

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО АДЪЮВАНТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МИТОМИЦИНА-С В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ СТЕНОЗОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

МОСКВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Козлов М.В.¹, Филин А.А.¹, Раевская А. Н.¹, Дуванский В. А.²¹ ГБУЗ Ленинградская областная клиническая Больница, Санкт-Петербург² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC ADJUVANT USE OF MITOMYCIN-C IN THE TREATMENT OF BENIGN STENOSIS OF THE RESPIRATORY TRACT

Kozlov M. V.¹, Filin A. A.¹, Raevskaya A. N.¹, Duvanskiy V. A.²¹ GBUZ Leningrad Regional Clinical Hospital, St.Petersburg, Russia² RUDN University, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Митомycin-С является эффективным и безопасным препаратом в лечении доброкачественных стенозов дыхательных путей, в большей степени увеличивая продолжительность безрецидивного периода, интервал между эндоскопическими манипуляциями. В связи с отсутствием четких представлений об оптимальном способе введения препарата, сроках, длительности проведения аппликации/инъекции необходимо продолжить дальнейшие исследования.

Ключевые слова: доброкачественный стеноз дыхательных путей, митомycin-С, бронхоскопия.

SUMMARY

Mitomycin-c is an effective and safe drug in the treatment of benign stenosis of the respiratory tract, to a greater extent increasing the duration of the relapse-free period, the interval between endoscopic manipulations. Due to the lack of clear ideas about the optimal method of administration of the drug, the timing, duration of the application / injection, it is necessary to continue further research.

Key words: benign respiratory stenosis, Mitomycin C, bronchoscopy

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на обилие высокотехнологичных методов хирургической и эндоскопической помощи проблема эффективного лечения доброкачественных стенозов трахеи требует дальнейшего изучения. Среди причин выделяют системные заболевания соединительной ткани, осложнение лучевой терапии, внешнюю компрессию, а также травматическое повреждение вследствие интубации/трахеостомии, что является наиболее частой причиной данной патологии [1, 2]. Частота встречаемости доброкачественных стенозов трахеи после интубации и трахеостомии остается высокой и составляет от 6% до 21% и от 0.6% до 21% соответственно [3, 4].

В основе патологического процесса лежит замещение нормальных структур стенки трахеи грубой рубцовой тканью, что приводит к сужению ее просвета, разрушению хрящевых колец, нарушению их каркасной функции и, в ряде случаев, появлению участков трахеомалаксии [5]. По данным отечественных и зарубежных авторов ларинготрахеальные рубцы являются фибропролиферативным заболеванием, которое обусловлено aberrантным заживлением раны после повреждающего воздействия на ткани гортани и трахеи. Проблема эффективного лечения стенозов трахеи носит не только медицинский, но и социальный характер, поскольку является частой причиной инвалидизации лиц трудоспособного возраста [6]. Особого внимания заслуживает препарат

митомицин-С, активно применяемый в лечении доброкачественных стенозов дыхательных путей, эффективность которого была доказана в опытах на животных, а затем и в клинических исследованиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен систематический обзор базы данных PubMed, используя следующие ключевые слова: митомицин-с и «стеноз трахеи» или «стеноз дыхательных путей» или «стенозы дыхательных путей» или «обструкция дыхательных путей» для анализа результатов эффективности применения митомицина-с у пациентов с доброкачественным стенозом трахеи. В обзор вошли исследования, в которых митомицин-с применяли в качестве дополнения к бронхоскопическому лечению. Мы исключили исследования с участием менее 3 пациентов (за исключением публикаций, где митомицин-с применялся в инъекционной форме). Глубина поиска составила 25 лет. В обзор были включены преимущественно статьи на английском языке.

ПРОБЛЕМА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО СТЕНОЗА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Стеноз трахеи был впервые описан в 1880 году MacEwen [7] у пациентов, перенесших эндотрахеальную интубацию. В 1886 г. Colles [8] описал его у пациентов с дифтерией, пролеченных с наложением трахеостомы. Как следствие введения современных средств жизнеобеспечения в условиях интенсивной терапии в начале 1950-х гг., эндотрахеальная интубация стала более распространенной, как и случаи повреждения трахеи на фоне травмы. В середине 20-го века стеноз трахеи лечили с применением баллонной дилатации, которая во многих случаях позволяла отказаться от интубации трахеи. Со временем, достижения в хирургической технике сделали резекцию трахеи предпочтительным методом выбора. Тем не менее, нехирургическое лечение неоперабельного стеноза трахеи до сих пор остается малоэффективным. На сегодняшний день среди вариантов лечения доброкачественных стенозов трахеи выделяют: циркулярную резекцию трахеи (эффективность 96-97%) [9], этапные реконструктивно-пластические операции (82-86,8%) [10], эндоскопические методы (32-66%) [11], трансплантацию трахеи [12], комбинированное лечение.

Стоит отметить, что, несмотря на совершенствование хирургической техники, широкий

спектр эндоскопических методов, благоприятное заживление ран продолжает оставаться препятствием на пути к успеху в лечении рубцового стеноза трахеи. По этой причине с целью оптимизации лечения и предотвращения избыточного образования как грануляционной, так и рубцовой ткани зарубежными и отечественными офтальмологами, оториноларингологами и торакальными хирургами все чаще используются препараты местного действия, такие как: нинтеданиб, симвастатин, эритромицин, митомицин-с (ММС), перфинедон, паклитаксел, галофуджинон, 5-фторурацил, гепарин, стероиды, мезенхимальные стволовые клетки [13]. Особого внимания заслуживает препарат митомицин-С, эффективность которого была доказана в опытах на животных, а затем и в клинических исследованиях.

