

**На правах рукописи**

**Мустафаева Софият Магометовна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ  
С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ЛИЦА**

3.1.7 – стоматология

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

Нальчик – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова»

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный врач РФ

**Виссарионов Владимир Алексеевич**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Хараева Заира Феликсовна**

**Официальные оппоненты:**

**Блохина Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии.

**Чкадуа Тамара Зурабовна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов реконструктивной челюстно-лицевой хирургии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_17\_» июня\_2022 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 24.2.308.04 на базе ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» по адресу: 360004, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» по адресу: 360004, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Эльгарова Лилия Вячеславовна**

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** Ежегодно в Российской Федерации рождается около 30 тысяч детей с врожденными пороками, среди которых от 3500 до 5000 – с патологией челюстно-лицевой области (ЧЛО) [Чуйкин О.С., Билак А.Г. и др., 2014; Авезова Г.С., Саитмуратов М.А., Адылова З.У., 2015; Амирзоев Ф.А., 2017; Касимовская Н.А., Шатова Е.А., 2020].

Несмотря на значительные успехи в хирургической коррекции деформаций, связанных с одно- или двухсторонними расщелинами, ряд видов хирургических вмешательств нуждается в дальнейшем усовершенствовании [Salgado K.R. et al, 2019; Reddy et al, 2017; Рогожина Ю.С. Блохина С.И., Бимбас Е.С., 2020]. Это особенно актуально для больных с более сложными пороками челюстно-лицевой области, в частности, косыми и поперечными расщелинами, о методиках реконструкции при которых в современной литературе имеется незаслуженно мало информации. Возможно, это связано также с тем, что специфика нозологии обусловлена комплексом патологических изменений орбиты, носа, губ, и отсутствием единого взаимодействия между челюстно-лицевыми хирургами, ЛОР-врачами, офтальмологами, ортодонтами [Абдурахманов А.З., Субханов С.С., Постников М.А. и др., 2018; Амирзоев Ф.А., 2017]. В связи с многочисленными неблагоприятными факторами, воздействующими на организм человека, в том числе неблагоприятной экологической обстановкой, рождаемость детей с данной патологией не уменьшается [Watkins et al., 2014; Murray J.C. et al, 2011; Calzolari E. et al, 2007]. В обширной группе врожденных наследственных аномалий пороки челюстно-лицевой области занимают особое место по разнообразию и тяжести клинических проявлений, частоте распространения и по глубине социально-психологических последствий для детей [Jamilian A., Sarkarat F., Mehrdad J., 2017; Bernheim N., Georges M., Malevez C., 2006; Tanaka S.A., Mahabir R.C., Jupiter D.C., 2012; Yılmaz H.N., Özbilen E.O., Üstün T., 2019]. Они представляют целую группу различных клинических проявлений лицевых деформаций и дефектов в виде односторонних, двухсторонних, косых и поперечных расщелин, требующих углублённого клинического анализа и составления оптимального плана медицинской реабилитации больных с использованием современных технологий эстетической медицины [Бессонов С.Н., Давыдов Б.Н., 2010; Топольницкий О.З., Виссарионов В.А., Карякина И.А., Карпова Е.И., 2002; Чкадуа Т.З., Бруслова Л.А., Агеева Л.В. и др., 2015; Абдурахманов А.З., Субханов С.С., Постников М.А. и др., 2018; Александрова Л.И., 2018; Egan T., Antoine G., 2008].

Успех хирургических вмешательств во многом определяется не только достижением симметрии на лице. В частности, для восстановления наиболее значимой нормальной функции верхней губы необходимо воссоздать её анатомическую целостность [Shkoukani M.A. et al, 2013; Miachon M.D., Squilacci Leme

P.L., 2014; Cutting C., Graison B., 1993]. Однако порой грубое рубцевание тканей верхней губы резко снижает их функциональность, вызывает дисбаланс в работе круговой мышцы рта, мешает нормальной артикуляции. Губа может приобретать неэстетичный вид, что приводит также к негативным психологическим реакциям со стороны детей [Шафирова Е.М., 2004; Набойченко Е.С., 2009]. Несмотря на постоянное совершенствование способов хейлопластики/ринохейлопластики, применение медикаментозных и немедикаментозных технологий воздействия на течение ранозаживления, частота развития отдаленных неблагоприятных исходов реконструктивных операций остается достаточно высокой. До 85% прооперированных больных нуждаются в повторных корригирующих вмешательствах в области носа после первичной хейлопластики [Salgado K.R. et al, 2019; Nolst Trenite G.J., 1998]. Эффективность хирургической коррекции вторичных и остаточных деформаций, возникающих вследствие патологического рубцевания, профилактика их развития в значительной мере обусловлены наличием и тяжестью послеоперационных осложнений, которые могут быть различными на разных сроках заживления, они зависят от объема операционной травмы и возраста ребенка на момент проведения хирургической коррекции дефекта. В то же время реактивность тканей может быть предопределена генетически и зависеть от тяжести операционной травмы, инфицирования раневой поверхности или активации условно-патогенной флоры на фоне послеоперационного иммунодефицита, патологически развивающейся гипер- или гиповоспалительной реакции, связана с особенностями медиаторной регуляции тканей, задействованных в заживлении. Однако результаты исследований в указанных направлениях в литературе немногочисленны и разрозненны [Фришберг И.А., 2005; Pilmane M., Sidhoma E., Akota I., 2019].

Травма тканей при хирургическом вмешательстве вызывает выброс цитокинов, простагландинов, в результате чего усиливается взаимодействие между лейкоцитами, тромбоцитами, клетками эндотелия и внеклеточным матриксом. Окислительные процессы вовлечены в процессы очищения от некротизированных участков тканей, стимуляции грануляции и эпителизации. Активация лейкоцитов приводит к выбросу свободных радикалов, что создает угрозу окислительного повреждения собственных тканей [Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolf J.K., 2012; Smane L., Pilmane M., Akota I., 2012]. В то же время резкое снижение радикалообразования может способствовать развитию инфицирования раневых поверхностей.

Взаимодействия между различными типами клеток обеспечивают стабильность тканей организма в норме и определяют исход патологических процессов. Исследование экспрессии цитокинов и факторов роста, задействованных в регуляции естественной асептической воспалительной реакции, их влияния на формирование внеклеточного матрикса и закрытие раневого дефекта составляют основу для понимания механизмов репарации [Seo B.F., Jung S.N., 2015; Mantovani A., Dejana E.,

2019]. Повышенное натяжение, повреждая внутриклеточный цитоскелет фибробластов, приводит к возрастанию генной транскрипции цитокинов, и, таким образом, формируется чрезмерно развитый матрикс, способствующий образованию гипертрофического или келоидного рубца [Živicová V., Lacina L., Mateu R., 2017].

