

На правах рукописи

СЕМЕНОВА НАТАЛЬЯ ФЕДОРОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО КЛЕЯ НА ОСНОВЕ  
ЦИАНАКРИЛАТА ДЛЯ ФИКСАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ  
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
СРЕДНИМ ОТИТОМ**

14.01.03 - болезни уха, горла и носа

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

г. Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор Семенов Федор Вячеславович

**Официальные оппоненты:**

**Накатис Яков Александрович** - Главный врач ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Главный внештатный оториноларинголог ФМБА России, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ.

**Еремина Наталья Викторовна** - профессор кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Защита состоится «28» ноября 2019 г. В 13 00 часов на заседании диссертационного совета 208.091.01 ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России по адресу: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Автореферат размещен на сайте <http://vak.ed.gov.ru/>

Ученый секретарь диссертационного совета **Дроздова М.В.**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

В настоящее время 1–5% населения и России, страдают хроническими гнойными средними отитами, сопровождающимися стойкой и выраженной тугоухостью и иногда даже глухотой (Зберовская Н.В. и соавт., 1975; Павлищук А.В. и соавт., 1975; Тарасов Д.И. и соавт., 1988; Д.А. Дибров и соавт., 1989; Тарасов Д.И., Морозов А.Б., 1991., Саркисян Г.В., 1999; Аникин И.А. и соавт., 2005; Дайхес Н.А. и соавт., 2019). На сегодняшний день общепринятым методом лечения больных хроническим гнойным средним отитом признается хирургический (Ахмедов Ш.М., 2011; Книпенберг А.Э., 2011). Целью операции является санация очага инфекции в среднем ухе в сочетании с восстановлением его архитектоники (мирингопластика, оссикулопластика, мастоидопластика). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в этой области, проблема неудовлетворительных морфологических и функциональных результатов в послеоперационном периоде (15-20%) остается актуальной (Вишневецкая Э.Н. и соавт., 1975; Пальчун В.Т. и соавт., 1975; Мухамедов И.Т., 2009; Семенов В. Ф. и соавт., 2019). Наиболее частыми осложнениями можно считать перфорацию неотимпанальной мембраны, смещение реконструированной цепи слуховых косточек, послеоперационное хроническое воспаление в мастоидальной полости (Забиоров Р.А. и соавт., 1999; Забиоров Р.А. и соавт, 2002; Асташенко С.В., 2011; Hirata, 1996). Ведущие специалисты в области отохирургии признают, что одной из важных причин неудачных исходов тимпаноластики является смещение трансплантатов среднего уха на завершающем этапе операции, в момент укладывания тампонов или в раннем послеоперационном периоде (Burton M., 2001; Полякова С.Д. и соавт., 2002; Аникин И.А. 2007; Гаров Е.В. и соавт., 2014)

В настоящее время для обеспечения опоры трансплантата барабанной перепонки, фиксации восстановленной цепи слуховых косточек и облитерации полости сосцевидного отростка применяют различные конструкции из хряща, желатиновую и коллагеновую губку, синтетические материалы (силикон, мезогель и т.д.), которые после завершения saniрующего этапа тимпаноластики укладывают в барабанную полость (Кузовков В.Е., 2008; Эль-Рефай Х. и соавт., 2010). Ряд специалистов при оссикулопластике устанавливают протезы слуховых косточек с фиксирующими механизмами (Мирко Тос, 2004; Jahnre, К., 2004). Для мастоидопластики используют ауто-, алло-, ксеноткани, биосовместимые материалы (Семенов Ф.В., 2005), мышечно-фасциально-надкостничные лоскуты с питающей ножкой и без нее (Heermann J.J., 1962), стеклоиномерный цементирующий материал (Еремин С.А., 2013). Следует отметить, что все вышеперечисленные способы, давая определенный положительный эффект, не лишены недостатков. С учетом сказанного дальнейшее совершенствование техники хирургического лечения ХГСО, в частности, поиск новых методик фиксации в заданном положении неотимпанальной мембраны, слуховых косточек и их протезов, а также синтетических материалов, используемых для облитерации мастоидальной полости, является актуальным.