МИТОМИЦИН-С – ПРИРОДНЫЙ АНТИБИОТИК, ПРОДУЦИРУЕМЫЙ STREPTOMYCES CAESPITOSUS

В 1956 г. Hata et al [14] синтезировали митомицин А и В, в 1958 г. Wakaki et al [15] синтезировал митомицин-с (ММС). Помимо того, что митомицин-с является антибиотиком, он так же действует как противоопухолевый или алкилирующий агент, ингибируя синтез ДНК/РНК и обладает антипролиферативной активностью.

В качестве антипролиферативного агента митомицин-с может ингибировать пролиферацию фибробластов и уменьшать образование рубцов, что позволило применить препарат при профилактическом лечении чрезмерного рубцевания офтальмологии, урологии, хирургии респираторного и пищеварительного тракта. Препарат показал обнадеживающие результаты в лечении при профилактике и лечении стенозов гортани и трахеи.

Рассматривая возможность применения ММС в качестве препарата, обладающего антифибротической активностью важно понимать, что эффект на активность фибробластов ограничен. Очевидно, что «ключевым игроком» рубца являются фибробласты. Они не только интенсивно делятся во время процесса заживления раны, но и вызывают продукцию экстрацеллюлярного матрикса.

ММС впервые был применен в офтальмологии Kunimoto et al. [16] в 1963 году в качестве аппликационного материала при лечении птериgiuma [17] отличными результатами и с тех пор

активно применяется в качестве топического агента с целью предотвращения формирования рубца в послеоперационном периоде хирургии катаракты. Начиная с 1998 года проводилась серия исследований на животных и человеке, в ходе которых удалось доказать антифибротический эффект митомидина-С.

Occleston NL et al [18] показали, что однократное применение ММС может затормозить рост и пролиферацию фибробластов. Авторы так же отметили, что фибробласты, скорее всего, продолжают экспрессировать факторы роста, формировать экстрацеллюлярные матриксные молекулы и мигрировать. Это может объяснить, почему происходит рестенозирование и формирование рубца несмотря на топическую аппликацию ММС. Утверждается, что препарат повышает успех лечения, когда дополняет эндоскопическое вмешательство. Митомидин-с является сильным ингибитором человеческих фибробластов *in vivo* и *in vitro* в концентрации 0.4 mg/ml. Описано эффективное аппликационное применение препарата в различных дозах, варьирующих от 0.4 до 10 mg/ml. Рекомендовано повторное введение препарата. Кроме того, так же подчеркивается, что ММС может назначаться безопасно и не вызывать миелосупрессию.

Эффект местного применения митомидина-с непосредственно при ларинготрахеальном поражении, вызывающем подскладочный стеноз, впервые оценивался в проспективном контролируемом исследовании на собаках. Процент стеноза дыхательных путей снизился на 10% в контрольной группе и на 27% в группе лечения. Повторное введение митомидина-с через 2 дня после травмы не имело преимуществ перед однократным местным применением. Никаких побочных эффектов не наблюдалось [19].

Модель кролика, в которой митомидином-с местно обрабатывали поврежденную подскладочную область, продемонстрировала значительно более низкие показатели фиброза в исследуемой группе [20].

В другом исследовании на кроликах митомидин-с воспроизводимо ингибировал закрытие раны и ангиогенез после трахеального вмешательства, где создавался дефект слизистой оболочки [21].

В контролируемом исследовании на кроликах оценивалось влияние митомидина-с на за-

дний стеноз голосовой щели после лазерного повреждения (параллельно с травмой от эндотрахеальной интубации). Два месяца спустя митомидин-с значительно уменьшил рубец, грануляционную ткань, и формирование синехий. Кроме того, наблюдалось снижение содержания коллагена и пролиферации фибробластов [22].

В другом исследовании митомидин-с местно наносили на одностороннее лазерное повреждение вблизи перстнечерпаловидного сустава у 8 собак. Гистологические изменения (образование грануляционной ткани) и подвижность перстнечерпаловидных суставов были значительно лучше на обработанных сторонах, чем на контрольных [23]. Митомидин-с (0,4 мг/мл) случайным образом наносили на 1 сторону. Выяснилось, что митомидин-с вызывает атрофию вибрационной поверхности обработанной голосовой складки и вызывает снижение волновой вибрации слизистой оболочки. Эти изменения привели к негативным последствиям для вибрационного паттерна голосовых связок. Гистологическая картина показала значительно меньшее количество коллагена и меньшее количество фибробластов в поверхностном слое собственной пластинки на обработанной стороне [24], по сравнению с зонами, где аппликация не проводилась.

Другое исследование показало, что митомидин-с не оказывает положительного влияния на модуляцию процесса заживления раны в трахее на модели кролика [35]. Более того, лечение митомидином-с приводило к частичному некрозу хряща под незажившими поверхностями слизистой оболочки (что проявлялось накоплением фибринозного детрита, приводящего к частичной обструкции дыхательных путей).

