балл, а внешний вид рубца был удовлетворительным у больных и составлял 2 [1;2] балла. Цвет в области проведения операции у пациентов составил 2 [1;2] балла, а плотность послеоперационного рубца составила 3 [2;3] балла. Толщина рубца у пациентов составила 3 [3;3] балла, а рельеф поверхности рубца был наименее выраженным и составил 2 [1;3] балла.

Таким образом, при оценке по шкале PSAS между исследуемыми обеих групп нами было обнаружено, что ряд показателей имели статистически значимые различия, так как помимо ускорения процессов регенерации тканей в области формирующегося послеоперационного рубца NO-терапия способна в значительной степени снижать дискомфорт, вызванный оперативным вмешательством, что благоприятно отражается на психоэмоциональном состоянии пациента.

3.4. Оценка тяжести пациентов с ринофимой с применением индекса RHISI

Оценка степени выраженности ринофимы (тяжести ринофимы) проводилась с помощью индекса RHISI. По истечению 3, 6 и 12 месяцев нами оценивалась степень выраженности ринофимы от визуально отсутствующих признаков патологии до ее гигантских размеров с наличием множества салных желез и выраженной сосудистой сети:

- 0 – нет признаков ринофимы;
- 1 – незначительное утолщение кожи;
- 2 – умеренное утолщение кожи;
- 3 – сильное утолщение кожи, наличие мелких долек;
- 4 – дольки с трещинами;
- 6 – гигантская ринофима.

Максимум один дополнительный балл присваивался при наличии сильно выраженной асимметрии, в большом количестве визуализируемых салных желез, значительной выраженности сосудистой сети на поверхности.

Так по истечению 3 месяцев после удаления ринофимы у исследуемых пациентов основной группы полностью отсутствовали признаки ринофимы и показатель составил 1 [0;1] балл (Табл. 28).

Таблица 28 - Оценка тяжести ринофимы с использованием индекса RHISI

Период исследования	Оценка тяжести ринофимы в группах исследования (балл)		Уровень значимости (p)
	Осн.группа Me [Q25; Q75]	Контр.группа Me [Q25; Q75]	
3 месяца, балл	1[0;1]	1[0;1]	p=0.946
6 месяцев, балл	1[1;1]	2[1;2]	p=0.831
12 месяцев, балл	1[1;2]	2[1;2]	p=0.662

При оценке с использованием индекса RHISI через 6 месяцев после хирургического лечения ринофимы у больных основной группы показатель составил 1 [1;1] балл. Последнее оценивание тяжести ринофимы с помощью индекса RHISI проводилось нами по истечению 12 месяцев. Так у больных основной группы показатель составил 1 [1;1] балл, а у пациентов контрольной группы 2 [1;2] балла.

Таким образом, приведенные нами данные подтверждают правильность формирования выборки пациентов, как в основную, так и в контрольную группу, а также эффективность подобранного нами метода хирургического лечения ринофимы. Важно отметить, что у пациентов основной группы (применялась NO-терапия) показатели тяжести ринофимы наименее выражены, однако данные результаты статистически не доказаны, что требует проведения дополнительных исследований.

Клинический пример 1

Больной М., 54 года, житель Московской области, обратился в районную поликлинику с жалобами на наличие плотного безболезненного образования в области наружного носа, затруднение дыхания и приема пищи. Больной направлен в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: ринофима. Поступил в ЛОР-клинику МОНИКИ 02.04.2019.

Анамнез заболевания: со слов пациента разрастание ткани наружного носа происходило в течение последних 12 лет. Несмотря на значительную деформацию носа, до обращения в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по поводу данного заболевания ранее не лечился. Пациент обеспокоен затрудненным дыханием через обе половины носа, трудностью приема пищи, однако лишь по настоянию родственников обратился за квалифицированной медицинской помощью.

Объективно: при визуальном осмотре конфигурация лица изменена и деформирована за счёт наличия плотного образования в области носа неправильной формы. Спереди образование нависает, за счёт чего нос пациента значительно увеличен в размерах. Неоднородные бугристые разрастания окрашены в багрово-красный цвет, имеют мягкую консистенцию. На поверхности бугристых образований располагаются расширенные устья сальных желез, телеангиэктазии, а также шаровидные красно-розовые папулы диаметром 0,1-0,2 см (Рис. 1, А). Носовое дыхание затруднено через обе половины носа, но больше справа. При обследовании слизистой оболочки полости носа визуализируется выраженная отёчность, а отделяемое из полости носа отсутствует.

При госпитализации: состояние пациента удовлетворительное. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено. Больной был осмотрен челюстно-лицевым хирургом, окулистом, неврологом. Патологий не выявлено. Отклонений в лабораторных показателях крови и мочи не обнаружено. На основании данных

анамнеза, клинической картины и осмотра больному выставлен диагноз: ринофима.

Методика лечения и оценка результата

08.04.2019 под общей анестезией было произведено удаление ринофимы с помощью холодноплазменного хирургического аппарата Coblator II Surgery System фирмы Arthro Care. Активным электродом «EVac 70 Xtra IC» от аппарата Coblator II Surgery System в режиме работы прибора «коблация» предварительно удалено образование, исходящее из области наружного носа, далее последовательно слой за слоем снята измененная кожа. Форма носа восстановлена. Кровотечение при выбранном методе хирургического лечения было минимальным. По окончании операции раневая поверхность обрабатывалась антибактериальной мазью и накладывалась асептическая повязка. Помимо хирургического лечения холодной плазмой, пациенту были выполнены ежедневные перевязки с использованием антибактериальной мази на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции. Частичная эпидермизация отмечена к концу 4-й недели послеоперационного периода (Рис.29,).

Макроскопически – новообразование бугристое, красновато-синюшного цвета, плотноэластической консистенции, размером 45×37×23 мм. По данным гистологического исследования: железистая форма ринофимы.



Рисунок 29. Больной М. в день госпитализации (А) и на 30 сутки после удаления ринофимы (В)

Оценка изменение уровня микроциркуляции послеоперационной области у пациента М.

С целью измерения уровня микроциркуляции в послеоперационной области у пациента М. нами был применен метод ЛДФ с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01». Оценка проводилась на протяжении 6 минут, а послеоперационная область обдувалась потоком воздуха на 0, 3 и 5 сутки исследования. Оценка степени тяжести ринофимы проводилась с помощью шести бального индекса RHISI. По истечению 3, 6 и 12 месяцев нами оценивалась степень выраженности ринофимы.

Также нами проводилась морфологическая оценка результатов с использованием десяти бальной шкалы OSAS, субъективная оценка пациента по десяти бальной шкале PSAS, в день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции (Табл. 29, 30).

Таблица 29 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале OSAS у пациента М.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале OSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Васкуляризация, балл	4	4	4	3	2
Пигментация, балл	5	4	7	7	3
Толщина, балл	5	4	4	3	3
Рельеф поверхности	5	4	3	3	3
Эластичность, балл	4	4	3	3	3
Площадь рубца, балл	3	3	2	2	2
Общая оценка внешнего вида рубца, балл	5	5	5	4	3

Объективная количественная оценка состояния рубцов проводилась с использованием шкал OSAS и PSAS.

Таблица 30 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале PSAS у пациента М.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале OSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Нет дискомфорта, балл	4	5	3	2	2
Болезненность, балл	3	3	3	3	2
Зуд, балл	3	4	4	5	3
Выглядит как нормальная кожа, балл	4	4	5	4	4
Цвет, балл	5	5	5	5	5
Плотность, балл	6	5	6	5	4
Толщина, балл	6	4	5	5	5
Рельеф поверхности, балл	5	4	4	4	3
Общая оценка рубца, балл	5	4	4	5	4

У больного М. в проведенном нами исследовании мы имели возможность в динамике наблюдать заживление послеоперационной раны и формирование рубца. Заживление было длительным, а к 30 суткам наблюдалась лишь

частичная эпидермизация. При оценке степени тяжести ринофимы начиная с 6 месяца исследования, наблюдалось умеренное утолщение кожи в области сформировавшегося рубца.

Клинический пример 2

Больной Д., 72 года, житель Московской области, обратился в поликлинику, по месту жительства предъявляя жалобы на наличие образования в области носа, а также трудности при приеме пищи и носовом дыхании. Пациент направлен в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: ринофима. Поступил в ЛОР-клинику МОНИКИ 07.05.2019.