На сегодняшний день существует большое количество хирургических клеевых композиций, как биологических, так и синтетических. Биологические клеи эластичны, обладают высоким гемостатическим свойством, но плохо удерживают ткани, сложны на стадии приготовления перед использованием, дороги и не исключают передачи реципиенту особо опасных инфекций. Основным недостатком синтетических клеев является отсутствие эластичности, однако они обладают высокой прочностью, простотой в использовании и невысокой ценой. Одной из перспективных клеевых композиций для использования в отохирургии может стать биоклей на основе цианакрилата. Клей на основе цианакрилата создан институтом катализа РАН (Новосибирск), состоит из этилцианакрилата (связывающий

компонент), бутилакрилата (пластификатор) и сульфоланметакрилата (противовоспалительный, антимикробный компонент). Разработчиками проведены бактериологические исследования биоклея с культурами бактерий Staph. Aureus и E. Coli. Было доказано, что присутствие клеевой композиции подавляет рост микробных штаммов. Клей аутостерилен, дешев, хорошо течет, при необходимости легко набирается в шприц через инъекционную иглу, выпускается в полиэтиленовых ампулах-тюбиках объемом 0,5-1 мл<sup>3</sup>.

Учитывая особенности биоклея, такие как быстрая полимеризация при контакте с живой тканью и водными растворами, высокие адгезионные свойства и полимеризация с образованием прочной эластичной пленки при нанесении на ткани, можно рассчитывать на хороший эффект при фиксации с его помощью анатомических структур среднего уха при тимпанопластике. Помимо чисто опорной функции, применение биоклея позволяет рассчитывать на улучшение регенерации тканей в области оперативного вмешательства вследствие профилактики инфекционно-воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Все вышесказанное послужило основанием для изучения возможности применения биоклея на основе цианакрилата при операциях на среднем ухе.

**Цель исследования** - улучшение морфологических и функциональных результатов лечения больных хроническим гнойным средним отитом путем применения биологического клея на основе цианокрилатов на реконструктивном этапе оперативного вмешательства.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать в эксперименте на животных влияние клея на регенерацию хрящевой ткани.
2. Исследовать в эксперименте на животных влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию хрящевой ткани.
3. Разработать методику применения биоклея в качестве опоры для неотимпанального трансплантата и оценить отдаленные результаты ее

использования при тимпанопластике.

4. Разработать методику использования биоклея для фиксации звукопроводящих структур при оссикулопластике и оценить его функциональные результаты.
5. Изучить возможность применения биоклея для фиксации костнозамещающих материалов во время облитерации сосцевидного отростка при мастоидопластике.

### **Научная новизна**

1. Впервые в эксперименте на животных изучено влияние клея на основе цианокрилатов и обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию хрящевой ткани.
2. Впервые исследованы фиксирующие свойства биоклея на основе цианокрилатов при укладке неотимпанальной мембраны при тимпанопластике.
3. Впервые выявлена эффективность фиксации цепи слуховых косточек при оссикулопластике с помощью совместного использования обогащенной тромбоцитами плазмы и биоклея на основе цианокрилатов.
4. Изучены результаты совместного применения клея на основе цианокрилатов и обогащенной тромбоцитами плазмы для улучшения морфологических результатов мастоидопластики.

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

1. Использование биоклея «Сульфакрилат» для предотвращения смещения неотимпанального лоскута позволяет улучшить морфологические результаты тимпаноластики.
2. Фиксация реконструируемой цепи слуховых косточек обогащенной тромбоцитами плазмой, укрепленной биоклеем «Сульфакрилат»,

облегчает закрепление протезируемых элементов в заданном положении и снижает риск их смещения в послеоперационном периоде до образования физиологической фиксации соединительной тканью.

3. Использование биоклея на основе цианакрилата при мастоидопластике снижает риск смещения костнозамещающего вещества из трепанационной полости в области сосцевидного отростка.

