doi: 10.17116/otorino201681166-71

Способы лечения и профилактики рубцовых стенозов трахеи

М.н.с. И.С. КУРГАНСКИЙ[1], к.м.н. В.Н. МАХУТОВ[2], д.б.н. С.А. ЛЕПЕХОВА[1, 3, 4]

[1]Научный отдел экспериментальной хирургии с виварием (зав. — д.б.н. С.А. Лепехова) Иркутского научного центра хирургии и травматологии, Иркутск, Россия, 664003; [2]хирургическое торакальное отделение (зав. — к.м.н. В.Н. Махутов) Иркутской ордена «Знак почета» областной клинической больницы, Иркутск, Россия, 664049; [3]Отдел медико-биологических исследований и технологий (нач. — д.м.н., проф. К.А. Апарцин) Иркутского научного центра СО РАН, Иркутск, Россия, 664033; [4]кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии (зав. — член-корр. РАН, проф. Е.Г. Григорьев) Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России, Иркутск, Россия, 664003

The methods for the treatment and prevention of cicatricalstenoses of tracheal

I.S. KURGANSKY[1], V.N. MAKHUTOV[2], S.A. LEPEKHOVA[1, 3, 4]

Irkutsk Research Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia, 664003; Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, 664049; Irkutsk Research Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia, 664033; Irkutsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Irkutsk, Russia, 664003

Цель работы — анализ современной литературы о механизмах формирования стенозов трахеи и новых способах лечения и профилактики. Основной причиной формирования рубцового стеноза трахеи считают длительную искусственную вентиляцию легких, а среди основных причин, приводящих к возникновению повреждения стенки трахеи, — воздействие манжеты и свободного конца интубационной трубки, рефлюкс дуоденального и желудочного содержимого, присоединение инфекции, аутоиммунного компонента. Патогенные факторы приводят к морфологическим изменениям во всех слоях трахеи с формированием грануляционной ткани, появление которой является предвестником необратимых изменений и, по мнению авторов, приводит к стенозу трахеи. Наиболее перспективными методами лечения и профилактики считаются биомедицинские технологии с применением ауто- и аллотрансплантации, тканевой инженерии, клеточной и генной терапии, направленные на улучшение результатов лечения рубцовых стенозов трахеи.

Ключевые слова: рубцовый стеноз трахеи, профилактика, лечение, биотехнологии.

The objective of the present study was to analyze the current literature concerning mechanisms underlying the development of tracheal stenosis, new methods for the treatment and prevention of this condition. The main cause behind the formation of cicatrical stenosis of trachea is believed to be long-term artificial lung ventilation whereas the principal factors responsible for the injury to the tracheal wall include the impact of the cuff and the free end of the endotracheal tube, reflux of duodenal and gastric contents, concomitant infection, and the involvement of the autoimmune component. These pathogenic factors produce morphological changes in all layers of the tracheal wall with the formation of the granulation tissue the appearance of which serves as a forerunner of irreversible changes leading to tracheal stenosis. The biomedical technologies including auto- and allo-transplantation, tissue engineering, gene and cell-based therapy are considered to be the most promising methods for the treatment and prevention of this condition likely to improve the outcome of the management of cicatrical tracheal stenosis.

Keywords: cicatrical tracheal stenosis, prophylaxis, treatment, biotechnology.

Несмотря на прогресс хирургических технологий, число пациентов с рубцовыми стенозами трахеи продолжает оставаться высоким. Рубцовый стеноз трахеи является одним из наиболее тяжелых осложнений, возникающих в результате продленных оротрахеальных интубаций, трахеостомий, травм шеи с повреждением трахеи [1—4]. Многие вопросы патогенеза, диагностики, оперативного лечения и профилактики рубцового стеноза трахеи в значительной степени изучены, ежегодный прирост пациентов с данной патологией составляет около 5% [5].

Известно, что до 28% хирургических вмешательств на трахее сопровождаются различными осложнениями, в результате которых 10% пациентов погибают [6].