При наличии ротоносового сообщения происходит смешение микрофлоры ротовой и носовой полостей [Чуйкин С.В., Кучук К.Н., Чуйкин О.С., 2021]. На фоне снижения местной иммунологической реактивности наблюдается склонность к развитию хронического назофарингита и тонзиллита, что приводит к изменениям в обмене веществ, ещё больше снижая выработку защитных факторов (муцин, лизоцим, лактоферрин, sIgA), формируется порочный круг [Анурова А.Е., 2010].

Существенными факторами, влияющими на особенности ранозаживления, являются и возрастные особенности пациентов с врожденными деформациями и дефектами челюстно-лицевой области (ВДЧЛО). Детский и юношеский возраст, в котором чаще всего возникает социально обусловленная необходимость проведения реконструктивных хирургических вмешательств в области верхней губы и носа, имеет свои особенности ответа на операционную травму, затрагивающие активность клеток врожденного иммунитета [Smane L., Pilmane M., Akota I., 2012; Jankovska I., Pilmane M., Akota I., 2017].

Все вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего усовершенствования способов реконструктивных хирургических вмешательств при различных видах врождённых расщелин лица с учётом анализа влияния медиаторной реакции тканей на процессы рубцевания и разработки методов профилактики возникновения послеоперационных осложнений.

### **Цель исследования:**

Оптимизация хирургической реабилитации больных с деформациями лица при врожденных расщелинах челюстно-лицевой области.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинико-анатомические характеристики разновидностей деформаций, связанных с врождёнными расщелинами лица.
2. Изучить микробиологические особенности слизистой ороназофарингеальной области у детей с ВДЧЛО.
3. Исследовать особенности медиаторной регуляции процессов воспаления у детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области после первичной и вторичной ринохейлопластики.
4. Проанализировать особенности технических приёмов реконструктивных операций при различных видах расщелин лица.

5. Усовершенствовать способы реконструктивных операций по устранению деформаций средней зоны лица при врождённых расщелинах с использованием современных технологий эстетической медицины.

### **Научная новизна исследования.**

Установлено, что в основе деформаций мягких тканей лица при различных видах врождённых расщелин как до первичной, так и после реконструктивной операции лежат нарушения миодинамического равновесия и непрогнозируемое течение процесса рубцевания.

Усовершенствована технология корригирующих операций при деформациях, связанных с одно- и двухсторонними расщелинами верхней губы и нёба, обоснован и разработан «Способ устранения мягкотканого дефекта при косоугольной расщелине лица» (патент РФ №RU 2746885 С1, бюлл. №12).

Провоспалительный характер реакции на оперативное вмешательство у пациентов с врожденными расщелинами лица связан в том числе с повышенной микробной нагрузкой и состоянием дисбиоза слизистых ороназофарингеальной области. Для предотвращения послеоперационных осложнений необходимо проводить клиничко-микробиологическую оценку состояния слизистых и индивидуальный подбор эффективных методов коррекции дисбиоза.

Проведена оценка медиаторной реакции на операционную травму, выявлены наиболее значимые показатели для мониторинга репаративных процессов тканей.

### **Практическая значимость работы**

Установлена необходимость учёта индивидуальных особенностей микрофлоры ороназофарингеальной области и состояния реактивности тканей, на основе результатов обследования по данным группам показателей целесообразно подбирать методы предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациентов.

Применение усовершенствованных способов реконструктивной ринохейлопластики при одно- и двухсторонних расщелинах верхней губы в сочетании с современными технологиями эстетической медицины позволило повысить клиническую эффективность лечебного процесса.

Внедрение в практику «Способа устранения мягкотканого дефекта при косоугольной расщелине лица» обеспечило условия для создания миодинамического равновесия обеих половин лица и, соответственно, профилактику выраженных послеоперационных асимметрий в отдалённые сроки наблюдений.

### **Основные научные положения, выносимые на защиту**

1. Комплекс элементов деформаций лица при различных видах врождённых расщелин обусловлен врождёнными нарушениями анатомической целостности тканей соответствующих зон лица, а также особенностями рубцового процесса после реконструктивной операции.

2. У детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области уровень общей обсемененности слизистых ороназофарингеальной области достоверно выше показателей здоровых детей. Наличие сообщения между полостью рта и носа создает особые условия и является причиной смешанного состава микрофлоры, способствует проявлению дисбиоза и является фактором риска воспалительных осложнений.

3. У пациентов с ВДЧЛО в первые и вторые сутки после оперативного вмешательства обнаружен достоверный подъем хемилюминесценции (ХЛ), сывороточных и локальных концентраций интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), более выраженный у больных с вторичной ринохейлопластикой ( $p < 0,01$ ).

4. Внедрение в клиническую практику разработанного «Способа устранения мягкотканого дефекта при косой рото-глазничной расщелине лица» в совокупности с современными технологиями эстетической медицины позволяет прогнозировать достижение оптимального эстетического результата лечения больных и правильное, сбалансированное развитие структур лица в отдалённые сроки наблюдений.

### **Внедрение в практику.**

Результаты диссертационного исследования доложены на научно-практических конференциях, симпозиумах, конгрессах, в том числе международного уровня, опубликованы в печати. Они внедрены в практику и учебный процесс клиники Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

### **Степень достоверности результатов проведённых исследований**

Достоверность результатов работы определяется достаточным объёмом проведённых клинических наблюдений, использованием современных методов обработки и статистического анализа лабораторных исследований. Диссертационная работа доложена, обсуждена и одобрена на заседании международной комиссии по проведению апробации диссертационной работы в ИСиЧЛХ КБГУ им. Х.М. Бербекова (2021).

### **Личный вклад автора в проведение исследований**

Автором проведен анализ современного состояния проблемы медико-социальной реабилитации больных с врожденными расщелинами лица, поиск адекватных методов исследований, направленных на техническое усовершенствование способов реконструктивных операций в области лица, а также оценка состояния микрофлоры и медиаторного ответа на операционную травму, влияющих на качество ранозаживления после хирургических вмешательств. Личное участие автора выразилось также в сборе клинического материала, положенного в основу проспективных и ретроспективных исследований, в проведении хирургических вмешательств, анализе результатов лечения больных на этапах диспансерного наблюдения, обработке полученных результатов.