### **Личный вклад автора в результаты исследования**

Личный вклад автора состоит в формировании идеи диссертационной работы, организации и проведении исследования по всем разделам диссертации, формулировании цели, задач, определении объема и выборе методик исследования, сборе и анализе полученных результатов. Автор непосредственно принимал участие в постановке экспериментального раздела работы, обследовании и наблюдении всех больных, выполнении хирургических вмешательств в качестве ассистента и хирурга. Доля участия автора в накоплении информации, обобщении и анализе материала составляет не менее 90%.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение: №2015121426 «Способ оссикулопластики», приоритет от 19.08.2016; в котором диссертант является соавтором.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую работу ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ на базе ГБУЗ Краевая больница №3 г. Краснодара.

Материалы диссертации используются в учебном процессе с врачами-курсантами циклов усовершенствования по оториноларингологии, аспирантами, клиническими ординаторами.

## **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Петербургском международный форуме оториноларингологов России

(

С

а

## **Структура и объем диссертации**

н

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из Введения, обзора литературы, главы, освещающей объем и методическое обеспечение работы, пяти глав собственных исследований, заключения, Выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Иллюстрации представлены 6 таблицами, 28 рисунками и 3 приложениями. Библиографический указатель включает 129 источников, из которых 95 – отечественных и 34 – зарубежных авторов.

р

## **Материал и методы исследования**

б

Материал диссертации составили 2 экспериментальных исследования на лабораторных животных (16 кроликов) и клинические наблюдения 613 пациентов, которым были выполнены операции на среднем ухе в ГБУЗ «Краевая больница №3» г. Краснодара и ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница». В качестве исследуемого образца биоклея на основе цианакрилата был выбран препарат биоклей «Сульфакрилат», разработанный институтом катализа РАМН (Новосибирск).

1

8 С целью изучения влияния биологического клея «Сульфакрилат» на регенерацию хрящевой ткани было проведено исследование на лабораторных

.

)

животных (кроликах), а именно на хрящевой ткани ушных раковин. Хрящ из левой ушной раковины после деструкции имплантировали в исходное место (контроль), а хрящ правой ушной раковины имплантировали на место с добавлением биосовместимого клея (опыт) (рисунок 1, 2). Дробленный хрящ, смешанный с биоклеем, изымался из ушной раковины на 10 суток, через 1 и через 2 месяца и подвергался патоморфологическому исследованию.



Рисунок 1. Методика изъятия хрящевой пластинки.

Изучение влияния обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию хрящевой ткани также проводилось на ушных раковинах кроликов. Для получения ОТП использовалась методика однократного центрифугирования цельной венозной крови. Дробленный хрящ ушной раковины смешивался с аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой кролика, затем 1 раз в неделю в экспериментальное поле ушной раковины вводилась жидкая часть ОТП. (рисунок 3, 4) Через 10, 20 суток, 1, 2, и 3 месяца животных выводили из опыта и забирали материал для морфологического исследования.



Рисунок 2. Дробленый хрящ с добавлением биоклея «Сульфакрилат»



Рисунок 3. Взятие крови из подкожной вены бедра кролика без использования седативных препаратов.



Рисунок 4. Пробирка с разделенной на фракции кровью кролика.

Материал был зафиксирован в 10% забуференном формалине, затем, после проводки на гистопроцессоре TISSUE TEK@VIPtm5Jr замкнутого цикла с вакуумом, образцы заливались в гистомикс Extra с применением станции парафиновой заливки TISSUE-tek TEC 5 при температуре плавления 56-58С. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме Accu-Cut@SRMtm200, которые затем помещали на стекла Menzel с матовым краем, окрашивали гематоксилин-эозином по общепринятой методике. Окрашенные срезы подвергали визуальному патоморфологическому изучению с помощью светового микроскопа с использованием сухих апохроматических систем с общим увеличением 100х. Дополнительно срезы фотографировали в стандартных условиях с помощью цифровой камеры DCM-310 с разрешением 3 мегапикселя в формате TIF. Полученные изображения подвергали морфометрии методом равноудаленных точек по Ташке с определением объемной плотности 16 градационных параметров микрофотограмм с последующим расчетом уровня интегральной энтропии, которая характеризует меру структурной неупорядоченности тканевой

системы. При этом следует учитывать, что чем меньше элементы данной системы подчинены какому-то порядку, тем, соответственно, выше энтропия, а при достижении энтропией максимальной величины система перестает функционировать адекватно и все ее элементы теряют функциональную взаимосвязь, превращаясь в ничем не связанный набор элементов, т.е. погибает. Таким образом, мера неупорядоченности (энтропия) морфологических систем в условиях нормы и патологии, в отличие от традиционной описательной морфологии, позволяет объективно судить о динамике процессов, происходящих в тканях. Операции на животных выполнены в виварии, а дальнейшее патоморфологическое исследование проводилось на базе кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ.