Тот же автор опубликовал проспективное двойное слепое исследование на кроликах, в котором оценивалась эффективность местного применения митомидина-с при подскладочном стенозе [26]. Между исследуемой и контрольной группой не наблюдалось грубых или гистологических различий. У кроликов, в лечении которых применялся митомидин-с, частота летальных исходов была выше (острая обструкция дыхательных путей из-за отторжения, некротического детрита и коллапса хряща) и более длительный процесс заживления.

В проспективном слепом рандомизированном контролируемом исследовании митомидин-с

для местного применения не продемонстрировал влияния на острую воспалительную реакцию после одномоментной реконструкции ларинготрахеи с использованием трансплантата из ушного хряща и стентирования. Однако в исследуемой группе наблюдалось лучшее приживление трансплантата с неохондрификацией трансплантата [27].

В проспективном рандомизированном исследовании 10 собак подверглись преднамеренному повреждению подскладочного пространства. После достижения 50% стеноза дыхательных путей были выполнены радиальные разрезы с помощью CO₂-лазера и последовательные дилатации. Затем собак случайным образом разделили на 2 группы: одна получила местное применение митомидина-с, а другая не получала дальнейшего лечения [28]. Собаки в группе лечения имели более значительные клинические, количественные и гистологические показатели чем контрольная группа. Никаких осложнений не произошло.

Неутешительные результаты были получены в рандомизированном проспективном исследовании на собаках, в котором митомидин-с оказывал такое же благотворное влияние, как и физиологический раствор, при применении к установленному (3 месяца) подскладочному стенозу у собак и не предотвращал повторный стеноз после эндоскопической дилатации [29].

Схожие данные были получены в другом рандомизированном проспективном исследовании на моделях животных. Двадцати хорькам с установленным подскладочным стенозом, вызванным травмой при интубации, через 2 недели после травмы был проведен лизис рубца лазером CO₂. Установлено, что местное применение митомидина-с не улучшало результаты лечения [30].

Передний стеноз голосовой щели был создан с помощью CO₂-лазера в исследовании на собаках. Рубец подвергся лизису лазером через 2 недели с местным применением митомидина-с или без него. Процент повторного стеноза был значительно ниже в группе митомидина-с [31].

Можно утверждать, что 2-недельный рубец все еще «свежий» и что эти результаты подтверждают эффективность митомидина-с при использовании в острых случаях травмы дыхательных путей. В проспек-

тивном рандомизированном исследовании на собаках митомидин-с или физиологический раствор сразу же наносили на передний отдел голосовой щели после процедуры удаления [32]. Через три и 6 недель после травмы ткани голосовой щели лизировали и снова обрабатывали митомидином-с или физиологическим раствором. Немедленное применение митомидина-с во время первоначального повреждения значительно уменьшило степень образования паутины (72% против 31%).

При сравнении местного применения митомидина-с и физиологического раствора при установившемся лизисе рубцовой ткани различий не наблюдалось. Однако у всех животных, первоначально получавших митомидин-с, после лизиса паутины стеноз развился в меньшей степени, чем у животных, получавших митомидин-с изначально обработанная физиологическим раствором группа. Это исследование продемонстрировало преимущества немедленного применения митомидина-с в предотвращении образования рубцов после нового повреждения ткани и после позднего лизиса.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АППЛИКАЦИИ МИТОМИДИНА-С ПРИ СТЕНОЗАХ ГОРТАНИ, ТРАХЕИ У ЛЮДЕЙ

В 1998 году Ward and April [33] впервые применили Митомидин-С в качестве адьювантного аппликационного средства с целью профилактики избыточного разрастания грануляционной ткани и рубцевания в послеоперационном периоде. Пяти пациентам, у которых после операций на трахее развилось избыточное количество рубцовой ткани и грануляций применяли аппликационно митомидин-с в дозе 0.1 мг/мл в течение 2 минут в зоне проведенного эндоскопического вмешательства (лазер+баллонная дилатация). Эффект был 100%-м: 5 из 5 пациентов удалось деканюлировать.

A. Ovchinnikov et al (2003) [34] основываясь на том, что митомидин-с замедляет пролиферацию фибробластов, и тем самым препятствует развитию рубцовой ткани, применили препарат у пациентов с рубцовыми стенозами трахеи вовремя эндотрахеальных операций. После эндоскопической лазерной реканализации перед стентированием трахеи были проведены аппликации раствора ми-

томицина-с на область реканализированной стриктуры. Аппликацию повторяли через день. Больным осуществляли эндоскопический контроль раз в три дня в течение первых двух недель, после – еженедельно. Стабилизация просвета трахеи в состоянии компенсированного стеноза была отмечена у 3 пациентов из 5. Таким образом, авторы отметили положительную динамику течения рубцового процесса в трахее на фоне применения митомицина-С.

Согласно данным Е. А. Кирасировой [35] интраоперационное аппликационное применение препарата митомицин-с позволяет предсказуемо управлять репаративным процессом в области оперативного вмешательства и «как следствие» препятствует избыточной фиброзной пролиферации, повышая, тем самым, результаты лечения в послеоперационном периоде.

В 2003 году аппликационный способ применения Митомицина-С был впервые запатентован на территории РФ как метод адьювантного профилактического лечения доброкачественных стенозов трахеи. А в 2020 году включен в клинические рекомендации по оториноларингологии как средство, применяемое в лечении хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи.