Анамнез заболевания: со слов больного увеличение носа с разрастанием ткани происходило в течение последних 7-8 лет, точно сказать не смог, так как разрастание ткани происходило периодически- то быстро, то роста не наблюдалось вообще. По поводу данного образования ранее не обращался за профильной медицинской помощью, лечение не получал. Пациент обеспокоен внешним видом, а также затрудненным дыханием через обе половины носа и трудностью приема пищи.

Объективно: при осмотре конфигурация лица деформирована и изменена за счёт наличия плотного образования в области носа, которое имеет неправильную форму. Нос пациента значительно увеличен в размерах за счет частичного нависания образования. Бугристые разрастания не однородны по своей структуре и имеют багровую окраску, пальпаторно консистенция мягкая. Бугристые образования имеют густо расположенные устья слюнных желез, а также шаровидной формы розовые папулы диаметром около 0,2 см (Рис. 20, А). Носовое дыхание затруднено равномерно через обе половины носа. При осмотре слизистой оболочки полости носа наблюдается значительная отёчность, из полости носа отделяемое отсутствует.

При госпитализации: состояние пациента удовлетворительное. Регионарные лимфатические узлы в норме. Менингеальной и очаговой симптоматики выявлено не было. Больной получил консультации невролога,

челюстно-лицевого хирурга, окулиста. Патологий не выявлено. Был клинико-лабораторно обследован. Противопоказаний к операции не обнаружено. На основании данных анамнеза, клинической картины и осмотра больному выставлен диагноз: ринофима.

Методика лечения и оценки результата

08.05.2019 под местной анестезией было произведено удаление ринофимы с помощью холодноплазменного хирургического аппарата Coblator II Surgery System фирмы Arthro Care. Активным электродом «EVac 70 Xtra IC» от аппарата Coblator II Surgery System в режиме работы прибора «коблация». Проводилась послойная декорткация измененной патологическим процессом кожи слой за слоем, до придания носу эстетической формы. В ходе операции во время резецирования пораженных участков кожи наружного носа вводился палец в ноздрю больного, что позволяло пальпаторно контролировать глубину послойной декорткации ринофиматозной ткани. Также была сохранена интактная кожа на внутренней поверхности ноздрей. Гемостаз в ходе операции осуществлялся одномоментно с рассечением ткани при помощи прямой коагуляции с использованием режима работы прибора «коагуляция». Кровотечение при этом было минимальным. По окончании операции на раневую поверхность накладывалась асептическая черепичная повязка.

Помимо хирургического лечения холодной плазмой, в ходе исследования пациенту производилось воздействие на послеоперационную область наружного носа, с помощью отечественного аппарата для хирургии и NO-терапии воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН» на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции. NO-терапия была применена в максимальном режиме (2500 ppm) на протяжении 180 секунд (всего 7 сеансов). Полная эпидермизация отмечена к концу 3-й недели после операции (Рис. 30).



Рисунок 30. Больной Д. в день госпитализации (А) на 1 сутки после операции (В), на 7 сутки (С) и на 30 сутки после удаления ринофимы (D)

Макроскопически – бугристое новообразование, синюшно-красноватого цвета, плотноэластической консистенции, размером 95×64×47мм. По данным гистологического исследования: железистая форма ринофимы.

Оценка изменения уровня микроциркуляции послеоперационной области у пациента Д.

Уровень микроциркуляции в послеоперационной области у пациента Д. измерялся нами с применением метода ЛДФ с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01». Послеоперационная область обдувалась NO-содержащим воздушным потоком на 0, 3 и 5 сутки исследования, оценка проводилась в течение 6 минут, где показатель на 0 сутки составил 17,32 пер.ед., на 3 сутки – 20,54, на 5 сутки 21,13 пер. ед. По истечению 3, 6 и 12 месяцев нами оценивалась степень выраженности ринофимы по шести бальной шкале RHISI, где показатель составил 1 балл.

Нами также проводилась морфологическая оценка результатов по десяти бальной шкале OSAS, а субъективная оценка пациента Д. по десяти бальной

шкале PSAS, в день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции (Табл. 31, 32).

Таблица 31 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале OSAS у пациента Д.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале OSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Васкуляризация, балл	3	3	2	1	1
Пигментация, балл	4	3	2	2	1
Толщина, балл	4	4	3	2	1
Рельеф поверхности, балл	4	3	3	2	1
Эластичность, балл	4	4	3	3	2
Площадь рубца, балл	2	5	4	3	2
Общая оценка внешн. вида рубца, балл	4	4	3	2	1

На примере пациента Д. мы имели возможность наблюдать, каким образом, NO-терапия, применяемая нами в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказала влияние на ускорение регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны в области наружного носа. Удалось значительно уменьшить количество койко-дней у пациента Д., а также добиться более выраженного косметического эффекта.

В проведенном нами исследовании у пациента Д. мы наблюдали в динамике заживление послеоперационной раны и формирование рубца на фоне проведения NO-терапии и после нее. Заживление было стремительным, а к 30 суткам наблюдалась полная эпидермизация. При оценке степени тяжести ринофимы на 3, 6 и 12 месяцев исследования, наблюдалось незначительное утолщение кожи в области сформировавшегося рубца.

Таблица 32 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале PSAS у пациента Д.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале PSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки

	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Нет дискомфорта, балл	2	2	2	0	0
Болезненность, балл	1	1	0	0	0
Зуд, балл	2	2	2	2	1
Выглядит как нормальная кожа, балл	3	3	3	2	2
Цвет, балл	4	4	3	3	3
Плотность, балл	5	4	3	3	2
Толщина, балл	4	3	2	2	1
Рельеф поверхности, балл	4	3	3	2	1
Общая оценка рубца, балл	4	3	2	2	1

Таким образом, на примере пациента Д. нами наглядно продемонстрировано как NO-терапия, применяемая в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказала влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны. Также стало возможным сокращение количества койко-дней у пациента основной группы и достижение более выраженного косметического эффекта.

Клинический пример 3

Больной А., 75 лет, житель г. Москвы, обратился в поликлинику, по месту жительства предъявляя жалобы объемное образование в области носа, а также трудности при носовом дыхании. Пациент направлен в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: ринофима. Поступил в ЛОР-клинику МОНИКИ 11.12.2019 г.

Анамнез заболевания: со слов больного увеличение образования наблюдалось в течение последних 7 лет с периодами быстрого и замедленного роста. По поводу данного образования за профильной медицинской помощью ранее не обращался, лечение не получал. Пациент обеспокоен внешним видом, а также затрудненным дыханием через обе половины носа, считает себя непривлекательным, практически не выходит на улицу, ведет затворнический образ жизни.

Объективно: при осмотре конфигурация лица деформирована и изменена за счёт наличия плотного образования в области наружного носа, образование имеет неправильную форму. Нос пациента увеличен в размерах за счёт частичного нависания образования. Бугристые разрастания по своей структуре не однородны, пальпаторно консистенция мягкая. Образование имеют густо расположенные устья сальных желез (Рис. 31).



Рисунок 31. Больной А. в день госпитализации (ринофима) (А, Б, В)

Носовое дыхание затруднено равномерно через обе половины носа. При осмотре слизистой оболочки полости носа наблюдается значительная отёчность, из полости носа отделяемое отсутствует.

При госпитализации: состояние пациента удовлетворительное. Регионарные лимфатические узлы в пределах нормы. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено. Больной получил консультации невролога, челюстно-лицевого хирурга и окулиста. Патологий выявлено не было. Был клинико-лабораторно обследован. Противопоказаний к операции нет. На основании данных анамнеза, клинической картины и осмотра больному установлен диагноз: ринофима.

Методика лечения и оценки результата

13.12.2019 г. под местной анестезией было произведено удаление ринофимы с помощью холодноплазменного хирургического аппарата Coblator II Surgery System фирмы Arthro Care. Проводилась послойная декортикация измененной патологическим процессом кожи слой за слоем, до придания носу эстетической формы (Рис. 32).