После завершения экспериментальной части работы начато клиническое исследование. В исследование вошли пациенты с ХГСО, которым была выполнена saniрующая операция закрытого типа, а именно: раздельная аттикоантротомия (РААТ) с тимпанопластикой 1 -3 типов, либо открытый тип санации (ОТС) среднего уха с облитерацией полости сосцевидного отростка костнозамещающим веществом. Пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на группы. В основные группы были включены больные, у которых на различных этапах хирургического лечения применялась клеевая композиция «Сульфакрилат». В контрольных группах были использованы стандартные методы лечения.

Пациенты основной группы в свою очередь были разделены на 3 подгруппы. В первую, основную подгруппу, вошло 140 человек. Критериями включения пациентов являлось наличие хронического среднего отита с отсутствием повреждения цепи слуховых косточек. У этих пациентов была выполнена РААТ с тимпанопластикой 1 типа, при которой использовался биоклей «Сульфакрилат» с целью фиксации неотимпанальной мембраны в заданном положении. В контрольную группу вошло 140 пациентов с тем же

заболеванием, и соответствующим хирургическим лечением, но без использования биоклея «Сульфакрилат».

Во вторую основную подгруппу было отобрано 104 человек. Критериями включения в данной подгруппе являлось наличие повреждения элементов цепи слуховых косточек различной степени. Данной категории пациентов помимо стандартного хирургического лечения (РААТ с тимпанопластикой) производилась оссикулопластика с использованием в качестве опоры для реконструированной звукопроводящей цепи сгустков ОТП, укрепленных биоклеем «Сульфакрилат». Пациентам контрольной группы, состоящей из 109 человек, оссикулопластика проводилась по стандартной методике без использования биоклея и ОТП.

В третьей основной подгруппе пациентов, при лечении которых возникала необходимость в санирующей операции открытого типа состоящей из 60 пациентов, фиксацию костнозамещающего вещества в мастоидальной полости производили при помощи биоклея. В контрольной группе, для формирования которой также отобрано 60 человек, мастоидопластика проводилась по стандартной методике.

Оценка состояния неотимпанальной мембраны у прооперированных пациентов осуществлялась путем отомикроскопии. Основным отоскопическим признаком, который учитывался во время осмотра пациента, было наличие или отсутствие перфорации барабанной перепонки. Функциональные результаты оценивали с помощью тональной пороговой аудиометрии. Результаты мастоидопластики оценивали путем отоскопии и компьютерной томографии височной кости. Статистическая обработка такого рода результатов проведена с использованием метода вычисления t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Statistica 6.1».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты экспериментального исследования влияния биологического клея на основе цианоакрилатов на регенерацию хрящевой ткани.

На 10 день исследования в гистологическом материале, полученном от животных контрольной группы, ушная раковина в месте повреждения имеет существенные нарушения послойного строения за счет разрушенного хряща. В месте повреждения наблюдается выраженное воспаление сопровождающееся образованием полостей, заполненных экссудатом состоящим из скоплений полиморфно-ядерных лейкоцитов. Уровень интегральной энтропии составил  $2,8 \pm 0,2$ . В опытной группе морфологическая картина в целом аналогична наблюдаемой в контрольной группе. Уровень интегральной энтропии оказался существенно выше значений характерных для животных контрольной группы и составил  $3,7 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ).