Пациенты, страдающие рубцовыми стенозами трахеи, наблюдаются в течение длительного времени, неоднократно госпитализируются в лечебные учреждения, им выполняются сложные реконструктивные операции, не всегда заканчивающиеся выздоровлением пациента. По данным ряда авторов, до 25% пациентов остаются инвалидами после перенесенных хирургических вмешательств вследствие хондромаляций, обширных рубцов и фиброза ткани [2—4].

Большинство пациентов, получавших лечение по поводу рубцовых стенозов трахеи, являются трудоспособной частью населения (до 75% пациентов в возрасте до 50 лет) которая наиболее подвержена риску травматизма [3, 4, 6, 7].

По данным Минздрава России, травмам, отравлениям и другим воздействиям внешних причин ежегодно

© Коллектив авторов, 2016

[1]e-mail: kurg.is@mail.ru

[2]e-mail: iokb@iokb.ru

[3]e-mail: scrrs.irk@gmail.com

подвергаются 93 человека на 1000 населения, что составляет от 7,7 до 8,1% в общей структуре госпитальной заболеваемости [8, 9].

Основной причиной рубцового стеноза трахеи является длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) вследствие тяжелой сочетанной травмы, обширных оперативных вмешательств, тяжелой соматической патологии. До 25% пациентов отделения интенсивной терапии находятся на ИВЛ более 1 нед. По мнению ряда авторов, частота осложнений длительной ИВЛ через трахеостомическую или интубационную трубку достигает 80%. Из всех осложнений на долю рубцового стеноза трахеи приходится до 25% случаев. Доля постинтубационных стенозов трахеи в структуре заболеваемости составляет от 14 до 45%, посттрахеостомических — от 51 до 73% [6, 10—13].

Травмы шеи с повреждением трахеи находятся на 3-м месте среди причин возникновения рубцовых стенозов трахеи, составляя от 4,8 до 12% от общего числа заболеваний [2, 3].

Идиопатический стеноз трахеи встречается в 1—2,9% случаев [2—4].

Среди известных факторов, приводящих к возникновению рубцового стеноза трахеи, основным является воздействие манжеты интубационной трубки на стенку трахеи. Несмотря на использование в современной реанимационной практике манжеты пониженного давления, эта проблема остается актуальной. Главным травмирующим фактором считается превышение давления в манжете интубационной трубки по отношению к капиллярному давлению слизистой трахеи. Соблюдение режимов рекомендованного давления в манжете интубационной трубки в пределах 25—30 мм рт.ст. не всегда позволяет избежать повреждений слизистой оболочки трахеи. При массивной кровопотере, снижении артериального давления центрального генеза наблюдается уменьшение капиллярного давления в слизистой оболочке. В результате возникшей разницы между давлением в манжете интубационной трубки и капиллярным давлением возникает ишемия слизистой оболочки с последующим некрозом, метаплазией эпителия и развитием продуктивного воспаления в месте прилегания манжеты к слизистой трахеи [1].

Также можно выделить ряд факторов, связанных с прямой механической травмой трахеи, приводящих к формированию рубцового стеноза. К ним относятся повреждение хрящевой ткани при выполнении трахеостомии, травма стенки трахеи свободным концом трахеостомической или интубационной трубки [2, 6].

Другими факторами, утяжеляющими повреждение слизистой оболочки трахеи и приводящими к хронизации воспаления, являются рефлюкс желудочного и дуоденального содержимого с последующей аспирацией, аутоиммунный процесс по типу реакции замедленного типа к коллагену хряща [11].

Одной из причин развития рубцового стеноза трахеи является присоединение инфекции. Чаще всего при бактериологическом исследовании высевается госпитальная микрофлора [1, 7, 14]. По данным разных авторов, основными культурами являются синегнойная палочка, золотистый стафилококк, клебсиелла, протей, грибы, часто высеваются ассоциации данных микроорганизмов. Отмечается высокая резистентность к антибиотикотерапии [1, 7]. При исследовании промывных вод пациентов, перенесших восстановительные операции по поводу деформации гортани и трахеи, высеваются ассоциации микроорганизмов, включающие в себя штаммы золотистого стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, псевдомонады, протея. При посевах в анаэробных условиях отмечается рост бактероидов, фузобактерий, что позволяет говорить об ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов у больных с повреждением трахеи [14].