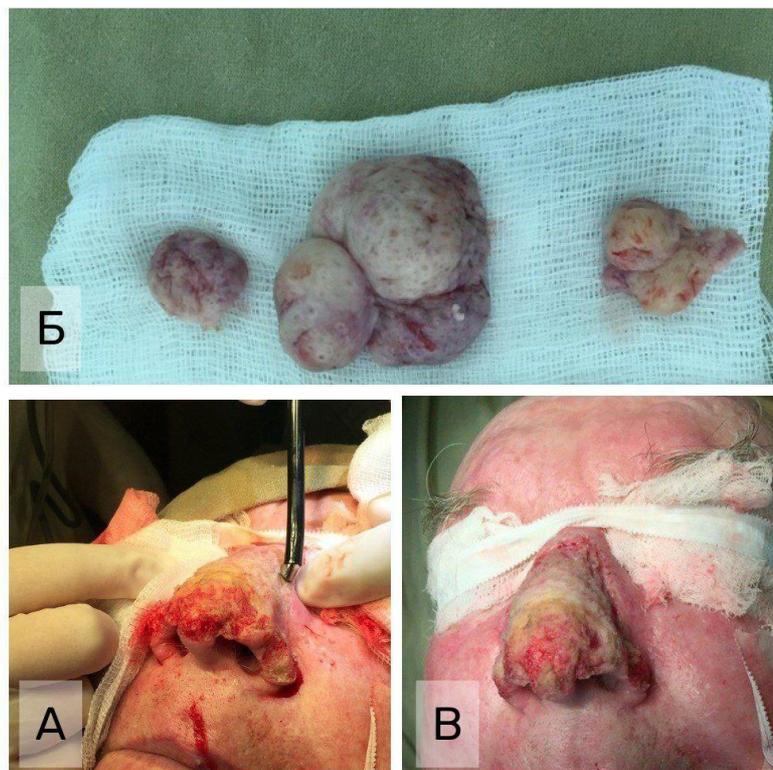


Рисунок 32. Больной А. интраоперационные фото (А, Б, В)

В ходе операции во время резецирования пораженных участков кожи наружного носа вводился палец в ноздрю больного, что позволяло пальпаторно контролировать глубину послойной декортикации ринофиматозной ткани. Была сохранена интактная кожа на внутренней поверхности ноздрей. Гемостаз в ходе операции осуществлялся одновременно с рассечением ткани при помощи прямой коагуляции с использованием режима работы прибора «коагуляция». Кровотечение было минимальным. По окончании операции на рану накладывалась асептическая черепичная повязка.

Помимо хирургического лечения холодной плазмой, в ходе исследования пациенту производилось воздействие на послеоперационную область

наружного носа, с помощью аппарата для хирургии и NO-терапии воздушно-плазменный СКВП/NO-OI «ПЛАЗОН» на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции. NO-терапия была применена в максимальном режиме (2500 ppm) на протяжении 180 секунд (7 сеансов). (Рис. 33).



Рисунок 33. Больной А. 1 сутки после операции (А), на 14 сутки (В) и на 30 сутки после удаления ринофимы (В)

Оценка изменение уровня микроциркуляции послеоперационной области у пациента А.

Уровень микроциркуляции в послеоперационной области у пациента А. измерялся нами с применением метода ЛДФ с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01». Послеоперационная область обдувалась NO-содержащим воздушным потоком на 0, 3 и 5 сутки исследования, оценка проводилась в течение 6 минут, где показатель на 0 сутки составил 17,12 пер.ед., на 3 сутки – 21,04, на 5 сутки 20,12 пер. ед. По истечению 3, 6 и 12 месяцев нами оценивалась степень выраженности ринофимы по шести бальной шкале RHISI, где показатель составил 1 балл.

Нами также проводилась морфологическая оценка результатов по 10-ти бальной шкале OSAS, а субъективная оценка пациента А. по десяти бальной шкале PSAS, в день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции (Табл. 33, 34).

Таблица 33 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале OSAS у пациента А.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале OSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Васкуляризация, балл	3	2	2	1	1
Пигментация, балл	4	3	2	2	1
Толщина, балл	4	3	3	2	1
Рельеф поверхности, балл	3	3	3	1	1
Эластичность, балл	4	3	3	2	2
Площадь рубца, балл	3	3	1	1	1
Общая оценка внешн. вида рубца, балл	3	3	3	2	1

На примере пациента А. мы имели возможность наблюдать, каким образом, NO-терапия, применяемая нами в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказывала влияние на ускорение регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны в

области наружного носа. Удалось значительно уменьшить количество койко-дней у пациента А., а также добиться более выраженного косметического эффекта.

Таблица 34 - Динамика состояния послеоперационной раны по шкале PSAS у пациента А.

Исследуемые параметры	Период исследования состояния послеоперационной раны по шкале PSAS (балл)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Нет дискомфорта, балл	4	4	3	2	1
Болезненность, балл	4	3	2	1	0
Зуд, балл	3	3	2	1	0
Выглядит как нормальная кожа, балл	4	3	2	2	1
Цвет, балл	4	3	3	2	1
Плотность, балл	3	2	2	2	0
Толщина, балл	4	3	2	1	0
Рельеф поверхности, балл	4	4	2	1	1
Общая оценка рубца, балл	4	3	2	1	0

В проведенном нами исследовании у пациента А. мы наблюдали в динамике заживление послеоперационной раны и формирование рубца на фоне проведения NO-терапии и после нее. Заживление было стремительным, а к 30 суткам наблюдалась полная эпидермизация (Рис. 30). При оценке степени тяжести ринофимы на 3, 6 и 12 месяцев исследования, наблюдалось незначительное утолщение кожи в области сформировавшегося рубца.

Таким образом, на примере пациента А. нами наглядно продемонстрировано как NO-терапия, применяемая в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказала влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны. Также стало возможным сокращение количества койко-дней у пациента основной группы и достижение более выраженного косметического эффекта.

3.5. Резюме

Проведен подробный анализ эффективности лечения у пациентов с ринофимой в основной и контрольной группах. Показано, что пациенты представляют собой сложную группу больных, состоящую из длительно болеющих пациентов. Проведен сравнительный анализ эффективности удаления ринофимы с помощью холодноплазменного аппарата Coblator II с последующей NO-терапией в послеоперационном периоде. Применение NO-терапии в послеоперационном периоде в основной группе позволило повысить эффективность лечения и улучшить косметические результаты после вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ринофима до настоящего времени остается актуальной проблемой дерматологии, косметологии и хирургии [Eckel R., 2014; Rainer V. M., 2015]. В Российской Федерации на розацеа и ринофиму приходится более 5% всех дерматологических заболеваний. [Карпова А.В. и др., 2018]. Единственным высокоэффективным способом лечения ринофимы остается хирургический метод. Однако основные принципы современного хирургического лечения являются далеко несовершенными и имеют ряд побочных эффектов и осложнений.

Нынешние приоритеты в лечении ринофимы отдаются таким методикам хирургического лечения, при которых возможна самопроизвольная реэпителизация раневой поверхности, что демонстрирует наиболее выраженный косметический результат. Преимуществами современных хирургических методик является: минимальное травмирование и термическое повреждение здоровых тканей, отсутствие кровотечения, безболезненность, предельно низкая вероятность послеоперационных осложнений, непродолжительный процесс реабилитации [Мустафаев Д.М. и др., 2010]. Однако сведений о лечении пациентов с ринофимой с применением NO-терапии в послеоперационном периоде не обнаружено ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Целью исследования являлось улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ринофимой за счет применения NO-терапии в послеоперационном периоде.

В проведенном нами исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом ринофима, проходивших хирургическое лечение на базе оториноларингологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, среди которых 12 женщин и 38 мужчин с медианой возраста 64,5 лет. Медиана давности ринофимы составила 5,5 лет. Исследуемые больные

прошли рандомизацию в 2 группы: основную (n=25), контрольную (n=25) в соотношении 2:1 методом конвертов.

Пациентам обеих групп было выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления ринофимы методом холодной плазмы. Активным электродом «EVac 70 Xtra IC» в режиме работы прибора «коблация» было осуществлено удаление большой массы ринофимы. Помимо хирургического лечения холодной плазмой всем пациентам выполнялись ежедневные перевязки с использованием мази левомеколь на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции. Пациентам исследуемой группы (основная группа) помимо хирургического лечения методом холодной плазмы на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 сутки после операции была применена NO-терапия в максимальном режиме (2500 ppm) на протяжении 180 секунд (всего 7 сеансов).