### **Полнота опубликованных научных результатов.**

По материалам диссертации опубликованы 23 работы, в том числе 4 публикации – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 – в издании, индексируемом в SCOPUS. Получен патент РФ №RU 2746885 С1 «Способ устранения мягкотканого дефекта при кривой рото-глазничной расщелине лица» (бюлл. №12 от 21.04.2021 г.). Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на XXII Конгрессе Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии (Прага, 2014), IV Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (Москва, 2015), VI Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективные инновационные проекты молодых ученых» (Нальчик, 2016), XI Всемирном конгрессе по расщелинам губы и нёба (Ухань, Китай, 2017), X11 Всемирном конгрессе Международной организации по расщелинам губы и нёба (ICPF) (Лейпциг, Германия, 2018), X111 Всемирном конгрессе Международной организации по расщелинам губы и нёба (ICPF) (Нагоя, Япония, 2019), Всероссийской молодежной конференции «Междисциплинарная стоматология» (Нальчик, 2019), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Инновации в фундаментальной и клинической медицине" (Нальчик, 2020), XVI Международной (XXV Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2021).

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 209 источников, из которых 122 – отечественных и 87 – зарубежных авторов. Работа выполнена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 40 рисунками и 9 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу работы положены результаты комплексного лечения 172 больных с врождёнными расщелинами лица (93 мужского и 79 – женского пола, что составило 54% и 46% соответственно). Среди них - 128 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет и 44 взрослых пациента в возрасте от 19 до 38 лет. От всех больных и родителей детей получены разрешения на обработку персональных данных. Необходимые данные использованы нами в обобщённой форме. Распределение пациентов по клиническим диагнозам было следующим: 34 пациента с односторонними изолированными расщелинами верхней губы, 22 пациента с двусторонними изолированными расщелинами губы, 39 пациентов с односторонними расщелинами губы, нёба и альвеолярного отростка, 17 пациентов с двусторонними расщелинами губы, нёба и альвеолярного отростка, 16 пациентов с косыми и поперечными расщелинами лица, 44 пациента с послеоперационными деформациями (26 после односторонней и 18 – после двусторонней ринохейлопластики). 19 пациентов составили группу ретроспективных исследований.

В предоперационном периоде всем пациентам проводилась санация и профессиональная гигиена полости рта с целью устранения очагов хронической инфекции и снижения риска развития послеоперационных осложнений воспалительного характера.

Клиническое обследование включало в себя осмотр, в медицинской карте отмечался местный статус (локализация, вид, характер расщелины, степень деформации, индекс расщелины – для пациентов перед первичным вмешательством, а также характер рубцевания, наличие патологического рубцевания, сужение носового хода, послеоперационная деформация – для пациентов перед вторичным вмешательством).

Лабораторное обследование включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови, анализ крови на маркеры инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис).

По показаниям проводилась МСКТ или КЛКТ лицевого скелета.

С целью выяснения особенностей иммунологической защиты слизистых и характера ответа тканей на операционную травму в зависимости от характера вмешательства (первичная или вторичная коррекция) были изучены параметры свободно-радикальных процессов крови пациентов, такие как продукция свободных радикалов кислорода фагоцитирующими клетками, антиокислительная емкость плазмы, сывороточный и локальный цитокиновый профиль. В основу данного раздела работы положены результаты обследования 15 детей с односторонней врождённой расщелиной верхней губы и нёба в возрасте 9-12 месяцев, которым проводилась первичная ринохейлопластика, и 15 детей в возрасте 6-14 лет, которым выполнялась вторичная реконструктивная ринохейлопластика. Группы сравнения по

показателям иммуноцитокинов крови составили здоровые доноры аналогичного возраста (по 15 детей), образцы крови у которых были взяты при плановом обследовании особенностей иммунного статуса.

Хемилюминесценцию (ХЛ) нейтрофилов изучали на хемилюминометре ПХЛ-1, а также на LKB Luminometer (model 1251, Sweden) в термостатированных при 37 °С стеклянных кюветах. В качестве показателя степени активации фагоцитов принимали изменение амплитуды ХЛ ответа (I отн. ед.).

Антиоксидантную активность плазмы крови определяли по методике Клебанова Г.И. (1998).

Для определения интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-10 (ИЛ-10) в биологических образцах (сыворотка крови, слизистые ороназофарингальной области) использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Протеиновый контур, РФ).

При поиске возможных факторов риска развития осложнений был проведен микробиологический контроль состояния слизистых ороназофарингальной области у пациентов в дооперационный и послеоперационный период (в разные сроки до 1 года после оперативного вмешательства – 1, 3, 6, 12 месяцев). Выделение бактерий из исследуемого материала и их идентификацию производили общепринятыми методами бактериологического исследования на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ им. Х.М. Бербекова и с помощью масс-спектрометрии на базе Референтного центра Россельхознадзора по СКФО («Масс -спектрометр microflex производство фирмы «BRUKER DALTONIK GmbH», Германия. Модель «Масс-спектрометр MALDI –TOF Microflex, «Bruker»).

Антилизосимную активность (АЛА) бактерий, антикомплементарную (АКА) и антиинтерфероновую активности (АИА), а также каталазную активность штаммов *Staphylococcus aureus* определяли по методике Бухарина О.В. с соавт. [Бухарин О.В., Вальшев А.В., Черкасов С.В., 2005].

Для оценки чувствительности выделенных штаммов к препаратам бактериофагов были протестированы бактериофаг стафилококковый («Микроген», РФ) и пиобактериофаг поливалентный «Секстафаг» («Микроген», РФ). Для оценки чувствительности к препаратам антисептикам была изучена чувствительность к 0,06% раствору гипохлорита натрия и 0,05% водному раствору хлоргексидина.

*Этические аспекты.* Внесение данных пациентов для анализа проводилось в обезличенном виде — каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование проводили с одобрения локального комитета по этике КБГУ им. Х.М.Бербекова, с соблюдением федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017.

При статистической обработке результатов исследований использовали следующие методы: расчет средних значений и доверительный интервал,

рассчитанные по данным n- измерений. Доверительный интервал оценивали с использованием критерия Стьюдента для  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Микробиологические особенности слизистых ороназофарингеальной области пациентов с врожденными дефектами челюстно-лицевой области**

Состояние слизистых полости рта, носа и зева напрямую влияет на результат оперативного вмешательства. В связи с этим количественный и качественный состав микрофлоры может рассматриваться как один из ведущих факторов влияния на качество ранозаживления.