Существует ряд классификаций рубцовых стенозов трахеи. Одна из первых, предложенная в 1959 г., выделяет 4 стадии заболевания: I — компенсированный стеноз трахеи; II — неполная компенсация; III — декомпенсация; IV — асфиксия. Подобная классификация была принята зарубежными коллегами [15, 16].

Позднее, в 1960 г. была предложена более простая классификация с выделением компенсированного, субкомпенсированного и декомпенсированного рубцовых стенозов трахеи [17].

Также существует классификация по степени сужения просвета на основании эндоскопического исследования: I степень (просвет сужен на $^1/_3$ диаметра); II степень (от $^1/_3$ до $^2/_3$ диаметра); III степень (более $^2/_3$ диаметра) [16].

Позднее была предложена классификация стенозов трахеи с учетом нескольких параметров: по этиологии — постреанимационный, постинтубационный, посттрахеостомический, посттравматический, послеоперационный, идиопатический; по локализации — подскладковый, шейный, грудной, комбинированный; по протяженности — распространенный (до 2 см), протяженный (более 2 см); по степени сужения — I степень (0,9—0,7 см), II степень (0,7—0,5 см), III степень (менее 0,5 см); по анатомической форме — переднебоковые стенки, циркулярное сужение, атрезия. Также выделяют наличие или отсутствие трахеостомы и трахеомаляции [18].

Классификация ларинготрахеальных стенозов по T. McCaffrey [19] основана на протяженности процесса в стенке трахеи и количестве вовлеченных участков дыхательных путей. На I стадии имеется подтвержденный стеноз до 1 см в подскладковом пространстве или трахее; на II стадии — изолированный подскладковый стеноз длиной более 1 см; на III стадии — подскладковый или трахеальный стеноз без вовлечения голосовых складок; при IV стадии — стеноз захватывает область голосовой щели.

В России основополагающая классификация предложена В.Д. Паршиным в 2000 г. Она включает все варианты формирования рубцовых стенозов трахеи. Различают следующие критерии: по этиологии — врожденный, постинтубационный, посттрахеостомический, посттравматический, послеоперационный, идиопатический; по локализации — гортань (с поражением подскладкового отдела, голосовых складок), шейный отдел, верхнегрудной, среднегрудной, надбифуркационный отделы трахеи, мультифокальные поражения; по степени сужения — I степени (просвет сужен менее $^1/_3$ диаметра), II степени (от $^1/_3$ до $^1/_2$ диаметра), III степени (от $^1/_2$ до $^2/_3$ диаметра), IV степени (более $^2/_3$); по протяженности: I степени — менее 15% длины трахеи, II степени — 16—30%, III степени — 31—60%, IV степени — более 60%; по анатомической форме поражения — переднебоковые стенки, циркулярное сужение, атрезия. Отдельно учитывают наличие или отсутствие трахеостомы, трахеомаляции [20].

Формирование изменений в стенке трахеи начинается с момента воздействия на нее трахеостомической или

интубационной трубки. Выделяют макроскопические изменения, видимые при проведении эндоскопического исследования или при анализе аутопсийного материала, и микроскопические изменения.

Повреждение трахеи формируется во время интубации, после извлечения интубационной трубки. Вмешательства вызывают процессы непрерывной регенерации и деструкции на фоне аутоиммунного и бактериального повреждения трахеи. Все стадии воспаления протекают одновременно на различных участках трахеи и самостоятельно не купируются [21].

В настоящее время не существует единого мнения о сроках интубации, после которых возникают макроскопические изменения в стенке трахеи. По данным разных авторов, первые макроскопические изменения — от острого трахеита до образования острых эрозий слизистой оболочки возникают в срок от 1 до 20 сут во время ИВЛ [1, 4, 7, 10]. Более тяжелым проявлением заболевания принято считать образование грануляционной ткани в слизистой и подслизистой оболочках трахеи — данные изменения возникают в сроки от 3 до 7 нед после интубации. Формирование рубцовой ткани в зоне повреждения происходит в сроки от 3 мес до 2 лет после интубации. Ряд авторов выделяют в отдельный этап формирования рубцового стеноза трахеи понятие воспалительной псевдоопухоли как разновидности грануляционного стеноза трахеи [1, 22].