Безопасность NO-терапии оценивали по сообщениям о побочных явлениях и на визуальных осмотрах на предмет наличия кровотечения, ожогов, некротических изменений. Исследуемые пациенты в обеих группах были обследованы амбулаторно на догоспитальном этапе, в том числе на наличие сопутствующих заболеваний. В обеих группах у пациентов проводилась оценка хирургического вмешательства и качества течения послеоперационного периода по специализированным шкалам и индексам. Помимо шкал для оценки состояния микроциркуляции в послеоперационной области применяли и ЛДФ.

Для оценки регенерации раневой поверхности использовали следующие шкалы и индексы: OSAS, PSAS, RHISI. Для оценки состояния рубца врачом использовалась шкала OSAS. С ее помощью давалась оценка степени васкуляризации, пигментации, рельефа рубца и пр. Для оценки состояния рубцов пациентом применялась шкала PSAS. С ее помощью пациент оценивал цвет рубца, болезненность, зуд, жесткость рубцовой ткани и т.д. Для оценки тяжести ринофимы использовался индекс RHISI. Данный индекс позволял оценить степень выраженности ринофимы от визуально отсутствующих признаков патологии до ее гигантских размеров с наличием множества сальных желез и выраженной сосудистой сети.

При сборе анамнестических данных особое внимание уделялось выявлению давности заболевания, частоте обострений, а также длительности периодов ремиссии. Длительность заболевания изменялась и у половины исследуемых составляла от 2-х до 5 лет, а у второй половины давность патологии была в интервале от 6 до 11 лет.

С целью изучения состояния микроциркуляции в послеоперационной области у больных ринофимой использовался метод ЛДФ. Данный метод представлял собой зондирование исследуемой ткани лазерным излучением, после чего производилась обработка полученных данных. В процессе исследования происходила регистрация в микроциркуляторном русле изменения потока крови. Среднее значение уровня микроциркуляции до воздействия в основной группе составило $19,5 \pm 0,46$ (15,44; 22,38) пф. ед., а в контрольной $18,8 \pm 0,37$ (16,78; 20,54) пф. ед. Следовательно, исходный уровень микроциркуляции в обеих группах не имел статистических различий ($p=0,209$). На 3 сутки у исследуемых основной группы показатели микроциркуляции составили $20,7 \pm 0,4$ (16,98; 23,44) пф. ед., а в контрольной группе $19,7 \pm 0,35$ (16,89; 22,05). На заключительные 5 сутки исследования среднее значение показателя микроциркуляции в основной группе составило $21,2 \pm 0,4$ (19,32; 23,02) пф. ед., а у исследуемых контрольной группы $20,0 \pm 0,35$ (18,32; 21,45) пф. ед.

Таким образом, при сравнении пациентов основной и контрольных групп на 3 сутки после хирургического удаления ринофимы нами были выявлены статистически значимые различия, что с высокой вероятностью свидетельствует об улучшении перфузии послеоперационных тканей и ускорении процесса регенерации вызванное положительным действием NO-терапии у пациентов основной группы. Однако однозначно истолковать показатель микроциркуляции достаточно сложно, поэтому, несмотря на статистически значимые различия, нами были дополнительно использованы шкалы и индексы.

Визуальная оценка результатов с использованием шкалы OSAS проанализирована нами в день проведения операции по удалению ринофимы (0 сутки), а также на 3, 7, 14, и 30 сутки после операции. Так на 3 сутки после хирургического лечения ринофимы медиана выраженности васкуляризации в основной группе составила 6 [6;7] баллов, имелись статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой – 7 [6;7] баллов ($p=0.039$). Медиана пигментации в области рубца у пациентов основной группы составила 5 [5;6] баллов, нами были выявлены статистические различия ($p=0.044$).

При оценке на 7 сутки медиана выраженности васкуляризации пациентов основной группы составила 5 [5;6] баллов, в сравнении с контрольной группой имелись статистически значимые различия – 6 [6;6] баллов ($p=0.008$). Медиана основной группы по степени пигментации рубца составила 6 [6;7] баллов, а медиана рельефа поверхности рубца составляла 3 [3;4] балла, также были отмечены статистически значимые различия ($p=0.012$ и $p=0.042$ соответственно). Медиана эластичности рубца в основной группе составила 6 [5;6] баллов, выявлены достоверные различия ($p < 0.001$). Следует отметить, что на 7 сутки у пациентов обеих групп послеоперационная рана была сухой без гиперемии, отечности и прочих явлений. Отслаивание краев струпа на всей поверхности рубца наблюдалось лишь у пациентов основной группы.

Таким образом, было показано на какие звенья заживления раны в первую очередь воздействует NO-терапия, а именно степень васкуляризации служит индикатором эффективности заживления, а эластичность рубца играет важную роль в степени выраженности косметического дефекта.

При оценке на 14 сутки у пациентов основной группы с применением шкалы OSAS нами были выявлены наиболее выраженными изменения. Так медиана выраженности степени васкуляризации больных основной группы составила 3 [3;4] балла, имелись статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой – 4 [4;5] балла ($p < 0.001$). Медиана основной группы по степени пигментации составила 3 [3;5] балла, медиана общей оценки внешнего вида рубца составила 4 [4;5] балла, выявлены значимые статистические

различия ($p < 0.001$). Также на 14 сутки исследования при осмотре у пациентов основной группы отмечалось полное отсутствие струпа.

Таким образом, наиболее выраженные эффекты NO-терапии наблюдались нами на 14 сутки исследования, так как при сравнении показателей между основной и контрольной группами были выявлены статистически значимые различия по каждому параметру шкалы. Это свидетельствует о том, что NO-терапия, а именно экзогенный NO в равной степени оказывает влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей и значительно сокращает процесс эпителизации после хирургического удаления ринофимы.

Последняя оценка состояния рубца проводилась на 30 сутки после хирургического удаления ринофимы у пациентов обеих групп. Медиана толщины рубца у пациентов основной группы составила 2 [2;3] балла, при сравнении показателей с контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия – 3 [3;3] балла ($p=0.028$). Медиана рельефа поверхности рубца составила 2 [2;2] балла, тогда как медиана площади рубца составила 1 [1;2] балл, в сравнении с контрольной группой были обнаружены различия – 2 [2;3] балла ($p < 0.001$). Общая оценка рубца на 30 сутки имела медиану 1 [1;2] балл, а различия с контрольной группой также были статистически значимы ($p=0.026$).

Таким образом, NO-терапия, применяемая нами в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы, оказала влияние на ускорение всех звеньев регенерации тканей, что позволило сократить процесс эпителизации раны в области наружного носа, значительно уменьшить количество койко-дней у пациентов основной группы, а также добиться более выраженного косметического эффекта.

Субъективная оценка результатов проводилась по десяти бальной шкале PSAS. С помощью данной шкалы пациент оценивал цвет рубца, болезненность, зуд, жесткость рубцовой ткани и т.д. в 0, 3, 7, 14, и 30 сутки после операции. При оценке на 3 сутки у пациентов основной группы медиана наличия

болезненности в области послеоперационной раны составила 4 [3;4] балла, а медиана зуда составила 3 [3;4] балла, в сравнении с контрольной группой имелись статистически значимые различия ($p < 0.001$). На 7 сутки у пациентов основной группы медиана болезненности составила 3 [3;4] балла, медиана внешнего вида рубца составила 6 [6;7] баллов, медиана цвета рубца в области наружного носа составляла 7 [6;7] баллов, отмечались различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0.001$).

На 14 сутки у больных основной группы медиана внешнего вида рубца составила 3 [3;4] балла, медиана цвета послеоперационного рубца составила 3 [3;4] балла, медиана плотности рубца 3 [3;4] балла, а при сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия ($p < 0.001$). Медиана основной группы в отношении рельефа поверхности рубцовой ткани составила 3 [3;4] балла, при сопоставлении с контрольной группой, также обнаружены статистические различия ($p < 0.001$). На заключительные 30 сутки исследования у пациентов основной группы медиана общей оценки внешнего вида рубца составила 1 [1;2] балл, тогда как в контрольной группе 2 [1;2] балла ($p=0.02$).