Обнаружено, что в дооперационный период уровень общей обсемененности слизистых ороназофарингеальной области у пациентов с расщелинами губы достоверно выше показателей здоровых детей -  $4,5 \pm 0,5$  (lg КОЕ\ мл), (группа сравнения -  $2,5 \pm 0,5$  (lg КОЕ\ мл), ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные согласуются с результатами, представленными в литературе, и свидетельствуют, что чем более тяжелый врожденный дефект ЧЛЮ обнаруживается у пациента, тем более значимыми являются изменения микрофлоры экобиотопов [Митропанова М.Н., Бабичев С.А., Знейбат М.С., 2014]. Существенным оказалось число детей с ВДЧЛЮ в дооперационный период, у которых были выявлены достоверно более высокие, чем в норме, количества представителей условно-патогенной микрофлоры. Среди штаммов условно-патогенных представителей наиболее часто выделялись клебсиеллы и кандиды, основным патогенным представителем микрофлоры слизистых носа, зева и ротовой полости был золотистый стафилококк, в единичных случаях были выделены изоляты  $\alpha$ -гемолитического стрептококка (*Streptococcus pneumoniae*).

Таким образом, наличие сообщения между полостью рта и носом создает особые условия и является причиной наличия смешанного состава микрофлоры, способствует проявлению дисбиоза и является фактором риска воспалительных заболеваний. У детей с ВДЧЛЮ обнаружена более высокая частота наличия грамположительных патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) и условно-патогенных штаммов бактерий (*Klebsiella pneumoniae*) и грибов (*Candida albicans*), ( $p < 0,01$ ). В послеоперационный период количественные бактериологические показатели микрофлоры приходили в норму только в группе пациентов с расщелинами губы, а в группе с расщелинами губы и неба оставались достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой здоровых. Оставался также высоким процент бактерионосительства золотистого стафилококка и частота дисбиотического состояния слизистых пациентов. Причины возможного дисбиоза могут быть различны и связаны с недостаточным гигиеническим уходом в более отдаленные послеоперационные сроки у некоторых пациентов. Но высокая частота

наличия носительства золотистого стафилококка и достоверно более значимая обсемененность слизистых у детей, прооперированных по поводу расщелины губы и неба, заставляет предположить наличие других возможных причин системного и локального характера.

При исследовании факторов персистенции патогенных представителей штаммы *Staphylococcus aureus* были разделены на группы в зависимости от возраста пациентов, у которых они были изолированы. Выявлена высокая устойчивость штаммов *Staphylococcus aureus* к факторам неспецифической защиты и интерферону. Это дополняет понимание о необходимости контроля и индивидуального мониторинга состояния слизистых ороназофарингеальной области как одного из существенных факторов, обеспечивающих эффективность операционной коррекции анатомического дефекта.

При поиске эффективных и безопасных антимикробных препаратов была изучена антибактериальная активность препаратов бактериофагов и некоторых антисептиков. Обнаружено, что наиболее выраженным противобактериальным действием обладал 0,05% водный раствор хлоргексидина биглюконата, который используется в процессе предоперационной обработки и в раннем послеоперационном периоде. Антибактериальная эффективность 0,06% раствора гипохлорита ниже ( $p < 0,001$ ), однако раствор гипохлорита, согласно данным литературы, в меньшем проценте случаев вызывает дисбиотические последствия при обработке слизистых и может быть рекомендован для более длительного применения. При поиске наиболее экологичных антимикробных препаратов были протестированы бактериофаги (поливалентный комбинированный препарат Секстафаг и стафилококковый бактериофаг). Секстафаг лизировал штаммы золотистого стафилококка в 41,2% случаев, в то время как моновалентный стафилококковый бактериофаг оказался неэффективен.

### **Цитокиновый профиль и свободно-радикальный статус крови пациентов с врожденными дефектами челюстно-лицевой области**

Биохимическими маркерами ответной реакции организма на операционную травму являются некоторые параметры свободно-радикальных процессов в крови и тканях пациентов, такие, как продукция свободных радикалов кислорода и азота фагоцитирующими клетками, антиокислительная емкость тканей и плазмы крови [Teselkin Y.O., Khoreva M.V., Veselova A.V., 2018; Владимиров Ю.А., 2017]. Активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO) являются мощным бактерицидным фактором и защищают макроорганизм от инфекционных агентов, в том числе при нарушении барьеров в процессе оперативного вмешательства [Хараева З.Ф., 2012]. Действительно, в 1-е сутки хемилюминисценция лейкоцитов у пациентов после первичной и вторичной ринохейлопластики была повышена на 54% ( $p < 0,001$ )

и 62% ( $p < 0,001$ ) соответственно, по сравнению с предоперационными показателями. Провоспалительный характер состояния макроорганизма поддерживался повышенной секрецией интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) (таб.1). В группе пациентов с вторичной ринохейлопластикой повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$  сохранялся более длительное время и нормализовался к 10-м суткам (в группе детей с первичной ринохейлопластикой нормализация наблюдалась на 5-е сутки).

Противовоспалительный иммуноцитокин ИЛ-10, являющийся регулятором активности клеток врожденного иммунитета, имел обратные значения (таб. 2). Нормализация сывороточной концентрации ИЛ-10 в группе детей после первичной ринохейлопластики обнаружена на 3-и сутки, после вторичной ринохейлопластики – на 5-й день. Таким образом, выявлены признаки большей реактивности в ответ на операционную травму у пациентов после вторичной ринохейлопластики.

**Таблица 1. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области в динамике до и после оперативного вмешательства, (пг/мл)**

| Группа больных                      | Срок наблюдения, сутки        |                               |                             |                             |                             |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                     | до оперативного вмешательства | 1-е                           | 3-и                         | 5-е                         | 10-е                        |
| Пациенты с первичной хейлопластикой | 13,0 $\pm$ 3,0                | 18,0 $\pm$ 5,0 <sup>1,2</sup> | 17,5 $\pm$ 4,5 <sup>1</sup> | 14,0 $\pm$ 3,0              | 14,0 $\pm$ 2,0              |
| Первая группа сравнения             | 13,5 $\pm$ 2,0                |                               |                             |                             |                             |
| Пациенты с вторичной хейлопластикой | 13,0 $\pm$ 3,0                | 23,0 $\pm$ 3,0 <sup>1,2</sup> | 23,5 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup> | 20,5 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup> | 18,5 $\pm$ 1,5 <sup>3</sup> |
| Вторая группа сравнения             | 15,0 $\pm$ 5,0                |                               |                             |                             |                             |

Примечание. <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  – относительно показателей доноров; <sup>2</sup> -  $p < 0,01$ ; <sup>3</sup> -  $p < 0,05$  – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