При микроскопическом исследовании тканей трахеи изменения наступают в первые часы после интубации. Повреждение охватывает все слои стенки трахеи. В слизистой оболочке трахеи с 1-х суток искусственной вентиляции легких отмечается острое воспаление. На 3-и сутки образуются острые эрозии слизистой трахеи, наблюдается метаплазия эпителия. С 7-х суток ИВЛ в слизистой оболочке трахеи начинается формирование соединительной и грануляционной ткани. Больше всего страдает подслизистый слой стенки трахеи как наиболее васкуляризированный и богатый камбиальными клетками. В нем активно протекают процессы формирования незрелой грануляционной и фиброзной ткани, процессы воспаления и регенерации [12, 21]. Изменения в хрящевых клетках отмечают с 1-х суток ИВЛ. Они проявляются дистрофическими изменениями с потерей хондроцитов. На 2-е сутки дистрофические изменения усиливаются, в хондроцитах отмечается пикноз ядер. К 3-м суткам ИВЛ наступает отслойка перихондрия, в хряще отсутствуют хондроциты. К 7-м суткам перихондрий отсутствует, формируются очаги некроза. У пациентов, находящихся на ИВЛ более 7 сут, отмечают активацию процессов репарации, что выражается в очаговой пролиферации хондроцитов, утолщении и фиброзе перихондрия, появлении секвестрации некротизированного хряща [4, 7, 21, 22].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, связанных с поиском оптимальных способов лечения, единый стандарт пока не выработан.

Пациентам с впервые выявленным рубцовым стенозом трахеи, как правило, назначают бужирование трахеи. Однако бужирование стеноза трахеи приводит к краткосрочному эффекту, частота рестенозов после него составляет 77,6% [3, 4].

Широкое применение получили другие методы эндоскопического лечения рубцового стеноза трахеи: криодеструкция, лазерная реканализация, радиоволновое рассечение зоны стеноза. По данным разных авторов, вышеуказанные методы повышают эффективность лечения, но в 50% случаев возникают рестенозы трахеи [3, 23].

Ряд авторов предлагают использование эндотрахеальных стентов для протезирования стенозированных участков трахеи. В раннем периоде после выполнении эндопротезирования трахеи у пациентов наблюдаются функциональные улучшения. Однако в отдаленном периоде отмечается большое количество осложнений: миграции стентов, увеличение протяженности стеноза трахеи вследствие хронической травмы стентом, рост грануляционной ткани, рестенозы после удаления стента [3, 4, 23, 24].

Наиболее распространенным и общепринятым методом лечения рубцового стеноза трахеи является выполнение циркулярной резекции трахеи. Несмотря на совершенствование оперативных технологий, эффективность циркулярных резекций трахеи варьирует от 77,3 до 93%, неудовлетворительные результаты после проведенного лечения отмечаются в 14,9% случаев, послеоперационные осложнения достигают 28%, летальность составляет от доли процента до 10% [3, 4, 6].

При невозможности выполнения циркулярной резекции трахеи вследствие большой протяженности стеноза, хондромаляции, осложнений циркулярной резекции выполняют Т-образное стентирование. После Т-образного стентирования процент рестенозов также довольно высок и составляет до 29,5% [2—4, 25].

В мировой практике активно ведутся экспериментальные разработки новых способов лечения стенозов трахеи. Выполняются микрохирургические операции по трансплантации мышечных, хрящевых, кишечных аутотрансплантатов с сохранением кровоснабжения, замещение резецированных участков трахеи синтетическими протезами, трансплантация трупного трахеощитовидного комплекса с сохранением кровоснабжения, трансплантация трупной очищенной от клеток трахеи с использованием методов тканевой инженерии и клеточных технологий и трансплантация полностью синтезированной трахеи.

Предлагается использовать искусственный протез трахеи в виде полиэфирной сетки, покрытой фиброколлагеном. В ходе экспериментальных исследований на крысах получены положительные результаты — эпителизация протеза и неоангиогенез без разрастания соединительной ткани [26].