Таким образом, при оценке по шкале PSAS между исследуемыми обеими группами нами были выявлены статистически значимые различия. Это свидетельствует о том, что NO-терапия способна в значительной степени снижать дискомфорт и другие негативные явления в послеоперационной области, что благоприятно отражается на психоэмоциональном состоянии пациента.

Также, по истечению 3, 6 и 12 месяцев нами оценивалась степень выраженности ринофимы. Оценка степени выраженности ринофимы (тяжести ринофимы) проводилась с помощью индекса RHISI у пациентов обеих групп. Статистически значимых различий обнаружено не было.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать больным с ринофимой, как метод выбора при удалении ринофимы с помощью

холодноплазменного аппарата Coblator II NO-терапии в раннем послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Применение NO-содержащего газового потока вызывает улучшение микроциркуляции тканей в области наружного носа. На 5 сутки после NO-терапии показатель микроциркуляции в основной группе составил $21,2 \pm 0,4$ пф.ед., что значимо больше ($p=0,034$) соответствующего показателя в контрольной группе - $20,0 \pm 0,35$ пф.ед.

2. При изучении влияния экзогенного оксида азота на послеоперационную область выявлены статистически значимые улучшения всех звеньев регенерации тканей по результатам шкал PSAS и OSAS, что подтверждает целесообразность проведения NO-терапии после хирургического лечения ринофимы, а также дает возможность сформировать программы NO-терапии для данной категории пациентов.

3. Разработанная методика NO-терапии, применяемая в первые 7 суток после хирургического удаления ринофимы, оказывает положительное воздействие на состояние послеоперационной раны, формирование послеоперационного рубца, а также способствует значительному ускорению процессов регенерации в послеоперационной области, что сокращает сроки полной эпидермизации до 14 дней.

4. При изучении как ближайших, так и отдаленных результатов лечения пациентов с ринофимой, получавших NO-терапию в послеоперационном периоде, было выявлено, что воздействие NO-содержащего газового потока в первые 7 суток после хирургического лечения ринофимы позволяют добиться более выраженного косметического эффекта и снизить риск рецидива заболевания. Площадь рубца на 30 сутки в основной группе составила 1 [1;2] балл, оценка внешнего вида рубца 1 [1;2] балл ($p < 0.001$ и $p=0.026$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После хирургического удаления ринофимы в первые 7 суток после проведения операции рекомендуется проводить NO-терапию в области формирующегося послеоперационного рубца.
2. Учитывая особенности заболевания ринофима, а также наличие значительной раневой поверхности, после проведения операции рекомендуется применять NO-терапию в максимальном режиме на протяжении 180 секунд.
3. Начинать воздействие NO-содержащего газового потока на послеоперационную область следует уже в день проведения операции по удалению ринофимы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NO – оксид азота

TLR – Toll-like receptors

NOS – NO-синтаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые: иллюстрированное руководство. – М.: Медицинская книга, 2005. – 220 с.
2. Албертс А. Молекулярная биология клетки / Д. Брей, Р. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон. Пер. с англ. 2-е изд. – М.: Мир, 1994. –521 с.
3. Алейник А.Н. Плазменная медицина: учебное пособие. – Томск: ТПУ, 2011. – 45 с.
4. Алибеков И.М. Опухоли кожи носа и опыт лечения в амбулаторных условиях / АА. Чесноков, Д.Г. Гуз, А.Г. Худин // Материалы 1 Петербургского форума оториноларингологов России, СПб, 2012. том-1. С. 90-93.
5. Алибеков И.М., Гуз Д.Г., Худин А.Г. Современные методы лечения опухолевых заболеваний ЛОР органов в амбулаторных условиях // Материалы XIII съезда оториноларингологов России, СПб, 2011. том-1. С.3-7.
6. Бабьяк В.И. Оториноларингология: руководство в 2 томах. Том 1. – СПб. 2009. – 390 с.
7. Байес де Луна А., Фиол-Сала М., Антман Э.М. ЭКГ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: Пер. с англ.–М.: Мед. лит., 2009.–112 с.
8. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. Рациональная нейропротекция: учеб. пособие. – Донецк: Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
9. Богомильский М.Р., Страчунский Л.С. Рациональная терапия острых и хронических синуситов у детей // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста в фармакотерапии болезней лор-органов. 2001. С. 21-23.
10. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. 2001. №3. С. 21-30.

11. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. 1998. № 63 (7). С. 924-938.
12. Виничук С.М., Черенко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения: учебник. – Киев: ООО «Комполис», 2003, – 120 с.
13. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антибиот. Химиотер. 1998. №43 (2). С. 24-29.
14. Волков А.Н. NO-терапия острого цистита / А.В. Есипов, А.И. Керницкий, В.К. Шишло // Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС, Красногорск, 2009. С. 137-138.
15. Голиков П. П. Роль оксида азота в патологии // Медицина. 1999. № 5. С. 8-13.
16. Голубовский Г.А. Применение экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями верхних дыхательных путей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 24 с.
17. Грачев С.В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. 2001. С. 19-22.
18. Гунько В.И. Радиохирургический метод в лечении ринофимы / В.Д. Труфанов, Л.В. Сульповар, Н.Н. Соколова // Вестник Эстетической Медицины. 2009. т.8. №3. С. 27-31.
19. Гунько В.И., Труфанов В.Д., Занделов В.Л. Опыт применения прибора «Сургитрон ТМ» при лечении ринофим // Медицинский Алфавит. Стоматология III. 2008. № 9 (96). С. 30-33.
20. Гурьев Г.С., Лисовский А.В. Лимфотропная и NO-терапия в профилактике раневой инфекции // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010. №11 (3). С. 72.

21. Гюсан А.О. Два наблюдения ринофимы // Журн. ушн. нос. и гор. бол. 1990. №5. С. 65-67;
22. Давыдова А.В. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа // Саратовский научно-медицинский журнал. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 2013. №9 (3). С. 561-565.
23. Есипов А.В. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индукцией полового члена (болезнь Пейрони) / А.Д. Коридзе, А.И. Керницкий, А.Б. Лазарев // Сборник тезисов XXXX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС, Красногорск, 2009. С. 140-144.
24. Есипов А.В., Лазарев А.Б. Применение NO-терапии в лечении больных фибропластической индукцией полового члена (болезнь Пейрони) // Сборник тезисов XXXIX научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС, Красногорск, 2008. С. 114-118.
25. Ефименко Н.А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике: руководство. – М.: Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, 2003. – 96 с.
26. Жуликов А.Л., Маланин Д.А. Применение метода холодноплазменной абляции в травматологии и других областях хирургии. Новые методы в эксперименте и клинике // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2008. № 1. С. 59-61.
27. Жумантаева Н.А., Алейник А.Н. Разработка макета прибора, обеспечивающего холодно-плазменную коблацию биологических тканей // Наука. Технологии. Инновации: материалы всероссийской научной конференции молодых ученых, Новосибирск, 2014. Ч. 7. С. 23-26.
28. Жумантаева Н.А., Новоселова А.С. Разработка прибора для удаления тканей с помощью коблации // Современные техника и технологии:

сборник трудов международной научнопрактической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск, 2011. Т. 3. С. 27-28.

29. Жумантаева Н.А., Тургунова Н.Д. Плазменная медицина // Известия высших учебных заведений. Физика. 2012. Т. 55, № 2/2. С. 212-215.

30. Журавлев А.С., Питенко М.М., Яценко М.И. Еще раз о ринофиме // Журнал отоларингологических заболеваний. 2012. №3. С. 8-14.

31. Забродский А.Н. Лимфотропная и NO-терапия в комплексном лечении урологических осложнений при позвоночно-спинномозговой травме / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.К. Шишло // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2009. №10 (2). С. 43.

32. Загидуллин Б.И., Хафизов Р.Р. Возможности использования картирования поверхности сердца при хирургическом лечении ИБС // Современные проблемы науки и образования (электронный). 2012. № 3. С. 23-29.

33. Загидуллин Б.И., Хафизов Р.Р. Значение картирования поверхности сердца при полисосудистом поражении коронарных сосудов // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С.295-299.

34. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. Современные технологии в лечении заболеваний уха, горла и носа: учебник. – М.: Медкнига, 2008. – 355 с.

35. Злобина Н.В., Асманов А.И., Радциг Е.Ю. Современные методы хирургического лечения структур носоглотки: преимущества и перспективы // Лечебное дело. 2016. № 2. С.58-63.