МЕТОДИКА АППЛИКАЦИОННОГО И ИНЪЕКЦИОННОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ МИТОМИЦИНА-С

АППЛИКАЦИОННЫЙ СПОСОБ

После проведения эндоскопического вмешательства через тубус ригидного бронхоскопа при помощи ригидных эндоскопических щипцов проводится марлевый тампон, обильно смоченный раствором Митомицина-С (доза препарата – 40 мг), к зоне стеноза. Мысленно представляя просвет трахеи в виде циферблата с 12 делениями, последовательно выполняется аппликация зоны стеноза тампоном с митомицином-с (на каждую зоны приходится по 20 секунд). При взаимодействии тампона с митомицином-с со слизистой стенки трахеи в зоне стеноза по прошествии 4 минут наблюдается побледнение слизистой. По истечении 4 минут при помощи ригидных щипцов, проведенных через тубус ригидного бронхоскопа, с тампоном, смоченным раствором NaCl 0.9% удаляются остатки препарата из зоны проведенной аппликации.

ИНЪЕКЦИОННЫЙ СПОСОБ

После удаления грануляций 0.5-1мл раствора ММС в концентрации 0.1. мг/мл вводится подслизисто в 4 квадранта зоны, где был стеноз.

Рекомендовано проведение подслизистых инъекций при помощи иглы Wang TB-NC (21G cytology needle, Olympus NA-1C-1, Olympus LTD., Tokyo, Japan).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все исследования, за исключением исследования Kevin R Davidson [1] и А. М. Гасанова [2] относятся к оториноларингологии, где в дополнение к эндоскопическим методам лечения применялся ММС. Наиболее часто применяемыми эндоскопическими методиками были баллонная дилатация и применение CO2-лазера. Нет единого мнения о наиболее подходящей и эффективной концентрации, продолжительности контакта, оптимального времени и частоты применения ММС.

Концентрация ММС составляла от 0.1 мг/мл до 5 мг/мл (наиболее часто применяемая 0.4 мг/мл). Продолжительность контакта варьировалась от 2 до 5 минут в различных исследованиях. Хотя в большинстве исследований изучалось одно приложение ММС, также изучалась полезность двух разнесенных приложений. Smith и Elstad[50] сообщили о снижении частоты рецидивов через 1 и 3 года, по сравнению с 2 годами после однократного применения ММС. Частота рецидивов через 1 и 3 года составила 7% и 36% (группа с 2 аппликациями) и 33% и 58% (группа с однократной аппликацией) соответственно; однако 5-летняя частота рецидивов была одинаковой (70%).

ИССЛЕДОВАНИЯ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ПРИМЕНЕНИЯ МИТОМИЦИНА-С

Эффект местного применения митомицина-с после лазерного удаления стеноза трахеи ретроспективно Ward and April [33] оценивали у 5 детей. Результаты показали уменьшение рубцов. Не было контрольной группы для сравнения.

В другом ретроспективном исследовании Simpson and James [46] сравнивался «бессимптомный» интервал между эндоскопическим лечением (разрез CO2-лазером или жесткая дилатация) с местным применением мито-

мицина-с и без него. Бессимптомный период был значительно дольше в группе митомицина (23,2 месяца) по сравнению с группой только эндоскопического лечения (4,9 месяца).

В многоцентровом проспективном исследовании Rahbar et al [38] с участием 15 пациентов без контрольной группы авторы представили свой опыт эндоскопической пластики подскладочного стеноза с использованием митомицина-с для местного применения. Только у 1 пациента (эффективность 93%) развился рестеноз в течение среднего периода наблюдения 18 месяцев. Исход определялся процентом обструкции дыхательных путей и протяженностью стеноза. Об осложнениях не сообщалось.

В крупном ретроспективном исследовании Ubell et al [47] без контрольной группы описана серия пациентов после дилатации ларинготрахеального стеноза с помощью адьювантного топического митомицина-с. Пятидесяти пациентам было выполнено 93 эндоскопических вмешательства с применением митомицина-с. Возникло только 1 серьезное осложнение – диффузное воспаление и грибковая инфекция. Ссылаясь на предыдущие отчеты о 75-93% успешности (устранение стеноза дыхательных путей), авторы пришли к выводу, что применение митомицина-с было безопасным и доступным по цене.

Группа из 16 пациентов в исследовании Rog and Young [60] (без контрольной группы) продемонстрировала влияние митомицина-с на голосовой профиль и результаты стробоскопии после трансоральной резекции поражений голосовой щели с вовлечением передней комиссуры. Функциональные нарушения из-за образования стеноза передней голосовой щели предотвращали местным митомицином. Значимых побочных эффектов или атрофии голосовых связок зарегистрировано не было.

В другой неконтролируемой небольшой серии случаев, опубликованных Rahbar et al [40], включавшей 8 пациентов, получавших местное лечение митомицином-с после лазерной дилатации подскладочного стеноза CO₂, сообщалось о клиническом улучшении предоперационных симптомов.

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном Perpelitsyn and Shapsay[41], где в лечении стеноза гортани трахеи пациентов применялся CO₂-лазером по поводу стеноза

гортани и трахеи митомицин-с местно сравнивался с контрольной группой (без адьювантной терапии) и с группой, получавшей интраоперационные инъекции стероидов. Было выполнено 16 процедур с вероятностью успеха 75%. Различия в исходах были статистически значимыми.