В другом исследовании была выполнена аутотрансплантация неваскуляризированного сегмента трахеи на кроликах. В 86% случаев сохранена жизнеспособность трансплантата, его дыхательная функция и отмечен неоангиогенез [27].

Активно ведутся исследования в области аллотрансплантации тиреотрахеального комплекса, изучена его анатомия, отработаны техники забора донорских органов, модель трансплантации тиреотрахеального комплекса на собаках, изучены реперфузионные изменения в донорских органах, выполнены первые успешные трансплантации реваскуляризированного тиреотрахеального комплекса в клинике [28, 29]. Проводятся исследования возможности выполнения трансплантации тиреотрахеодвулегочного комплекса. Выполнение данной операции признано возможным в условиях искусственного кровообращения, но является технически сложным [30].

Перспективным методом лечения рубцового стеноза трахеи считается использование клеточной терапии, в частности трансплантация стволовых клеток на искусственных или донорских трансплантатах, предварительно очищенных от клеток. В данном направлении проводится большое количество экспериментальных исследований, совершенствуются протоколы очистки трансплантатов, выполняется синтез искусственных трансплантатов, разрабатываются различные способы посева клеток на трансплантаты. По результатам исследований отмечаются хорошая приживаемость трансплантатов, отсутствие аутоиммунных реакций, реэпителизация и неоангиогенез в трансплантатах без продукции избыточной соединительной ткани [31—35].

Общепринятыми методами профилактики постинтубационных и посттрахеостомических стенозов трахеи являются контроль давления в манжете интубационной трубки, ежедневная ее замена, санация трахеобронхиального дерева и зоны стояния манжеты растворами антисептиков и гормонов, использование методов физиолечения, в частности магнитотерапии и диадинамотерапии, адекватной антибиотикотерапии [4, 7].

Для профилактики повреждения слизистой трахеи используется облучение гелий-неоновым лазером при проведении лечебных бронхоскопий. В результате проведенного лечения отмечается улучшение отхождения мокроты, повышение концентрации антибиотиков в бронхах и улучшение местной иммунной защиты дыхательных путей [36].

Одним из методов лечения эрозивно-язвенных трахеитов является орошение слизистой трахеи оксидом азота, подаваемым по каналу эндоскопа, после чего наблюдается улучшение эпителизации слизистой трахеи [37].

Также имеются данные о применении озонотерапии для лечения эрозий слизистой трахеи. Производится орошение слизистой трахеи озонированным изотоническим раствором, а также его введение в края язв слизистой трахеи. Отмечается уменьшение воспалительных явлений, улучшение эпителизации язв трахеи [36].

Пациентам отделения реанимации после наложения трахеостомы проводили профилактику развития посттрахеостомического стеноза трахеи с помощью коллагеназы в виде ежедневных аппликаций. В группе пациентов, получавших данное лечение, на 7-е сутки отмечались уменьшение воспаления, его завершенность в 58,3% случаев, маловыраженные морфологические изменения в хрящевой ткани [38].

Ведутся работы по поиску новых патогенетически обоснованных методов профилактики развития рубцового стеноза трахеи с использованием антиоксидантов и биологически активных веществ [39, 40].

В литературе описан метод лечения грануляционного стеноза трахеи с использованием изониазида. Пациент получил интервенционное эндоскопическое лечение в сочетании с криотерапией + изониазид. Получен хороший клинический эффект — отсутствие роста грануляционной ткани. Авторами рассматриваются также результаты использования митомицина, кортикостероидов и 5-фторурацила. По данным литературы, изониазид способен ингибировать липоксигеназу за счет прямой конкуренции с пиридоксальфосфатом, угнетая образование коллагена и уменьшая его прочность. Кроме того, изониазид является ингибитором фибробластов, пролонгируя процессы репарации, снижает образование грануляционной ткани и предотвращает формирование стеноза трахеи [41].

Значительное уменьшение количества послеоперационных осложнений и сокращение времени заживления наблюдается на фоне применения гипербарической оксигенации [42].