36. Иванова О.Л. Кожные и венерические болезни: справочник. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.

37. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.

38. Извин А. И. Экологическая обстановка в Тюменской области и ее влияние на ЛОР-заболеваемость// Новости оторинолар. и логопатол. 1999. № 2 (18). С. 69–70.

39. Кабисов Р.К., Соколов В.В., Шехтер А.Б. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных // Российский онкологический журнал. 2000. №1, с. 24-29.
40. Калашникова Н.Г. Практические аспекты лазерной коррекции рубцов // Косметическая медицина. 2016. №3. С. 64-71.
41. Карпова А.В. Предпосылки роста заболеваемости розацеа в городе Москва / Э.А. Баткаев, П.П. Огурцов, Е.Н. Маляренко, Н.М. Макарова // Вопросы дерматовенерологии. 2018. С. 76-79.
42. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии // Вестник дерматол. и венерол. 2011. № 2. С. 18-25.
43. Киселев А.С. Случай ринофимы, излеченный радиохирургическим методом // Российская ринология. 2006. № 3. С. 35-37.
44. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клиноморфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляции. 1998. том 5. С. 84-101.
45. Козлов В.С., Шиленков А.А. Оптимизация хирургического подхода при лечении ринофимы // Отоларингология. Клинический Вестник. 2013. №1. С. 27-30.
46. Короткова Н.Л., Иванов С.Ю. Хирургическая тактика лечения больных с последствиями ожогов лица // Анналы пластической реконструктивной эстетической хирургии. 2012. №4. С.10–7.
47. Косакян С. М. Влияние оксида азота в газовом потоке на заживление эрозий и проникающих ран роговицы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 25 с.
48. Красножен В.Н. Радиоволновая хирургия в оториноларингологии // Медицинский совет. 2016. № 6. С.52-55.
49. Курдина М.И. Терапия розацеа. Сообщение 3 // Вестник дерматол. и венерол. 1998. №4. С. 16–20.

50. Курдина М.И. Розацеа (Ч. 1. Этиология, патогенез, клиника) // Эстетическая медицина. 2004. №3 (4). С. 366–372.
51. Курдина М.И. Розацеа (Ч. 2. Этиология, патогенез, клиника) // Эстетическая медицина. 2004. № 4 (1). С. 62–67.
52. Литвинов А.В., Литвинова И.А. Нобелевская плеяда медицинских открытий: руководство. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2008. – 208 с.
53. Лихачев А.Г. Ринофима // Справочник по оториноларингологии. 1981. №1. С. 117-118.
54. Лукьяненко А.Б. Влияние монооксида азота на уровень бактериальной обсемененности перитонеального выпота в условиях перитонита / В.И. Вторенко, Л.А. Марахонич, В.К. Шишло, М.А. Сакиев // Сборник материалов XXXVI научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС: «60 лет на страже здоровья. 5 ЦВКГ ВВС», Красногорск, 2006. С. 107-108.
55. Лукьяненко А.Б., Марахонич Л.А., Шишло В.К. Экспериментальное обоснование применения экзогенного монооксида азота с иммуностимулирующей и лимфодренажной целью в условиях перитонита // Сборник тезисов XXXIV научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС «Современные аспекты совершенствования качества медицинской помощи в многопрофильном военном госпитале», Красногорск, 2004. С. 146-148.
56. Мануйлов Е.Н. Ринофима // Большая медицинская энциклопедия. Москва. 1984. Т. 62. С. 306- 307.
57. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. 2007. №2. С. 25-34.
58. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журнал. 2000. № 10. С. 1283-1292.

59. Марахонич Л.А. Перспективы развития плазменной хирургии в военной медицине / А.В. Пекшев, Н.А. Ефименко, В.И. Москаленко // Военно-медицинский журнал. 2001. № 4. С. 32-35.
60. Миринова Л.Г. Медицинская косметология: Пособие для врачей и косметологов. – М., КРОН-ПРЕСС, 2000, – 217 с.
61. Монахов С.А. Часослов дермато-венеролога: учебник – М.: Искусство и Образование, 2008. – 95 с.
62. Москаленко В.И. Воздействие монооксида азота на процессы неоангиогенеза и на эндотелий кровеносных микрососудов на фоне эксперимента в условиях моделирования хирургической раны передней брюшной стенки / А.В. Лисовский, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло // Сборник тезисов XXXXII научно-практической конференции врачей ФГУ 5 ЦВКГ ВВС. Красногорск, 2010. С. 186-198.
63. Москаленко В.И. Комплексное лечение огнестрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007.
64. Москаленко В.И., Вторенко Д.В. Основы взаимодействия NO- и лимфотропной терапии // Сборник тезисов XXXXIV научно-практической конференции врачей филиала № 1 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России», Красногорск, 2012, С. 51-52.
65. Москаленко В.И., Гурьев Г.С., Шишло В.К. Методы лимфатической и NO-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей // Вестник лимфологии. 2009. № 4. С. 37-43.
66. Москаленко В.И., Есипов А.В. Лимфатическая терапия в военной медицине // Вестник лимфологии. 2008. № 1. С 11-17.
67. Мустафаев Д. М. Ашуров З.М., Селин Е.В. Ринофима излеченная при помощи холодноплазменного хирургического аппарата Коблатор // Вестник оториноларингологии. 2008. №1. С. 72-73.
68. Мустафаев Д. М., Свистушкин В.М. Ринофима гигантского размера // Вестник оториноларингологии. 2011. № 2. С. 68-69.

69. Мустафаев Д.М. Хирургическое лечение больных ринофимой с применением холодной плазмы // Российская оториноларингология. 2010. №5 (48). С. 44-49.
70. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М. Хирургическое лечение больных ринофимой с применением холодной плазмы // Российская оториноларингология. 2010. №5. С. 44-49.
71. Неробеев А.И., Плотников Н.А. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области: Учебник. – М.: Медицина, 1997, – 288 с.
72. Обголец И.А., Немчанинова О.Б. Новые подходы к терапии розацеа // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. №4. С. 15-19.
73. Огородников Д.С. Оториноларингология: руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 201 с.
74. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // Клиническая дерматовенерология. 2012. №1. С. 49-55.
75. Пальчун В.Т. Обследование оториноларингологического больного: учеб. пособие. М.: Литтерра, 2014. – 336 с.
76. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология: учебник. М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. – 581 с.
77. Пекшев А.В. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных // Российский онкологический журнал. 1992. № 1. С. 24-29.
78. Пелишенко Т.Г., Клименко К.Э., Вишняков В.В. Холодноплазменная хирургия в практике отоларинголога // VII Всероссийская научно-практическая конференция «Наука и практика в оториноларингологии», Москва, 2008.

79. Плужников М. С., Карпищенко С. А., Рябова М. А. Возможности лазерной хирургии в оториноларингологии // Вестн. оторинолар. 2008. № 4. С. 18-28.
80. Потекаев Н. Н. Розацеа: Пособие для врачей. – СПб.: Медгиз, 2000. – 44 с.
81. Потекаев Н.Н. Розацеа. СПб.: Невский диалект, 2000. – 144 с.
82. Раханская Е.М. Пигментные нарушения: обзор возможностей аппаратной косметологии // Аппаратная косметология. 2016. № 3. С. 6-19.
83. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличность в биологии и медицине // Успехи совр. биол. 2005. Т. 125. № 1. С. 41-45.
84. Решетов И.В., Кабисов Р.К., Шехтер А.Б. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и N0-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2000. № 4. С. 24-39.
85. Решетов И.В., Петросян К.А. Нестандартная ситуация в пластической хирургии, обусловленная гигантской ринофимой носа // Клинический Опыт. Голова и шея. 2019. №1. С. 24-27.
86. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1976. 27с.
87. Ряпис И.В., Крюгер Ю.А. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост 149 микроорганизмов *in vitro* // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. 2001. С. 41-42.
88. Самоделкина К.А., Короткий Н.Г. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа // Клин. дерматол. и венерол. 2012. № 2. С. 4-8.

89. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота» // Успехи современной биологии. 2002. Т.122, №3. С. 249-258.
90. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестник ДВО РАН. 2006. №6. С. 7-80.
91. Сынебогов С.В. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования носа и околоносовых пазух: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1998. 24 с.
92. Уракова Д.С., Поздеева Е.В. Эрбиевый лазер в коррекции постакне // Аппаратная косметология. 2016. № 2. С. 40-47.
93. Уракова Д.С., Фоминых Е.М. Сравнение различных способов диссекции ткани // Пластическая хирургическая косметология. 2011. №1. С. 1-4.
94. Филиппов Ю.А. Холодноплазменная технология в артроскопии [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.line2life.ru/site/oper/coldplaz> (дата обращения: 08.04.2020).
95. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей – М.: Медицина, 2003. – 494 с.
96. Шатохина С.Н., Чумаков Ф.И., Дерюгина О.В. О ринофиме и ее цитологических особенностях // Вестник оториноларингологии. 1999. №3. С. 50-51.
97. Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. 2001. С.22-26.
98. Шехтер А.Б., Руденко Т.Г., Милованова З.П. Теоретические основы и клинико-морфологические аспекты применения NO-терапии в лечении хирургических инфекций // Интенсивная терапия и профилактика

хирургических инфекций: Тез. докл. IV всеармейской междунар. конф. М., 2004. С.118-119.

99. Шехтер А.В., Кабисов Р.К., Пекшев А.В. Экспериментально-клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. № 8, с.210-215.

100. Эзрохин В.М. Хирургическое лечение дефектов и деформаций носа: Пособие для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 26–49.

101. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum* // Клин. дерматол. и венерол. 2010. №3. С. 60–63.

102. Abram K., Silm H., Maaros H. I. Risk factors associated with rosacea // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. № 24 (5). P. 565-571.

103. Abushaala A, Stavrakas M, Khalil H. Microdebrider-Assisted Rhinophyma Excision // Case Rep Otolaryngol. 2019. doi: 10.1155/2019/4915416.

104. Akhdari N. Rhinophyma: a giant presentation // Clin Exp Dermatol. 2009. № 34(4). P. 536-537.

105. Alexis AF. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience / V.D. Callender, H.E. Baldwin, S.R. Desai, M.I. Rendon, S.C. Taylor // J Am Acad Dermatol. 2019. № 80(6). P. 1722-1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.

106. Barbara M. Rainer, Sewon Kang, Anna L. Chien. Rosacea: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment // Dermato-Endocrinology. 2017. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574.

107. Belousov A.E. Functional rhinoplasty // St. Petersburg: Polytechnic University Publishing House, 2010. – 512 p.

108. Bogetti P., Boltri M., Spagnoli G. Surgical Treatments from Rhinophyma: a Comparison from Methods // Aesthetic Plastic Surgery. 2002. № 26. P. 57-60.

109. Bolaños J.P., Heales S.J.R. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications // *Front Neuroenergetics*. 2010. V.2. P. 1-9.
110. Bonnar E., Eustace P., Powell F. The Demodex mite population in rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. P. 443–448.
111. Brune B., von Knethen A., Sandau K.B. Nitric oxide and its role in apoptosis // *European Journal of Pharmacology*. 1998. V.351, N3. P. 261-272.
112. Cadogan, Jean K. Domenico Ghirlandaio: Artist and Artisan // New Haven and London: Yale University Press. 2000. C. 276.
113. Campolmi P., Bonan P. Highlights of thirty-year experience of CO2 laser use at the Florence (Italy) department dermatology // *Sci World J.* 2012. Scientific doi: 10.1100/2012/546528.
114. Carney A. S. Radiofrequency coblation for the resection of head and neck malignancies // *Otolaryngology. Head and Neck Surg.* 2008. Vol. 138, №1. P. 81–86.
115. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association // *Circulation*. 2002. № 105. P. 539-542.
116. Chauhan N., Ellis D.A. Rosacea: pathophysiology and management principles // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2013. Vol. 21. № 1. P. 127–136.
117. Chauhan R, Loewenstein S.N., Hassanein A.H. Rhinophyma: Prevalence, Severity, Impact and Management // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020. P. 537-551. doi: 10.2147/CCID.S201290.
118. Claros P., Sarr M.C., Nyada F.B. Rhinophyma: Our experience based on a series of 12 cases // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018. № 135 (1). P. 17-20. doi: 10.1016/j.anorl.2017.08.005.

119. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. Vol. 51. № 3. P. 327–341.
120. Dlova N.C., Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI // *Clin Exp Dermatol.* 2017. №42(6). P. 670-673.
121. Drummond P. D. Blushing in rosacea sufferers // *J Psychosom Res.* 2012. № 72 (2). P. 153-158.
122. Duan Y. Light-triggered nitric oxide (NO) release from photoresponsive polymersomes for corneal wound healing / Y. Wang, X. Li, G. Zhang, G. Zhang, J. Hu // *Chem Sci.* 2019. № 11(1) P. 186-194. doi: 10.1039/c9sc04039k.
123. Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology // *Prime Journal.* 2014. № 4 (4). P. 60-62.
124. Efron D.T., Most D., Barbul A. Role of nitric oxide in wound healing // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000. № 3. P. 197-204.
125. Eskola M.J., Nikus K.C., Niemela K.O. How to use ECG for decision support in the catheterization laboratory. Cases with inferior ST segment elevation acute coronary syndrome // *J Electrocardiol.* 2004. № 37(4). P. 247-255.
126. Flint I. D., Wilkin J. K. Acquired persistent erythematous patch on the neck. Acquired nevus flammeus // *Arch Dermatol.* 1994. № 130 (4). P. 509-512.
127. Forstermann U., Sessa W.S. Nitric oxide synthases: regulation and function // *European Heart Journal.* 2012. V.33, N.7. P. 829-837.
128. Forte M. Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases / V. Conti, A. Damato, M. Ambrosio, A. Puca, S. Sciarretta, G. Frati, C. Vecchione, A. Carrizzo // *Oxid Med Cell Longev.* 2016. doi: 10.1155/2016/7364138.
129. Fossier P., Chaubourt E., Baux G. Oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy // *Neurobiol. Dis.* 1999. № 6 (6). P. 499-507.
130. Gladis B. Rhinophyma // *Dermatol. Nurs.* 2003. Vol. 1. P. 66.

131. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells // *Int J Mol Med*. 2014. №34(4). P. 941-946. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
132. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey – outpatient Department data collected by the U. S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol*. 2005. № 153 (6). P. 1176-1181.
133. Halder R. M., Brooks H. L., Callender V. D. Acne in ethnic skin // *Dermatol Clin*. 2003. № 21 (4). P. 609-615.
134. Hasan H. Randomized study comparing postoperative pain between coblation and bipolar scissor tonsillectomy // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2007. Vol. 265, №7. P. 817–820.
135. Heck D.E., Laskin D.L., Gardner C.R. Epidermal growth factor suppresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes. Potential role for nitric oxide in the regulation of wound healing // *J. Biol. Chem*. 1992. V.267, No.30. P.21277-80.
136. Hetherington H. E. Coblation-assisted decortication for the treatment of rhinophyma // *Laryngoscope*. 2009. Vol. 119, №6. P. 1082–1084.
137. Hofmann M. A., Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea // *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2016. №. 14, Suppl. 6. P. 38-43.
138. Kang S.U. Comparative Effects of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma on Migration and Invasion in Oral Squamous Cell Cancer, by Gas Type / SJ. Seo, YS. Kim, YS. Shin, YW. Koh, CM. Lee, SS. Yang, JS. Lee, E. Moon, H. Kang, JB. Ryeo, Y. Lee, CH. Kim. // *Yonsei Med J*. 2017. № 58(2). P. 272-281. doi: 10.3349/ymj.2017.58.2.272.
139. Khaled A., Hammami H., Zeglaoui F. Rosacea: 244 Tunisian cases // *Tunis Med*. 2010.№. 88 (8). P. 597-601.
140. Kilty S., Brownrigg P. J. Surgical treatment of rhinophyma // *Otolaryngol. Head and Neck Surg*. 2008. Vol. 37, №2. P. 269–272.