**Таблица 2. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области в динамике до и после оперативного вмешательства, (пг/мл)**

| Группа больных                      | Срок наблюдения, сутки        |                            |                              |                |                |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
|                                     | до оперативного вмешательства | 1-е                        | 3-и                          | 5-е            | 10-е           |
| Пациенты с первичной хейлопластикой | 10,5 $\pm$ 2,5                | 8,5 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup> | 10,5 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>  | 10,0 $\pm$ 3,0 | 10,0 $\pm$ 2,0 |
| Первая группа сравнения             | 11,5 $\pm$ 0,5                |                            |                              |                |                |
| Пациенты с вторичной хейлопластикой | 10,0 $\pm$ 1,0                | 5,0 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup> | 7,5 $\pm$ 1,5 <sup>1,2</sup> | 9,5 $\pm$ 2,5  | 9,5 $\pm$ 1,5  |
| Вторая группа сравнения             | 10,0 $\pm$ 2,0                |                            |                              |                |                |

Примечание. <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  – относительно показателей доноров; <sup>2</sup> -  $p < 0,01$  – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

При исследовании локальных концентраций ИЛ-1 $\beta$  (рис.1) обнаружен повышенный уровень провоспалительного цитокина не только в ранний послеоперационный период (связан с процессами ранозаживления), но и перед

оперативным вмешательством локальные концентрации ИЛ-1 $\beta$  достоверно выше показателей здоровых лиц ( $p \leq 0,05$ ).

Повышенные локальные концентрации ИЛ-1 $\beta$  сохранялись в отдаленные послеоперационные сроки наблюдения вплоть до 3 месяцев после проведенного оперативного вмешательства, ( $p < 0,01$ ). Одной из причин провоспалительного состояния тканей, по нашему мнению, является повышенная микробная нагрузка тканей, присутствие условно-патогенной и патогенной микрофлоры, включающей стафилококк, клебсиеллы, кандиды и пневмококк (см. выше).

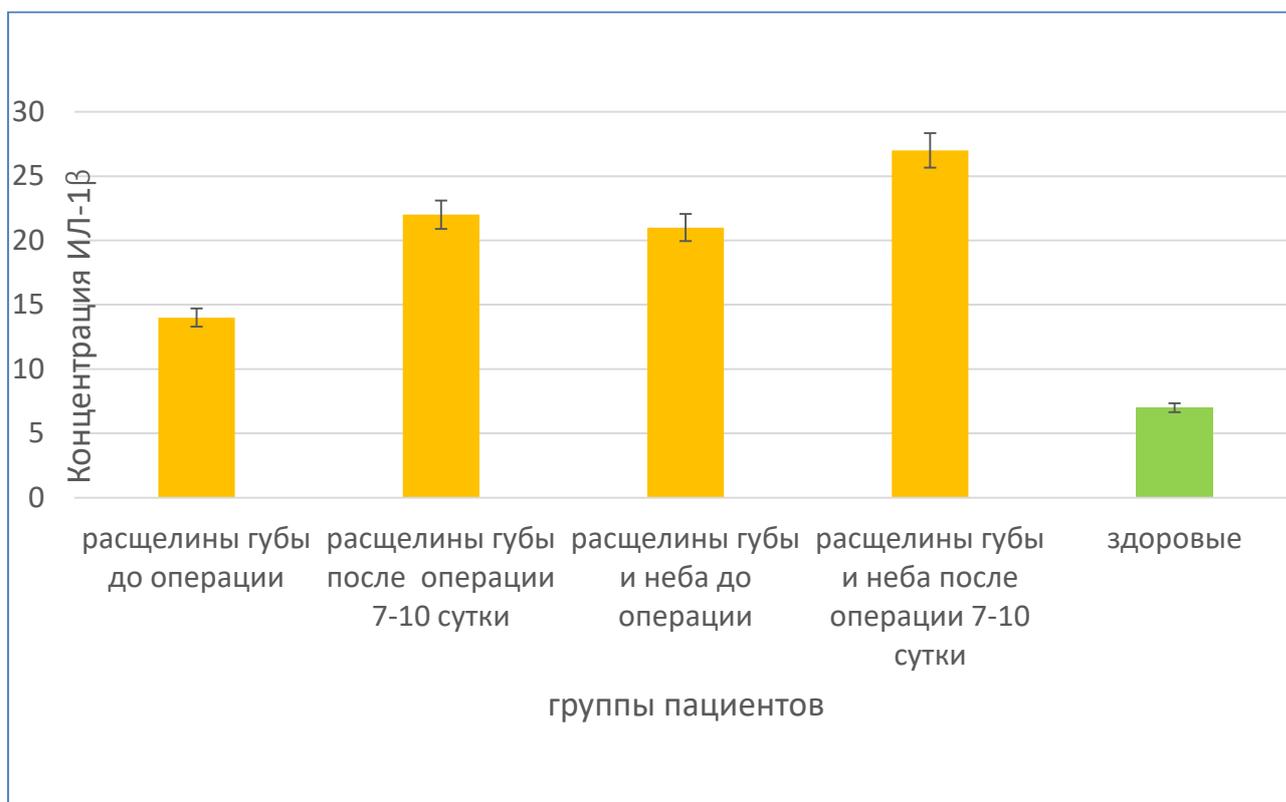


Рис. 1. Концентрация ИЛ-1  $\beta$  на слизистых пациентов с ВДЧЛО в зоне оперативного вмешательства, (пг\мл).

Антиоксидантная активность плазмы крови в группе пациентов с вторичной ринохейлопластикой после раннего всплеска на 1 сутки после операции уже на 5 сутки снижалась ниже нормальных значений ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о недостатке компенсаторного подъема антирадикальных защитных ферментов (таб.3).

**Таблица 3. Уровень антиоксидантной активности плазмы крови детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области в динамике до и после оперативного вмешательства (%)**

| Группа больных                      | Срок наблюдения, сутки        |                         |                         |                           |                         |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                     | до оперативного вмешательства | 1-е                     | 3-и                     | 5-е                       | 10-е                    |
| Пациенты с первичной хейлопластикой | 50,0 ± 6,0                    | 62,0 ± 3,0 <sup>1</sup> | 59,0 ± 6,0              | 55,0 ± 6,0                | 51,0 ± 6,0              |
| Первая группа сравнения             | 51,5 ± 1,5                    |                         |                         |                           |                         |
| Пациенты с вторичной хейлопластикой | 53,0 ± 5,0                    | 65,0 ± 2,0 <sup>1</sup> | 62,0 ± 6,0 <sup>1</sup> | 48,0 ± 4,0 <sup>1,2</sup> | 47,0 ± 5,0 <sup>1</sup> |
| Вторая группа сравнения             | 55,0 ± 3,0                    |                         |                         |                           |                         |

Примечание. <sup>1</sup> -  $p < 0,01$  – относительно показателей доноров; <sup>2</sup> -  $p < 0,01$  – относительно показателей предыдущего периода измерения (сутки).