Через 1 месяц от начала эксперимента в гистологическом материале животных контрольной группы хрящ в месте повреждения сохраняет нарушение послойного строения, происходящее за счет разрушения хряща и разрастания соединительной ткани. Уровень интегральной энтропии тканей остается по прежнему высоким и практически не отличается от зарегистрированного на 10 сутки от начала эксперимента, составляя в среднем  $2,6 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). В опытной группе через 1 месяц от начала эксперимента уровень интегральной энтропии ткани, оставаясь достаточно высоким, несколько снизился по сравнению с исходными значениями и составил  $3,1 \pm 0,1$ , однако данное снижение не было статистически значимо ( $p > 0,05$ ).

Через 2 месяца от начала эксперимента в гистологическом материале полученном от животных контрольной группы наблюдается восстановление послойного строения хряща ушной раковины. Уровень интегральной

энтропии тканей существенно снизился по сравнению с предыдущим сроком исследования и составил в среднем  $1,6 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). В экспериментальной группе уровень интегральной энтропии тканей в зоне альтерации также значительно снизился по сравнению с предыдущим сроком исследования и составил  $2,4 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, через 2 месяца в опытной и контрольной группе наблюдается существенная активация репаративных процессов в очаге повреждения. Гистологическая структура тканей приближается к характерной для неповрежденной ушной раковины. Изучение динамики уровня интегральной энтропии, характеризующей меру структурной неупорядоченности тканевой системы, свидетельствует, что даже через 2 месяца после начала эксперимента ее уровень остается высоким, что может быть связано с незавершенностью репаративного процесса (рисунок 5).

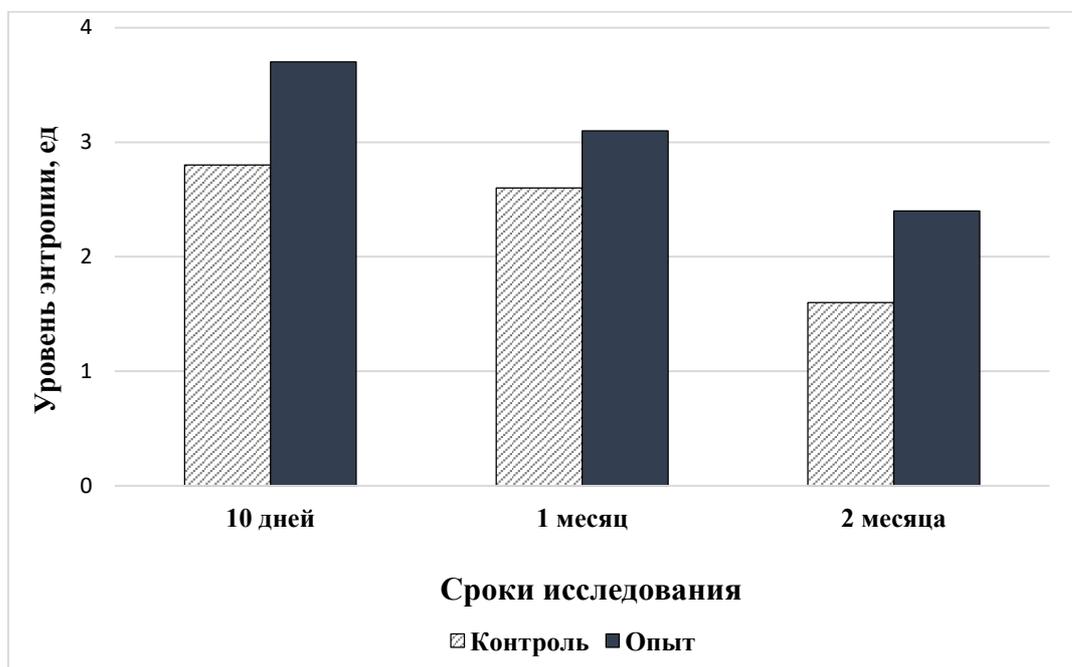


Рисунок 5. Динамика показателя интегральной энтропии тканей в процессе репарации тканей в эксперименте

**Результаты экспериментального исследования влияния обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию хрящевой ткани.**