Согласно данным Kevin R, Davidson (2019) [1] – ММС использовался в инъекционной форме в качестве профилактики развития посттрансплантационного стеноза трахеи и бронхов. Препарат вводился в количестве 5 мл-0.4мг/мл в подслизистый слой при помощи иглы 21-G (Super Dimension Aspirating Needle, Medtronic Mineapolis). В исследование было включено 11 пациентов. Цель исследования – уменьшает ли инъекция ММС необходимость бронхопластики в легких трансплантат-зависимом стенозе дыхательных путей сравнивалась частота бронхоскопической дилатации в интервалах от 3 до 6 месяцев, до и после терапии ММС.

Итого – через 3 месяца после инъекции ММС среднее количество бронхоскопических дилатаций снизилось с 3 до 1. После 6 месяцев – с 2 до 1. Вывод – инъекция ММС является безопасным и эффективным методом позволяющим снизить частоту дилатаций у пациентов с постлёгочно-трансплантационным стенозом.

По данным исследования Boaz Tiran[62] и соавторов, включившего 10 пациентов со стенозами трахеи, подслизиста инъекция ММС позволила снизить количество грануляций и рубцевания в послеоперационном периоде (ММС вводился подслизисто в дозе 5 мл – 0.1 mg/ml в 4 квадранта зон проведенного оперативного вмешательства).

Интересным является опыт инъекционного применения ММС. Mehmet Furkam Sahin[63], представленный в формате case-report, у пациента с посттравматическим послеоперационным стенозом трахеи. Митомицин-с в дозировке 1mg/мл вводился подслизисто в зону стеноза при помощи иглы 21-G (Super Dimension Aspirating Needle, Medtronic Mineapolis). Вколы проводились по окружности с 2 мм интервалами. Спустя месяц – полный регресс грануляционной ткани в зоне проведенных инъекций Пациент наблюдался в течении года – рецидива не возникло.

В работе Lara K. Rechert[57], включившим 70 пациентов, длительность интервала между эндоскопическими вмешательствами в груп-

пе с применением ММС составила 360 дней, в группе без – 178.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ОТСУТСТВИЕМ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА ПРИ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МИТОМИЦИНОМ-С

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом проспективном исследовании Hartnick et al [39] (1 из очень немногих проспективных контролируемых экспериментов) перед экстубацией или заменой стента была проведена бронхоскопия у 11 детей, ранее перенесших ларинготрахеальную реконструкцию. Митомицин-с или эквивалентный объем изотонического раствора хлорида натрия наносили на подсвязочную область вовремя бронхоскопии. Дыхательные пути дополнительно оценивали с помощью интервальной эндоскопии (через 2, 6 и 12 недель) для определения средней степени грануляции по шкале от 0 (нет окклюзии) до 4 (почти полная или полная окклюзия). Различий между 2 исследуемыми группами обнаружено не было.

Valdez and Shapsay [36] провели ретроспективный анализ данных 16 пациентов, перенесших 45 процедур иссечения/дилатации по поводу идиопатического подскладочного стеноза. Шести пациентам было выполнено 8 эндоскопических лазерных дилатаций с местным применением митомицина-с. Преимущество митомицина-с не было окончательным после среднего периода наблюдения 75,5 месяцев.

В ретроспективном исследовании Hueman and Simpson [46] сообщалось об осложнениях местного лечения митомицином-с во время эндоскопической дилатации ларинготрахеального стеноза СО₂-лазером (85 процедур у 44 пациентов). Осложнения проявлялись в скоплении фибринозного детрита, приводящего к частичной обструкции дыхательных путей что требовало экстренного вмешательства, встречались в 4 случаях (4,7%). Половина осложнений, развившихся после чрезмерной дозы митомицина 10 мг/мл, были выявлены при применении его у детей.

ИНЪЕКЦИОННЫЙ СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ МИТОМИЦИНА-С ИЛИ АППЛИКАЦИЯ?

Несмотря на то, что большинство авторов придерживается аппликационного способа вве-

дения митомицина-с работа E. L. Atkova et al. [64] показала преимущество инъекционного способа над аппликационным.

Целью исследования была оценка инъекционного способа применения митомицина-с при эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. В исследование вошли 86 пациентов с первичной обструкцией носослезного протока. После выполнения эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии пациенты были разделены на 2 группы: в 1 – выполнялись инъекции ММС в слизистую оболочку полости носа и слезного мешка, во 2 – аппликация ММС по общепринятой методике.

В первой группе положительные результаты были зарегистрированы в 97.9% случаев (38(79.2%)-выздоровление; 9(8.7%) улучшение), отрицательные(рецидив) в 1(2.1%) случаев. Во 2 группе: положительные в 87.2% (25(53.2%) – выздоровление, 16(34%) – улучшение; отрицательные (рецидив в 6(12.8%);

Применяя высокоэффективную жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию, было доказано, что при аппликационном способе применения препарат не достигает необходимой антифибротической концентрации в тканях области дакриоцистомы, установленной в исследованиях *in vitro* – что побудило авторов применить новый способ доставки препарата в ткани области дакриоцистомы.

КОГДА ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ?

Согласно данным Frederik G. Dijkers в нормальном процессе заживления ран можно выделить четыре последовательные, но частично перекрывающиеся фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и созревание [65].

Первая фаза – гемостаз, который продолжается до нескольких часов после травмы. На этом этапе формируется временная раневая матрица.

Вторая фаза – воспаление, продолжающееся от 1 до 3 дней. Он начинается с рекрутирования нейтрофилов, после чего появляются моноциты.