141. Kobayashi Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation // *J Leukoc Biol.* 2010. № 88(6). P. 1157-62. doi: 10.1189/jlb.0310149.
142. Kroshinsky D., Glick S. A. Pediatric rosacea // *Dermatol Ther.* 2006. № 19. P. 196-201.
143. Kyriakis K. P., Palamaras I., Terzoudi S. Epidemiologic aspects of rosacea // *J Am Acad Dermatol.* 2005. № 53 (5). P. 918-919.
144. Lacz N. L., Schwartz R. A. Rosacea in the pediatric population // *Cutis.* 2004. № 74. P. 99-103.
145. Landis B. N., Lacroix J. S. *Curr. Opin. Otolaryngol.* // *Head Neck Surg.* 2009. № 17 (1). P. 18-22.
146. Langton J., Timms M. S. Uterine myomectomy by Coblation // *BJOG.* 2006. Vol. 113, №1. P. 347–349;
147. Lazzeri D. Malignancies within rhinophyma: report of three new cases and review of the literature / L. Colizzi, G. Licata, D. Pagnini, A. Proietti, G. Ali // *Aesthetic Plastic Surgery.* 2011. № 36. P. 396-405
148. Liu A, Al-Lami A, Kapoor K. Rhinophyma: when Red Nose Day is no laughing matter // *Br J Gen Pract.* 2019. № 69. doi: 10.3399/bjgp19X701585.
149. Nolan S., Dixon R., Norman K. Nitric oxide regulates neutrophil migration through microparticle formation // *Am J Pathol.* 2008. №172(1). P. 265-273. doi:10.2353/ajpath.2008.070069
150. Peric M., Koglin S., Kim S. M. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes // *J. Immunol.* 2008. P. 181. P. 8504-8512.
151. Raguse J.D., Schwerdtner O., Klein M. Esthetic rehabilitation of rhinophyma // *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004. № 8(1). P. 24-7. doi: 10.1007/s10006-003-0514-8.
152. Rainer B. M. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study / B. M. Rainer, A.

H. Fischer, D. Luz Felipe da Silva, S. Kang, A. L. Chien // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 73. P. 604-608.

153. Reinholz M., Ruzicka T., Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease // Ann Dermatol. 2012. № 24 (2). P. 126-135.

154. Reinholz M., Tietze J. K., Kilian K. Rosacea – S1 guideline // J Dtsch Dermatol Ges. 2013. № 11 (8). P. 768-780.

155. Roihu T., Kariniemi A.L. Demodex mites in acne rosacea // J Cutan Pathol. 1998. № 25(10). P. 550-552.

156. Rolleston J. D. A. Note on the Early History of Rosacea // Proc R Soc Med. 1933. № 26 (4). P. 327-329.

157. Sadick H. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose // Ann. Plast. Surg. 2008. №1. P. 114–120.

158. Schaefer I., Rustenbach S. J., Zimmer L. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany // Dermatology. 2008. № 2. P. 169-172.

159. Schaffer M.R., Tantry U., Gross S.S. Nitric oxide regulates wound healing // J. Surg. Res. 1996. V.63, No.1. P.237-240.

160. Schweinzer K. Surgical treatment of rhinophyma: experience from a German cohort of 70 patients / K. Schweinzer, L. Kofler, C. Spott, M. Krug, C. Schulz, S. M. Schnabl, H. Breuninger, H. M. Häfner, F. C. Eberle // Eur. J. Dermatol. 2017. №. 27. P. 281-285.

161. Spoenclin J., Voegel J. J., Jick S. S. A study on the epidemiology of rosacea in the U. K. Br // J Dermatol. 2012. № 167. P. 598-605.

162. Stallmeyer B., Kampfer H., Kolb N. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization // J. Invest. Dermatol. 1999. V.113, No.6. P.1090-1098.

163. Steg Ph.G., James S.K., Atar D. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Europ Heart J. 2012. № 33. P. 2569-2619.

164. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011. №15 (1). P. 2-11.
165. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013. Vol. 69. № 6. Suppl. 1. P. 15–26.
166. Stepień A., Chalimoniuk M., Strosznajder J. Serotonin 5HT1B/1D receptor agonists abolish NMDA receptor-evoked enhancement of nitric oxide synthase activity and cGMP concentration in brain cortex slices // *Cephalalgia*. 1999. № 19 (10). P. 859-865.
167. Tan J., Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology // *J Am Acad Dermatol*. 2013. № 69. P. 27-35.
168. Tenna S., Gigliofiorito P., Langella M. Treatment of rhinophyma with ultrasonic scalpel: case report // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2009. Vol. 62, №6. P. 164-165.
169. Timms M. S., Bruce I. A., Patel N. K. Radiofrequency ablation (coblation): a promising new technique for laryngeal papillomata // *The Journal of Laryngology and Otology*. 2007. Vol. 121. P. 28–30.
170. Tuzum Y. Rosacea and rhinophyma // *Clin Dermatol*. 2014. № 32 (1). P. 35-46.
171. Two A. M., Del Rosso J. Q. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014. № 7 (1). P. 20-25.
172. Valins W., Amini S., Berman B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010. № 3 (9). P. 20-29.

173. Verbo E.V., Nerobeev A.I., Zakharov V.V. The scope of application of the radial flap in the reconstruction of facial tissues // *Annals of plastic reconstructive aesthetic surgery*. 2006. P. 12-24.
174. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease // *Free Radical Biology and Medicine*. 2010. V.49, N.3. P. 307-316.
175. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. 2003. №26(5). P. 1553-79. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
176. Vong LB, Nagasaki Y. Nitric Oxide Nano-Delivery Systems for Cancer Therapeutics: Advances and Challenges // *Antioxidants (Basel)*. 2020. № 26. doi: 10.3390/antiox9090791.
177. Wiener D.R. Rhynophyma // *Clin Plast Surg*. 1987. № 14. P. 357-365.
178. Wollina U., Verma S. B. Rosacea and rhinophyma: not curse of the Celts but Indo Eurasians // *J Cosmet Dermatol*. 2009. №8 (3). P. 234-235.
179. Woloszko J., Kwende M., Stalder K.R. Coblation in otolaryngology // *Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems XIII*. – Bellingham, 2003. P. 341–352. doi: 10.1117/12.488349.
180. Won HR. Non-thermal plasma treated solution with potential as a novel therapeutic agent for nasal mucosa regeneration / SU. Kang, HJ. Kim, JY. Jang, YS. Shin, CH. Kim // *Sci Rep*. 2018 №8(1). doi: 10.1038/s41598-018-32077-y.
181. Yamasaki K., Gallo R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011. № 15 (1). P. 12-15.
182. Zhumantaeva N.A. Justification of the possibility of using cold-plasma method in surgery of papillomatosis and Dupuytren's contracture / L.I. Lisitsyna, V.V. Pedder, A.N. Aleinik, A.Y. Kondrashov // *16th International Conference of Young Specialists on Micro/Nanotechnologies and Electron Devices (EDM 2015)*, Erlagol, Altai Republic, Russia, 29 June – 3 July 2015. – Novosibirsk, 2015. P. 572–575. doi: 10.1109/EDM.2015.7184607.
183. Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea // *Berlin: Springer*.2013. № 9 (3). P. 561-565.

184. Zweier H., Samouilov A., Kuppusamy P. Non-enzymatic nitric oxide sythesis in biological systems // *Biochem Biophys Acta*. 1999. № 1411. P. 250-262.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1
Таблица 1

Шкала POSAS

Шкала POSAS												
Оценка врача												
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечания	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Васкуляризация												Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация												Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина												Толще, тоньше окружающей кожи
Рельеф поверхности												Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность												Мягкий, твердый, смешанный
Площадь рубца относительно исходной раны												Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка рубца*												

Таблица 2

Шкала POSAS												
Оценка пациента												
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечания	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Нет дискомфорта												Максимальный дискомфорт
Болезненность												
Зуд												
Выглядит как нормальная кожа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		Очень отличается
Цвет												
Плотность												
Толщина												
Рельеф поверхности												
Общая оценка рубца*												

Приложение 2

Индекс тяжести ринофимы (RHISI)

Оценка будет проводиться в 3,6 и 12 месяцев:

- 0 – нет признаков ринофимы;
- 1 – незначительное утолщение кожи;
- 2 – умеренное утолщение кожи;
- 3 – сильное утолщение кожи, наличие маленьких долек;
- 4 – дольки с трещинами;
- 5 – гигантская ринофима.

Максимум один дополнительный балл при наличии сильной асимметрии, наличии множества сальных желез, выраженность сосудов.