Выявленный дисбаланс медиаторной реакции на операционную травму у пациентов после вторичной ринохейлопластики может иметь различные причины, в том числе – возрастные особенности реактивности клеток врожденного иммунитета, активность экспрессии генов цитокинов и другие, но уже на сегодняшний момент необходимо учитывать динамику развития данной группы показателей и превентивно предотвращать его развитие с помощью препаратов антиоксидантов.

### **Хирургическая тактика при деформациях мягких тканей средней зоны лица, обусловленных различными видами расщелин**

При планировании хирургического лечения больных, которое бывает, как правило, многоэтапным, мы учитывали важнейшее условие – стремление к достижению билатеральной функциональной симметрии, влияющей на интенсивность роста и развития лицевого скелета.

Особенностью планирования и техники реконструктивных операций при косых расщелинах лица является условное разделение расщелины на три зоны: область верхней губы, область щеки, область орбиты. Это обусловлено различной выраженностью интенсивности послеоперационного рубцевания в указанных зонах. Наиболее часто гипертрофические или келоидные рубцы образуются в области верхней губы. Причём, чем ближе рубец к центральной части губы, тем выше потенциальная возможность формирования келоида.

Мы стараемся придерживаться определенных возрастных показаний к проведению реконструктивной ринохейлопластики: либо до 8-9-летнего возраста, либо после достижения пациентом 16-18 лет и старше, что обусловлено дополнительно и особенностями гормонального статуса организма, влияющего на активность послеоперационного рубцового процесса.

Как показали наши наблюдения и данные литературы, более чем у 40% взрослых больных после первичной операции хейлопластики по поводу односторонней, двухсторонней несимметричной расщелины верхней губы и нёба, а также при

сочетанных деформациях, связанных с косыми расщелинами лица, к достижению совершеннолетия наблюдаются деформации всего костно-хрящевого отдела носа. У большинства из них имеется искривление носовой перегородки, сочетающееся с нарушением носового дыхания. После реконструктивной ринохейлопластики при неблагоприятном рубцевании возможно также появление концентрического сужения ноздри. У 39 из 172 больных мы наблюдали выраженные рубцовые изменения со стороны преддверия полости рта, особенно после двухсторонней хейлопластики, что представляло трудности при проведении ортодонтического лечения и являлось абсолютным показанием к проведению реконструктивной операции.

При реконструктивной ринохейлопластике после устранения односторонней расщелины верхней губы мы использовали технику перемещения «скользящего» лоскута. Она предусматривает перемещение уплощенного крыла носа в положение симметрии с противоположной стороной и одномоментное восполнение возникающего дефекта выстилки преддверия полости носа участком рубцово-изменённой кожи верхней губы. Высокая эффективность применения этой технологии доказана длительными клиническими наблюдениями. Более того, принцип перемещения «скользящего» лоскута впоследствии использован при выполнении первичной ринохейлопластики у детей раннего возраста. Для коррекции верхней губы использовали способ Милларда (1955) с формированием мышечной дубликатуры. Однако нельзя не отметить, что, чем проще технология проведения реконструктивной операции, тем может быть сложнее течение послеоперационного периода, требующего тщательного динамического наблюдения больных в первые 4-6 месяцев после хирургического вмешательства, когда рубцевание в зоне коррекции проходит более интенсивно.

При двухсторонних расщелинах верхней губы большую популярность также завоевал способ Милларда (1955), в задачу которого входит восстановление непрерывности верхней губы с максимальным достижением эстетического эффекта, располагая рубцы в проекции колонок филтума. Для последующего формирования мембранозной перегородки носа мы использовали технологию перемещения «раздвоенного» лоскута. Однако, как при «скользящем», так и при «раздвоенном» лоскутах сшивание разобщенных фрагментов круговой мышцы рта происходит, как правило, с выраженным натяжением и по ходу кожной раны, что может рассматриваться как патогенетически неблагоприятный фактор, способствующий формированию патологических рубцов в отдаленные сроки наблюдений.

Этот факт явился основанием для внесения дополнений в технологии способов реконструктивной ринохейлопластики путем перемещения «скользящего» лоскута при односторонних и «раздвоенного» лоскута при двухсторонних расщелинах в виде дополнительного иссечения участков кожи снаружи от оснований крыльев носа и расширенной мобилизации латеральных фрагментов верхней губы, что позволяет их

свободно сшить, уменьшая натяжение и создавая более благоприятные условия для рубцевания. В качестве завершающего этапа хирургического лечения больным, достигшим совершеннолетия, произведена коррекция носа, включающая устранение деформации носовой перегородки. Эта деформация наблюдается чаще всего у больных с односторонней расщелиной верхней губы и нёба, а также при двухсторонней асимметричной расщелине верхней губы и нёба. Причём чем тяжелее врождённая патология, тем более выражено смещение носовой перегородки с нарушением носового дыхания.

Следует отметить, что среди разновидностей патологии 16 больных с косыми и поперечными расщелинами занимают особое положение. Их клинические проявления характеризуются чрезвычайным многообразием, что требует индивидуального подхода к реконструкции в каждом конкретном случае. Они могут локализоваться в области губ и щёк, носа и век в виде различных сочетаний макро- и микропризнаков. Мы наблюдали 14 больных с клиническими симптомами, которые в совокупности соответствовали рото-глазничным формам №3 и №4 по классификации P. Tessier и которые, как правило, являются предметом вмешательства челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога и офтальмолога. Выраженность дефекта тканей имеет различные сочетания в трёх основных зонах – орбита, щека и верхняя губа, в связи с чем и лечение больных проводится комплексно у специалистов различного профиля. Редко наблюдаются скрытые формы косых или поперечных расщелин, которые визуально проявляются в виде тяжей с западением мягких тканей за счёт частичного поверхностного расхождения мышечных фрагментов. Таких больных в нашей практике встретилось только 2.

На основании анализа клинических наблюдений нами анатомически обоснован и использован в клинической практике «Способ устранения мягкотканого дефекта при косой рото-глазничной расщелине лица», в соответствии с которым проводится условное разделение зоны расщелины на 3 области, что позволяет при их автономности сформировать большие кожно-мышечные ротационные лоскуты и переместить мобилизованные ткани в правильное положение с минимально заметными рубцами и максимальным достижением билатеральной симметрии. На способ получен патент РФ №RU 2746885 С1 (бюлл. №12 от 21.04.2021 г.).

Характерной особенностью поперечной расщелины лица является расщепление тканей в направлении наружу от угла рта в виде макростомы, доходя порой до ушной раковины. Причём после коррекции можно наблюдать подчас малозаметное разделение мягких тканей щеки на две части – выше и ниже линии расщепления. Поэтому для воссоздания анатомической целостности щеки у 3 больных мы проводили иссечение кожных рубцов с широкой мобилизацией и сшиванием мышечных фрагментов с образованием дубликатуры.