Проведено исследование по угнетению пролиферации эпителия с применением генной терапии, в ходе которого использовался вирус Сендай в виде вектора по переносу гена, подавляющего пролиферативную активность клеток. В результате гистологического исследования было выявлено достоверное уменьшение пролиферации эпителия, уменьшение образования соединительной ткани в подслизистом слое. Экспрессия гена в клетках эпителия была подтверждена иммуногистохимическим анализом. По мнению исследователей, данный метод может быть рекомендован для профилактики образования рубцового стеноза трахеи у пациентов [43].

В ряде работ показано положительное воздействие гепарина. Установлено, что при использовании гепарина улучшается эпителизация поврежденного участка трахеи, уменьшается образование грануляционной ткани, снижается индекс фиброза трахеи. По мнению авторов, гепарин ингибирует пролиферацию фибробластов, уменьшает их количество в месте травмы, уменьшает отек и препятствует неоангиогенезу [44, 45].

Изучается влияние циклоспорина на заживление слизистой оболочки трахеи и предотвращение формирования стеноза трахеи. По данным гистологического исследования, в группе пациентов, получавших 0,2 мг/кг циклоспорина, отмечался достоверный профилактический эффект в виде уменьшения ангиогенеза, фиброза, утолщения подслизистого слоя по сравнению с группой контроля [46].

В другом исследовании изучалось влияние покрытия силиконовой трубки на формирование стеноза трахеи. В ходе исследования в группах с использованием таких трубок отмечалось меньшее количество грануляционной ткани, уменьшение эпителизации трахеи, фиброза, уменьшение количества нейтрофилов. По мнению авторов, местное использование гиалуроновой кислоты и полиэтиленгликоля может предотвращать развитие рубцового стеноза трахеи [47].

Таким образом, механическое повреждение стенок трахеи при длительной искусственной вентиляции легких остается одной из главных причин развития рубцового стеноза трахеи. При своевременном лечении на ранних этапах изменения в стенке трахеи обратимы, однако при вовлечении в процесс глубоких слоев стенки трахеи — подслизистого слоя и хряща — происходят необратимые изменения, приводящие к деформации просвета трахеи, нарушению ее функций. Все современные методы лечения направлены на восстановление воздухоподводящей функции трахеи. Хирургическая коррекция не всегда эффективна, и зачастую пациенты становятся инвалидами, особенно при мультифокальных и протяженных стенозах трахеи. Технологии трансплантации трахеи являются трудоемкими, требуют сложных микрохирургических операций, поиска донорского материала, совершенствования методов его забора и хранения. На современном этапе методы тканевой инженерии и клеточной терапии находятся в стадии разработки, их применение в клинической медицине ограничивается единичными случаями.