Третья фаза, преимущественно протекающая с 4 по 21 день, – пролиферация. Фибробласты пролиферируют и секретируют коллаген в область раны [66].

Временная раневая поверхность, образовавшаяся во время гемостаза, затем замещается грануляционной тканью и коллагеном. Грануляционная ткань состоит из большого количества фибробластов, макрофагов, гранулоцитов и кровеносных сосудов. Таким образом, структура и функция раны восстанавливаются [67]. Заживление раны заканчивается созреванием и ремоделированием, которое начинается примерно через 3 недели и продолжается до года. Затем фибробласты дифференцируются до миофибробластов, которые сокращаются и уменьшают размер раны. При нанесении ММС на рану сразу после разреза и дилатации фаза пролиферации еще не наступает. Применение ММС будет неэффективным, так как не будет (почти) фибробластов, что было продемонстрировано *in vitro* [68]. Поэтому ММС следует применять в качестве второго этапа операции, примерно через 1 неделю после создания хирургической раны.

Однако, по данным Katherine Yung et al [69] идеальное время для применения ММС не было полностью исследовано. Авторы считают, что применение митомicina-с во время начальной операции, является стандартной процедурой и поддерживается в моделях на животных. Независимо от клеточного состава ткани модели *in vivo* показывают, что митомцин-с приводит к длительным локальным тканевым эффектам, несмотря на применение до пролиферативной фазы. Применение ММС во время операции у кроликов приводило к ингибированию роста фибробластов [70] и уменьшению клеточного деления до 4 недель после операции [71].

Подавляющее большинство литературы по отоларингологии, в том числе исследова-

ний, сообщают об эффективности использования ММС аппликационно [72] во время первоначальной операции, за двумя исключениями: в одном рандомизированном исследовании сравнивали однократное и двукратное применение ММС в серии поэтапных дилатаций и не обнаружили различий в частоте рестеноза через 5 лет [73]. В другом исследовании описаны трое пациентов, которым применяли аппликацию ММС через 1 неделю после хирургической дилатации. Цель исследования, однако, состояла в том, чтобы сообщить о методе, который «облегчит изучение идеального времени для местного ММС», а не в поддержку отсроченного применения. Примечательно, что всем трем пациентам потребовались повторные операции через незарегистрированные промежутки времени, несмотря на отсроченное применение ММС [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митомцин-С является эффективным и безопасным препаратом в лечении доброкачественных стенозов дыхательных путей, преимущественно увеличивая продолжительность безрецидивного периода, увеличивая интервал между эндоскопическими манипуляциями.

После тщательного изучения данных складывается впечатление, что метод введения (аппликация/инъекция), доза, время введения и количество применения могут играть значимую роль в повышении эффективности адьювантного аппликационного применения митомicina-с. Необходимо проведение дальнейших исследований чтобы подтвердить/опровергнуть выдвинутую нами гипотезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Management of Lung Transplant Bronchial Stenosis with Mitomycin C (Kevin R. Davidson, MD2019) *Bronchol Intervent Pulmonol* 2019;26:124-128) DOI: 10.1097/LBR.0000000000000540
2. Гасанов А. М., Хобутя М. Ш., Тарабрин Е. А., Даниелян Ш. Н., Каллагова Т. А., Ибавов И. У., Котанджян В. Г. – «Эндоскопическое лечение бронхиальных осложнений после трансплантации легких» (апрель 2021) *Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова*; 9:12-18 doi.org/10.17116/hirurgia202109112
3. ESTS Textbook of thoracic surgery (Streitz JM, Shapsay SM. Airway injury after tracheostomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am.* 1991;71(6):1211-1230; Kastanos et al a laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution and predisposing factors. *Crit Care Med.* 1983;11(5):362-367