Для повышения эстетического результата лечения у 8 больных был использован

липофилинг с целью коррекции объемных деформаций, а 6 пациенткам произведена дермопигментация в области красной каймы губ. Следует отметить, что указанные вмешательства, несмотря на их техническую простоту, оказывают выраженный положительный эстетический эффект и могут рассматриваться как завершающий этап в программе лечения больных с расщелинами лица. Его отдалённые результаты определялись не ранее, чем через 8 месяцев – 1 год после завершения последнего этапа независимо от возраста пациента. Учитывая многообразие клинических проявлений деформаций при различных видах расщелин, а также неоднозначность индивидуального восприятия эстетической привлекательности лица, мы не ставили задачу общепринятого определения эффективности технологии коррекции в зависимости от локализации дефекта. Основной задачей реконструктивной операции является достижение билатеральной симметрии лица при различных вариантах патологии, а функциональная эффективность лечения определяется преимущественно на основании восстановления функции носового дыхания. Однако у детей определить функциональный эффект ринохейлопластики довольно сложно, особенно при сочетании с деформацией носовой перегородки с нарушением дыхательной функции, поскольку вмешательство на носовой перегородке обычно в раннем возрасте не проводится из-за возможности последующего нарушения развития лицевого скелета. Аналогичные сложности встречаются и у больных после коррекции ротоглазничной или поперечной расщелины лица, когда динамика развития лицевого скелета трудно прогнозируема.

Как уже было отмечено, исход любой реконструктивной операции зависит от целого ряда объективных факторов: вида и тяжести патологии, особенностей техники хирургических вмешательств, предоперационной подготовки больных, а также тактики ведения послеоперационного периода, определяющих ближайший послеоперационный результат и специфику формирования рубцов, влияющих на окончательный функциональный и эстетический результат лечения.

Полученные результаты проведенных исследований использованы нами в разработке тактики предоперационного обследования и послеоперационного лечения больных. Мы полагаем, что благодаря этому воспалительных осложнений в зонах хирургических вмешательств мы не наблюдали.

Таким образом, для прогнозирования развития патологического рубцевания после хейло- и хейлоринопластики у детей на основании предоперационного исследования венозной крови может быть использована оценка состояния различных показателей нарушений у конкретного пациента. Анализ изменений показателей на разных сроках в различных биологических материалах позволяет выявить основные факторы риска развития осложнений, скорректировать тактику ведения ребенка, определить этапность лечения, что в конечном счете позволяет повысить его функциональный и эстетический эффект.

## Выводы

1. Многообразие клинических проявлений деформаций при различных видах расщелин лица, а также после первичных реконструктивных операций, обусловлено отсутствием билатеральной симметрии соответствующих зон лица и особенностями рубцевания в каждом конкретном случае.

2. У детей с ВДЧЛО в дооперационный период выявлено превосходящее норму количество условно-патогенных бактерий и повышенный уровень общей обсемененности слизистых ороназофарингеальной области. В послеоперационном периоде количественные бактериологические показатели микрофлоры приходили в норму только в группе пациентов с расщелинами губы, а в группе с расщелинами губы и нёба оставались достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой здоровых. Оставался высоким процент бактерионосительства золотистого стафилококка и частота дисбиотического состояния слизистых у пациентов.

3. У пациентов с врожденными дефектами челюстно-лицевой области обнаружено изменение свободно-радикального крови, более выраженное при вторичном оперативном вмешательстве. Антиоксидантная активность плазмы крови в группе пациентов с вторичной ринохейлопластикой после раннего подъема на 1 сутки после операции на 5 сутки снижалась ниже нормальных значений ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о недостатке компенсаторного подъема антирадикальных защитных ферментов.

4. При исследовании локальных концентраций ИЛ-1 $\beta$  обнаружен повышенный уровень провоспалительного цитокина перед оперативным вмешательством и в ранний послеоперационный период, ( $p < 0,05$ ). Повышенные локальные концентрации ИЛ-1 $\beta$  сохранялись в отдаленные послеоперационные сроки наблюдения вплоть до 3 месяцев после проведенного оперативного вмешательства, ( $p < 0,01$ ).

5. Модифицированы и внедрены в клиническую практику элементы коррекции верхней губы при реконструктивных операциях, связанных с одно- и двухсторонними расщелинами верхней губы, направленные на уменьшение натяжения по ходу кожных рубцов для оптимизации ранозаживления.

6. Разработан и внедрен «Способ устранения мягкотканого дефекта при косой ротоглазничной расщелине лица» (патент РФ №RU 2746885 С1, бюлл. №12), применение которого в сочетании с технологиями эстетической медицины позволило значительно повысить эффективность реконструктивной операции.

## Практические рекомендации

1. Для выявления факторов риска и минимизации возможных осложнений необходимы оценка содержания провоспалительных цитокинов в крови и раневом отделяемом, исследование хемилюминесценции цельной крови и\или лейкоцитарной

фракции в интраоперационный и ранний послеоперационный периоды и исследование микрофлоры слизистых ороназофарингеальной области.

2. В ходе предоперационной подготовки слизистых целесообразно использовать водный раствор хлоргексидина биглюконата, обладающий наиболее выраженным антимикробным эффектом. Для дальнейшей санации слизистых в ранние послеоперационные сроки следует предпочесть раствор гипохлорита натрия, а в более поздние сроки препараты комплексных бактериофагов, не влияющих на нормальную микрофлору тканей, но подавляющих рост условно-патогенной микрофлоры.

3. Прооперированным пациентам с выявленными повышенными прооксидантными параметрами крови и тканей для профилактики развития грубого рубцевания рекомендуется подключение в комплексную терапию антиоксидантных препаратов.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. V.A.Vissarionov, M.Sh. Mustafaev, Z.F. Kharaeva, D.T. Kuzhonov, S.M. Mustafaeva. Prospects of increasing efficiency of reconstructive rhinicheiloplasty. XXII Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Book of Abstracts, 2014, p. 404.

2. Виссарионов В.А., Мустафаева С.М. К вопросу о прогнозировании развития патологических рубцов после реконструктивных операций на лице у детей. Сборник материалов республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». Уфа, 2015, с. 76-78.

3. Виссарионов В.А., Карякина И.А., Мустафаев М.Ш., Тарчокова Э.М., Мустафаева С.М. Варианты устранения деформаций и дефектов концевой отдела носа различного генеза. Сборник тезисов IV Национального конгресса «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». Москва, 2015, с. 18-19.