В настоящее время отсутствуют единые рекомендации по профилактике данной патологии. Одним из актуальных направлений является разработка новых методов профилактики повреждений трахеи. Ведется активный поиск материалов, методов, технологий и препаратов, препятствующих развитию необратимых изменений в стенке трахеи.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тришкин Д.В., Новиков В.Н., Ложкина Н.В. Постинтубационная болезнь трахеи: клинико-морфологические варианты. *Российская оториноларингология.* 2008;6:137-142.
2. Черный С.С. *Реконструктивная хирургия протяженных и мультифокальных рубцовых стенозов трахеи:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2011.
3. Копин Е.Ж. *Применение эндопротезирования в лечении рубцовых стенозов трахеи:* Дис. ... канд. мед. наук. Омск. 2012.
4. Леонтьев А.С. *Обоснование сроков и способов лечения постинтубационных стенозов трахеи:* Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово. 2012.
5. Бойко В.В., Шкурат А.Н. Хирургическое лечение больных с рубцовыми стенозами трахеи. *Международный медицинский журнал.* 2010;1:72-76.
6. Сангинов А.Б., Мосин И.В., Мосина Н.В. Этиология и патогенез рубцовых стенозов трахеи. *Вестник Авиценны.* 2010;1:33-39.
7. Лафуткина Н.В. *Алгоритм ведения больных, перенесших трахеостомию в отделении интенсивной терапии:* Дис. .. канд. мед. наук. М. 2007.
8. Секриеру Е.М. *Госпитальная статистика травм и отравлений по данным федеральных годовых отчетов.* Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2009; №4 Доступно по: http://vestnik.mednet.ru/content/view/153/30/lang,ru/ Ссылка активна на 22.04.2015.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Социально значимые заболевания населения России в 2012 г. (Статистические материалы). М. 2013.
10. Серебренникова Е.В. *Оценка критериев риска возникновения постинтубационных стенозов трахеи:* Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово. 2012.
11. Осипов А.С., Гасанов А.М., Пинчук Т.П. Постинтубационные трофические повреждения гортани и трахеи. Эндоскопическая диагностика, профилактика и лечение. *Хирургия.* 2011;4:68-72.
12. Есаков Ю.С., Дубова Е.А., Жестков К.Г., Шеголев А.И. Морфологические изменения при постинтубационном стенозе трахеи. *Хирургия.* 2010;2:60-63.
13. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Применение криохирургических и лимфотропных технологий в комплексном лечении постинтубационных стенозов трахеи. *Вестник оториноларингологии.* 2012;1:31-33.
14. Абдулаева Н.Н., Ходжаева К.А. Некоторые патогенетические механизмы раневого процесса при стойких деформациях гортани и трахеи. *Вестник оториноларингологии.* 2002;4:8-10.
15. Перельман М.И. *Хирургия трахеи.* М.: Медицина; 1972.
16. Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103(4):319-323.
17. Трутнев В.К., Юнина А.И. *Материалы к вопросу о лечении хронических стенозов гортани и трахеи.* Тезисы докладов Всероссийской конференции по вопросу тугоухости. М., 1960.
18. Самохин А.Я. *Хирургическое лечение рубцовых стенозов трахеи:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1992.
19. McCaffrey TV. Classification of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 1992;102(12):1335-1340.
20. Паршин В.Д. *Хирургия рубцовых стенозов трахеи.* М.: Издательство РНЦХ РАМН; 2003.
21. Недзьведь М.К., Татур А.А., Леонович С.И., Неровня А.М. Морфологические изменения в трахее при постинтубационном рубцовом стенозе. *Медицинский журнал Белорусского ГМУ.* 2008;1:43-46.
22. Papla B, Dyduch G, Frasik W, Olechnowicz H. Post-intubation tracheal stenosis — morphological-clinical investigations. *Pol J Pathol.* 2003;54(4):261-266.
23. Котив Б.Н., Бисенков Л.Н., Попов И.Б., Шалаев С.А., Кузнецов И.М., Ионцев В.И. Возможности эндоскопических и хирургических методов лечения при рубцовых стенозах трахеи. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013;1:16-19.
24. Жестков К.Г., Барский Б.В., Савельева Н.С. Стентирование как метод лечения стенозов трахеи. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2011;4:44-46.
25. Скворцов М.Б., Нечаев Е.В. Трахеостомия — важнейший этап в лечении рубцовых трахеальных и гортанотрахеальных стенозов. *Бюллетень ВСНЦ.* 2007;6:123-126.
26. Fernando Villegas-A´lvarez, Jose´ F. Gonza´lez-Zamora. Fibrocollagen-covered prosthesis for a noncircumferential segmental tracheal replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgeryc.* 2010;139(1):32-37.

    doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.010.
27. Munoz JA, Barbeito J, Ríos FD, Sambuelli R, Armando L, Beltramo P, Gil S, Lenta A, Lozano N, Ferreira A, Napolitano D. Is it a viable segment of the trachea without pedicle? (The experimental model in rabbits). *Rev HUcba.* 2007;1(3):7-13.
28. Паршин В.Д., Миланов Н.О., Трофимов Е.И., Тарабрин Е.А., Жидков И.Л., Головинский С.В., Выжигина М.А., Винницкий Л.И., Богомолова Н.С., Орешкина Т.Д., Русаков М.А., Фисенко Е.П. *Трансплантация реваскуляризируемой трахеи: хирургические, патофизиологические и иммунологические проблемы. Итоги 2010.* Результаты научных исследований по программной тематике. Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН; 2010;16:148-170.
29. Паршин В.Д., Дыдыкин С.С., Тарабрин Е.А. Аллотрансплантация трахеи (анатомическое исследование). *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН.* 2008;2:56-60.