4. Паршин В. Д. Хирургия Рубцовых стенозов трахеи. – М.: Медицина. – 2003. – 152 с.
5. MacEwen W. Clinical Observations on the Introduction of Tracheal Tubes by the Mouth Instead of Performing Tracheotomy or Laryngotomy. *Br Med J.* 1880;2:122-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1021.122>
6. Colles C.JI. On Stenosis of the Trachea after Tracheotomy for Croup and Diphtheria. *Ann Surg.* 1886;3(6):499-507.
7. Parshin V. D. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the topic: «Diagnosis, prevention and treatment of cicatricial stenosis of the trachea.» М., 2000; p.319
8. Паршин В. Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи. – М., 2003. – 152с. Паршин В. Д., и соавт. Первая трансплантация ревааскуляризированной трахеи больному с субтотальным рубцовым стенозом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2007, No1, стр.64-68. Паршин В. Д., Миланов Н. О., Гудовский Л.М., Трофимов Е. И. и др. Десять лет микрохирургических технологий в реконструктивной хирургии трахеи. *Грудная хирургия*, 2008 г., No2, стр. 36-42. Macchiarini P., Jungebluth P., Go T., Asaghi M., Rees L., Cogan T. et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet*, 2008, 372 (9655): 2023-30. Current Strategies for Tracheal Replacement: A Review -G.Damiano 2021, (Basel)2021 Jun 25;11(7):618. doi: 10.3390/life11070618.
9. Stanford Lecture «Trachel and subglottic stenosis: a bronchoscopist review»; 2020; <https://www.youtube.com/watch?v=o-AJR3qZyoM>
10. – Peng Wu et al. «Nintedanib ameliorates tracheal stenosis by activating GDAC2 and suppressing IL-8 and VEGF in rabbit – American Journal of translational research»;
– Adran Ekinci et al «Profilactic role of simvastatin and mitomycin-C in tracheal stenosis after tracheal damage» 2017;
– Quin Enyuan et al. «Erythromycin combined with corticosteroids reduced inflammation and modified trauma-induced tracheal stenosis in a rabbit model» 2018;
– Emre Turkmen et al. Prevention of tracheal stenosis with perflinone after tracheostomy: an experimental study» 2018);
– Rosen G., Vered I. Y. Triamcinolone Acetoide Injection for Laryngeal stenosis.// *J. Laryng.* –1975. – Vol. 89. – N. 10. – P. 1043-1046
11. Hata T, Sano Y, et al, Mitomycin, a new antibiotic from Streptomyces. I. *J. Antibiot (Tokyo)* 1956;9(4):141-6.
12. Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, et al. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. *Antibiot Chemother (Northfield).* 1958;8(5):228-40.
13. Occleston NL at al, single exposure to antiproliferatives: long term effects on ocular fibroblasts wound-healing behaviour. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 10:1998-2007
14. Kunitomo N, Mori S. Studies on pterygium. Part 4. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1963;67:601-7.
15. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(01):1-6. Doi: 10.1177/000348940111000101
16. Ward RF, April MM. Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;44:221-226.
17. Овчинников А. А., Середин Р. В., Середин В. П. Первый опыт применения митомцина-С в профилактике рецидива рубцового стеноза трахеи // *Международный конгресс по эндохирургии.* – 2003 14-16 апр. – М. – С. 272-274.
18. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;
19. Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, Liu J, Bean JA, Willging JP, et al. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(10):1260-4. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.10.1260>.

20. Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;
21. Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(6):831-5. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.031>
22. Roh JL, Kim DH, Rha KS, et al. Benefits and risks of mitomycin use in the traumatized tracheal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136: 459-463. (25)
23. Nouraei SA et al, Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of postintubational tracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006
24. Schweinfurth JM. Endoscopic treatment of severe tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115 (01): 1417/000348940611500105
25. Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006;
26. Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, et al. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134: 403-406.
27. Risk Factors for Adult Laryngotracheal Stenosis: A Review of 74 Cases. Yekaterina Koshkareva, MD; John P. Gaughan, PhD; Ahmed M. S. Soliman, MD. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 116(3):206-210. 2007
28. Roediger FC, Orloff LA, Courey MS. Adult subglottic stenosis: management with laser incisions and mitomycin-C. *Laryngoscope* 2008;118(09):1542-1546. Doi: 10.1097/MLG.0b013e318179247a
29. Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope*. 2009;119(2):272-83. <https://doi.org/10.1002/lary.20056>
30. Madan K, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Utility of rigid bronchoscopic dilatation and mitomycin C application in the management of postintubation tracheal stenosis: case series and systematic review of literature. *J Bronchology Interv Pulmo- nol* 2012;19(04):304-310. Doi: 10.1097/LBR.0b013e3182721290
31. Gouveris H, Karaiskaki N, Koutsimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(03): 989-993. Doi: 10.1007/s00405-012-2240-z
32. Parker NP, Bandyopadhyay D, Misono S, Goding GS Jr. Endoscopic cold incision, balloon dilation, mitomycin C application, and steroid injection for adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):220-5. <https://doi.org/10.1002/lary.23638>
33. Viveiros F, Gomes J, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura e Sá J. Aplicação tópica de mitomicina-C como adjuvante no tratamento broncoscópico da estenose traqueal pós-entubação. *Rev Port Pneu- mol* 2013;19(06):276-280. Doi: 10.1016/j.rppneu.2013.06.006
34. Vorasubin N, Vira D, Jamal N, Chhetri DK. Airway management and endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis: the laryngeal mask airway technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 123(04):293-298. Doi: 10.1177/0003489414525340
35. Early Endoscopic Dilatation and Mitomycin Application in the Treatment of Acquired Tracheal Stenosis, Ruben Ortiz 2014, <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357754>; *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24(01): 039-045.
36. Reichert LK, Zhao AS, Galati LT, Shapshay SM. The efficacy of mitomycin c in the treatment of laryngotracheal stenosis: results and experiences with a difficult disease entity. *ORL J Otorhinolar- yngol Relat Spec* 2015;77(06):351-358. Doi: 10.1159/000439174
37. Cataneo DC, Ximenes AMG, Cataneo AJM. Mitomycin C in the endoscopic treatment of tracheal stenosis: a prospective cohort study. *J Bras Pneumol* 2018;44(06):486-490. Doi: 10.1590/S1806-37562017000000423
38. Yung KC, Chang J, Courey MS A. A randomized controlled trial of adjuvant mitomycin-c in endoscopic surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2019 Apr 25. doi: 10.1002/lary.28025. [Epub ahead of print]