4. Мустафаев М.Ш., Тарчокова Э.М., Мустафаева С.М., Балагов А.А., Дышекова С.А. Психологические аспекты социальной адаптации детей с врожденной патологией развития челюстно-лицевой области. Сборник материалов 47-й студенческой научной конференции студентов медицинских ВУЗов Северного Кавказа «Актуальные проблемы медицины глазами студентов-медиков». Нальчик, 2016.

5. V.Vissarionov, M. Mustafaev, Z. Kharaeva, S. Mustafaeva. Prevention of cicatricial deformations in children after one-sided rhinocheiloplasty. XXIII Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Book of Abstracts. London, 2016.

6. Мустафаева С.М., Хараева З.Ф., Мустафаев М.Ш. Разработка метода прогнозирования и профилактики рубцовых осложнений после реконструктивных

операций у детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области. Материалы VI Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективные инновационные проекты молодых ученых». Нальчик, 2016, с. 205-207.

7. Виссарионов В.А., Халилуллин Р.И., Мустафаева С.М. Устранение мягкотканых дефектов при косых и поперечных расщелинах лица. Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Остеосинтез лицевого черепа - 2016», Москва, 2016.

8. V.A.Vissarionov, M.Sh.Mustafaev, S.M. Mustafaeva. Justification of the technique and clinical effectiveness of unilateral rhinocheiloplasty. 11th World Cleft Lip/Palate & Craniofacial Congress, Wuhan, China, November 10-13, 2017, p. 203.

9. V.A.Vissarionov, M.Sh.Mustafaev, S.M. Mustafaeva. Reconstructive rhinocheiloplasty after post-operative deformations in patients with bilateral cleft of the upper lip. 12th World Congress of the International Cleft Lip and Palate Foundation (ICPF) April 19-21, 2018, Leipzig, Germany.

10. V.A.Vissarionov, M.Sh.Mustafaev, S.M. Mustafaeva. The Use Of Rotational Flaps For The Correction In Patients With Soft Tissue Defects Of The Face. 24th Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Munich, September 18-21, 2018.

11. V.A. Vissarionov, M.Sh. Mustafaev, S.M. Mustafaeva, D.T. Kuzhonov, S.A. Dyshekova. Elimination of the soft tissue defects in patients with oblique and transverse facial clefts. The 13<sup>th</sup> World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation, Nagoya, Japan, 2019, p. 239.

12. Карякина И.А., Виссарионов В.А., Базина И.Г., Мустафаева С.М., Тарчокова Э.М. Эффективность применения «скользящего» лоскута при односторонней ринохейлопластике. Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей. Колесовские чтения, Москва, 2019.

13. Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Мустафаева С.М., Тарчокова Э.М., Кужонов Д.Т. Роль комплексных хирургических технологий в устранении сложных пороков развития лица. VIII Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология», Москва, Технопарк «Сколково», 2019.

14. Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Карякина И.А., Габуев И.К., Мустафаева С.М. Эффективность применения лобного лоскута в реконструктивной хирургии лица. Научно-практический журнал «Эстетическая медицина», №1, 2020, с. 98-101.

15. **Хараева З.Ф., Виссарионов В.А., Мустафаева С.М., Мустафаев М.Ш., Тарчокова Э.М. Оценка особенности медиаторной регуляции процессов воспаления у детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области. Российский стоматологический журнал, Т. 24, №1, 2020, с. 28-31.**

16. Хараева З.Ф., Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Блиева Л.З., Барокова Е.Б., Мустафаева С.М., Дышекова С.А. Оценка чувствительности к бактериофагам штаммов, выделенных у детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области. Доклады Адыгской (Черкесской) международной академии наук, Т. 20, №1, 2020, с. 40-45.

17. **Мустафаева С.М., Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш. Особенности хирургической коррекции мягкотканых дефектов при косой расщелине лица. Российский стоматологический журнал, Том 24, № 3 (2020), с. 176-179.**

18. Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Мустафаева С.М., Дышекова С.А. Физиологические резервы мягких тканей для устранения деформаций и дефектов лица. Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летнему юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», 22 октября 2020, г. Грозный, с 154-162.

19. Мустафаева С.М., Габуев И.К. Особенности хирургического лечения пациентов с косыми расщелинами лица. Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Инновации в фундаментальной и клинической медицине" 9-10 декабря 2020, г. Нальчик, с. 398-404.

20. Мустафаева С.М., Дохов А.Х., Агоев С.Б. Цитокиновый профиль крови и тканей пациентов с врожденными расщелинами нёба после первичных и вторичных оперативных вмешательств. Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Инновации в фундаментальной и клинической медицине" 9-10 декабря 2020, г. Нальчик, с. 404-411.

21. Дегоева Д.В., Саракеева Д.И., Шорова Д.Х., Мустафаева С.М. Цитокины сыворотки крови и раневого отделяемого у детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области. Сборник тезисов XVI Международной (XXV Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, Москва, 2021, с. 26.

22. **Хараева З.Ф., Мустафаева С.М., Баразбиева С.М., Накова Л.В. Микробиота и локальный цитокиновый статус слизистых полости рта, носа и зева детей с врожденными дефектами челюстно-лицевой области. «Проблемы медицинской микологии №2, 2021», с. 153.**

23. **Z.F. Kharaeva, V.A. Vissarionov, S.M. Mustafaeva, M.M. Yusupova, A.R. Shogenova, D.I. Sarakaeva, D.V. Degoeva, V.V. Smeyanov. Oropharyngeal dysbiosis affects postoperative tissue reparative capacity in patients with congenital disorders of maxillofacial region. Russian Open Medical Journal, 2021 vol.10, 1-6.**

24. Патент РФ №RU2746885C1/21.04.2021. Способ устранения мягкотканного дефекта при косой рото-глазничной расщелине лица. Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Тарчкова Э.М., Мустафаева С.М.

**Список сокращений и условных обозначений**

АИА – антиинтерферонная активность

АКА – антикомплементарная активность

АЛА – антилизоцимная активность

АФК – активные формы кислорода

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПРЧЛО – врожденные пороки развития челюстно-лицевой области

ВПЧЛО – врожденная патология челюстно-лицевой области

ИЛ – интерлейкин

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

пг/мл – пикограмм вещества в миллилитре жидкости (сыворотки)

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РХП – ринохейлопластика

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

ТФР – трансформирующий фактор роста

ФНО – фактор некроза опухоли

ХЛ – хемилюминисценция

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЭКГ – электрокардиограмма

IL – интерлейкин

HGF – фактор роста гепатоцитов

PGE2 – простагландин E2

PRF – фибрин, обогащенный тромбоцитами

PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

TGF – трансформирующий фактор роста