30. Паршин В.Д., Жидков И.Л., Базаров Д.В., Паршин В.В., Черный С.С. Трансплантация реваскуляризированного тиреотрахеодвулегочного комплекса (экспериментальное исследование). *Хирургия*. 2012;8:9-12.

31. Karaaltin AB, Karaaltin MV, Ovali E, Yigit O, Kongur M, Inan O, Bozkurt E, Cansiz H. In vivo tissue-engineered allogenic trachea transplantation in rabbits: a preliminary report. *Stem Cell Rev.* 2015;11(2):347-356.

doi: 10.1007/s12015-014-9570-8.

32. Haykal S. Advances in tracheal tissue-engineering. Toronto. *Institute of Medical Science University of Toronto.* 2013.

33. Grimmer JF, Gunnlaugsson CB, Alsberg E, Murphy HS, Kong HJ, Mooney DJ, Weatherly RA. Tracheal reconstruction using tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(10):1191-1196.

34. Ishikawa K, Elluru RG. Cell-based therapy for acquired subglottic stenosis: a review of research and future directions. *Ann Otolaryngol Rhinol.* 2014;1(1):1003.

35. Baiguera S, Birchall MA, Macchiarini P. Tissue-engineered tracheal transplantation. *Transplantation.* 2010;89(5):485-491.

36. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. *Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания.* Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2011.

37. Решетов И.В., Шехтер А.Б., Кабисов Р.К. Применение воздушно-плазменного аппарата Плазон в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных. *Анналы пласт реконстр и эстет хир.* 2000;4:24-39.

38. Кокорина В.Э., Обыденников Г.Т., Красников Ю.А. Применение коллагеназы КК для профилактики постреанимационных стенозов гортани и трахеи. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2004;1:61-63.

39. Sari M, Yazici ZM, Ozdemir N, Yanik M, Uneri C. The effect of vitamin E-coated tracheotomy cannula on tracheal reactive oxygen species. *Trakya Univ Tip Fak Derg.* 2010;27(2):178-182.

40. Karapolat S, Gezer S, Yildirim U, Dumlu T, Karapolat B, Ozaydin I, Iskender A, Kandis H. The effects of erdosteine on tracheal healing in rats. *Adv Clin Exp Med.* 2011;20(1):31-37.

41. Chen H, Hong X, He Y. Successful treatment of bronchial obstruction by flexible bronchoscopy and isoniazid: a case report. *Experimental and therapeutic medicine.* 2014;7(2):397-400.

42. Çelik B, Meydan AD, Kefeli M, Güle EK, Okumus NO. The effects of Hyperbaric oxygen treatment on the healing of tracheal anastomosis following Irradiation in rats. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(8):481-485.

doi: 10.1055/s-0030-1250273.

43. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, Suzuki H, Tomifuji M, Yamashita T, Ueda Y, Shimada H, Matsushita K, Shiotani A. Gene Therapy of c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor by Sendai virus delivery prevents tracheal stenosis. *PLoS One.* 2015;10(1):0116279.

doi: 10.1371/journal.pone.0116279.

44. Sen S, Meteoglu I, Ogurlu M, Sen S, Derincegoz OO, Barutca S. Topical heparin: a promising agent for the prevention of tracheal stenosis in airway surgery. *J Surg Res.* 2009;157(1):23-29.

doi: 10.1016/j.jss.2009.01.028.

45. Bicer YO, Koybasi S, Suslu AE, Kukner A, Tezcan E, Ulas N. Effect of heparin on inflammation: an animal model of tracheal stents. *Laryngoscope.* 2014;124(9):368-372.

doi: 10.1002/lary.24684.

46. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, Suzuki H, Tomifuji M, Yamashita T, Matsushita K, Shimada H, Shiotani A. Tacrolimus prevents laryngotracheal stenosis in an acute-injury rat model. *The Laryngoscope.* 2015.

doi: 10.1002/lary.25178.

47. Choi JS, Lim JY, Park IS, Seo SY, Joung YK, Han DK, Kim YM. Surface-modified silicone T-tubes for prevention of tracheal stenosis in a rabbit model. *The Laryngoscope.* 2014.

doi: 10.1002/lary.25044.