Исследование гистологических препаратов показало, что через 10 суток в контрольной группе хрящ в месте повреждения расположен в виде фрагментов, состоящих из хондроцитов, в виде беспорядочно ориентированных коротких клеточных тяжей. Уровень интегральной энтропии составил  $3,8 \pm 0,09$ . В опытной группе, морфологическая картина в целом аналогична наблюдаемой в контрольной группе. уровень интегральной энтропии ткани снижен по сравнению с контролем на 15,8 % и составляет  $3,2 \pm 0,04$  ( $p < 0,001$ ). Спустя 20 суток после операции в контрольных препаратах уровень интегральной энтропии составил  $3,4 \pm 0,07$ . В опытной группе отмечается более активное снижение интегральной энтропии ткани по сравнению с контролем на 14,7% и ее показатель составил  $2,9 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ). Через 1 месяц и 2 месяца после нанесения травмы в контрольной группе в месте повреждения хрящевая ткань превалирует над соединительной. Гиалиновый хрящ имеет вид пластов, состоящих из хондроцитов, объединенных в изогенные группы. Уровень интегральной энтропии составил  $3,1 \pm 0,05$  и  $2,8 \pm 0,09$  соответственно. В опытной группе в целом морфологическая картина аналогична наблюдаемой в контроле - хрящ в месте повреждения расположен в виде упорядоченных фрагментов, с тенденцией построения в один ряд, состоящих по большей части из зрелых хондроцитов, объединенных в центральных отделах в изогенные группы, которые окружены интертерриториальным матриксом. Воспалительная инфильтрация отсутствует Однако уровень интегральной энтропии ткани ниже по сравнению с контролем и составляет  $2,4 \pm 0,08$  через месяц и  $2,1 \pm 0,04$  - через 2 месяца. В оба срока разница между опытом и контролем статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца п уровень интегральной энтропии ткани в опытных образцах практически не отличается от наблюдаемого у животных контрольной группы и составляет  $2,0 \pm 0,06$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, динамика изменений уровня интегральной энтропии (рисунок б), а также анализ морфологического эквивалента изменений,

происходящих в ране после применения ОТП, свидетельствует о более активном по сравнению с контролем нарастании тканевой упорядоченности при репарации в условиях применения ОТП и сопровождается улучшением процессов заживления, выражающихся в активации клеток фибробластического и хондробластических дифференциалов.

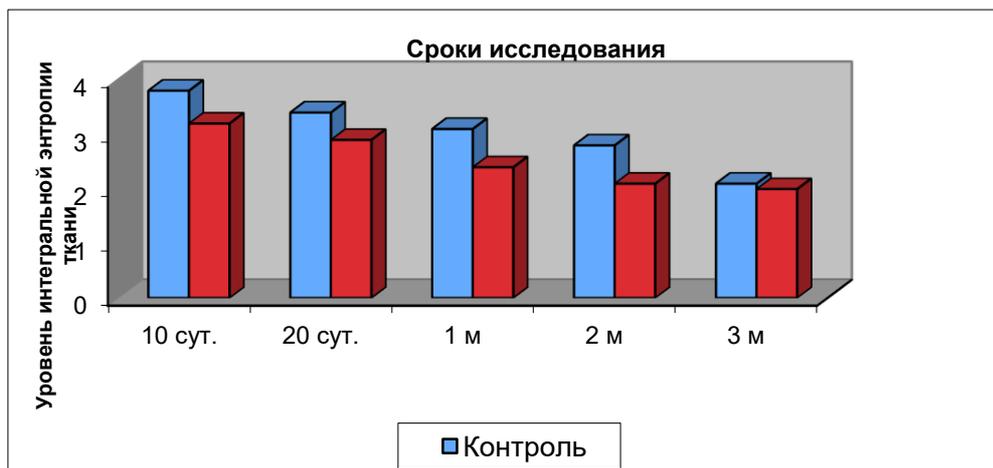


Рисунок 6. Динамика уровня интегральной энтропии тканей в процессе репарации в условиях применения ОТП. Примечание: сут- сутки; м-месяц.

В результате проведенных экспериментов удалось подтвердить отсутствие неблагоприятного действия биосовместимого клея на основе цианоакрилата на регенерацию хрящевой ткани. Эксперимент с ОТП позволяет рассчитывать на улучшение под действием обогащенной тромбоцитами плазмы регенерации хрящевых трансплантатов при операциях на среднем ухе, в частности, при использовании хрящевой ткани при мастоидопластике и оссикулопластике.