39. Thereza Queiroga «Mitomycin C in the Endoscopic Treatment of laryngotracheal Stenosis: Systematic Review and proportional Meta-Analysis» – *Int Arch Otorhinolaryngol* 2020; 24: e112-e124; doi <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700582>
40. Fiberoptic Bronchoscopic Submucosal Injection of Mitomycin C for Recurrent Bening Tracheal Stenosis: A Case Series; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):401-406. doi:10.1001/archotol.128.4.401
41. Submucosal Injection of Mitomycin C in a Case of Vanishing Bronchus After Lung Transplant Mehmet Furkan Sahin, Sinan Turkkan, Muhammet Ali Beyoglu, Alkin Yazicioglu, Erdal Yekeler-2020; <https://doi.org/10.6002/ect.2020.0203>
42. Wright et al *The Annals of Thoracic Surgery* 108.5 (2019) 1471-477
43. Gerachenko TI et al «Complications of tracheal intubation and tracheostomy after longterm assisted lung ventilation in children». *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2015; 10(5):68-72
44. Farzanegan R et al «An Overview of Tracheal stenosis Research Trends and hot Topics. *Arch Iran Med.*2017;20(9):598-607
45. E. L. Atkova et al., «Mitomycin C after endoscopic endonasal dacryocrynostomy» <http://doi.org/10.17116/oftalma201733516-22>
46. in Reference to A Randomized Controlled Trial of Adjuvant Mitomycin-C in Endoscopic Surgery for Laryngotracheal Stenosis *The Laryngoscope* 2020 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. F. Dikkers et al DOI: 10.1002/lary.28834
47. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49: 35-43.
48. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:3861-3885.
49. Hirshoren N, Eliashar R. Wound-healing modulation in upper airway stenosis – myths and facts. *Head Neck* 2009;31:111-126.
50. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17:153-162.
51. Li NY, Chen F, Dikkers FG, Thibeault SL. Dose-dependent effect of mitomycin C on human vocal fold fibroblasts. *Head Neck* 2014;36:401-410.
52. Katherine Young et al in Reply to Mitomycin-C Is Ineffective in Laryngotracheal Surgery If Used Incorrectly *The Laryngoscope* 2020 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. DOI: 10.1002/lary.28838 .
53. Yung KC, Chang J, Courey MS. A randomized controlled trial of adjuvant mitomycin-c in endoscopic surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2020;130:706-711. <https://doi.org/10.1002/lary.28025>.
54. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1993;111:263-267.
55. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg* 2006;22:562-574.
56. Gouveris H, Karaiskaki N, Koutsimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:989-993. Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:16-20. Reichert LK, Zhao AS, Galati LT, Shapshay SM. The efficacy of mitomycin C in the treatment of laryngotracheal stenosis: results and experiences with a difficult disease entity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015; 77:351-358. Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006;116:1923-1925.

57. Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngo- scope* 2009;119:272-283.
58. Silva Merea V, Bryson PC. Office-based retrograde transtracheal applica- tion of mitomycin C. *Am J Otolaryngol* 2018;39:704-706.
59. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotra- cheal stenosis? *Laryngoscope* 1999;109:1594-1600.
60. Cincik H, Gungor A, Cakmak A, et al. The effects of mi- tomycin C and 5-fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/ scar tissue formation secondary to subglottic trauma (experimental study). *Am J Otolaryngol* 2005;26:45-50.
61. Hardillo J, Vanclooster C, Delaere PR. An investigation of airway wound healing using a novel in vivo model. *La- ryngoscope* 2001;111:1174-1182.
62. Roh JL. Prevention of posterior glottic stenosis by mito- mycin C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:558-562.
63. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, et al. Preserva- tion of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope* 1999; 109(7 Part 1):1125-1129.
64. Garrett CG, Soto J, Riddick J, Billante CR, Reinisch L. Effect of mitomycin-C on vocal fold healing in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:25-30.
65. Roh JL, Kim DH, Rha KS, Sung MW, Kim KH, Park CI. Benefits and risks of mitomycin use in the traumatized tracheal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:459-463.
66. Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really pre- vent airway stenosis? *Laryngoscope* 2006;116:440-445.
67. Coppit G, Perkins J, Munaretto J, Nielsen R, McKinney L, Ulnick K. The effects of mitomycin-C and stenting on airway wound healing after laryngotracheal reconstruc- tion in a pig model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:125-135.
68. Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, et al. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(11 Part 1):1053-1060.
69. Eliashar R, Gross M, Maly B, Sichel JY. Mitomycin does not prevent laryngotracheal repeat stenosis after endo- scopic dilation surgery: an animal study. *Laryngoscope* 2004;114:743-746.
70. Shvidler J, Bothwell NE, Cable B. Refining indications for the use of mitomycin C using a randomized con- trolled trial with an animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:653-657.
71. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Sand- ers D, Reinisch L. Prevention of anterior glottic resteno- sis in a canine model with topical mitomycin-C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1007-1010.
72. Roh JL, Yoon YH. Prevention of anterior glottic stenosis after bilateral vocal fold stripping with mitomycin C. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:690-695.
73. David W. Eisele MD «Wound healing modulation in upper airway stenosis-myths and facts»2008 Wiley Periodicals; <https://doi.org/10.1002/hed.20925>
74. Кирасирова Е. А. 2004 г. Москва – «Реабилитация больных с повреждением гортани разной этиологии»– Док- торская диссертация.
75. Google patents – <https://patents.google.com/patent/RU2775937C1/ru>
76. Национальные клинические рекомендации по оториноларингологии от 2021 года – «Хронические рубцовые стенозы гортани»
77. Wound healing cascade an update review – Hani Sinno and Satya Prakash – plastic surgery international – [https:// doi.org/10.1155/2013/146764](https://doi.org/10.1155/2013/146764)