**Результаты применения биологического клея на основе цианоакрилатов при операциях на среднем ухе.**

Оценку **морфологических и функциональных результатов восстановления целостности барабанной перепонки** при сохранной цепи слуховых косточек проводили через 1, 3 и 12 месяцев. При выполнении отомикроскопии через 1 месяц у пациентов первой основной группы, состоящей из 140 человек, перфорация неотимпанальной мембраны обнаружена в 5 случаях (3,6%). Наблюдалась незначительная гиперемия неотимпанальной мембраны без участков атрофии и фибринозного налета. У пациентов контрольной группы, состоящей из 140 человек, перфорации были выявлены в 10 случаях (7,1%). Вид неотимпанальной мембраны не имел существенных особенностей в сравнении с основной группой. При осмотре через 3 и 12 месяцев в основной и контрольной группах пациентов при отомикроскопии неотимпанальная мембрана имела серый цвет без явных признаков атрофии. Перфорации барабанной перепонки, обнаруженные ранее у пациентов, оставались без изменений.

Функциональные результаты тимпаноластики оценивали с помощью тональной пороговой аудиометрии, определяя среднюю величину костно-воздушного интервала в зоне речевых частот. Результаты исследования выглядели следующим образом. В группе пациентов с небольшой перфорацией барабанной перепонки (в пределах 1 квадранта), у которых проводилась тимпаноластика с использованием биоклея «Сульфакрилат», динамика костно-воздушного интервала через 1, 3 и 12 месяцев после операции существенно не отличалась от таковой в контрольной группе. Пациенты основной группы с перфорацией, занимающей большую часть барабанной перепонки (в пределах 2-3 квадрантов), через 1 месяц имели костно-воздушный интервал составил 25 дБ, через три месяца - 15дБ, а через 12 месяцев -  $10 \pm 3$  дБ. В контрольной группе через 1 месяц после операции костно-воздушный интервал был меньше, чем у пациентов опытной группы и составлял  $15 \pm 4$  дБ ( $P < 0,05$ ), через 3 и 12 месяцев результаты в обеих группах были примерно одинаковыми ( $P > 0,05$ ). У пациентов с тотальной перфорацией барабанной перепонки, через 1 месяц костно-воздушный

интервал доходил до  $35 \pm 5$  дБ, что существенно превышало показатели пациентов контрольной группы -  $20 \pm 5$  дБ. Через 3 и 12 показатели костно-воздушного интервала в обеих группах статистически не отличались.

Полученные результаты свидетельствуют, что использование биоклея “Сульфакрилат” для укрепления неотимпанального трансплантата при тимпанопластике уменьшает вероятность образования перфорации барабанной перепонки за счет снижения риска смещения неотимпанальной мембраны в послеоперационном периоде до образования физиологической фиксации. Функциональные результаты при больших перфорациях барабанной перепонки в раннем периоде (первый месяц после операции) несколько хуже в основной группе. Последнее можно объяснить большим объемом используемого клея (в сравнении с тимпанопластикой при небольшой перфорации) и его не полной резорбцией, что сопровождается снижением подвижности неотимпанальной мембраны. В дальнейшем (через 3 и 12 месяцев) динамика восстановления слуха в основной и контрольной группах не отличалась.

**Функциональные результаты оссикулопластики** оценивали с помощью тональной пороговой аудиометрии. Определяли среднюю величину костно-воздушного интервала (КВИ) в зоне речевых частот. Показатели аудиометрического исследования выглядели следующим образом. В основной группе (104 человека), где для укрепления реконструируемой оссикулярной цепи использовали опору из кусочков обогащенной тромбоцитами плазмы с последующим укреплением ее «каркасом» из биоклея (рисунок 7), у 3 пациентов (2,9%) звукопроводение оставалось нарушено в период всего исследования. Значение КВИ в остальных 101 случаях через 1 месяц составляло  $40 \pm 3$  дБ, через три месяца -  $25 \pm 4$  дБ, а через 12 месяцев -  $10 \pm 3$  дБ.

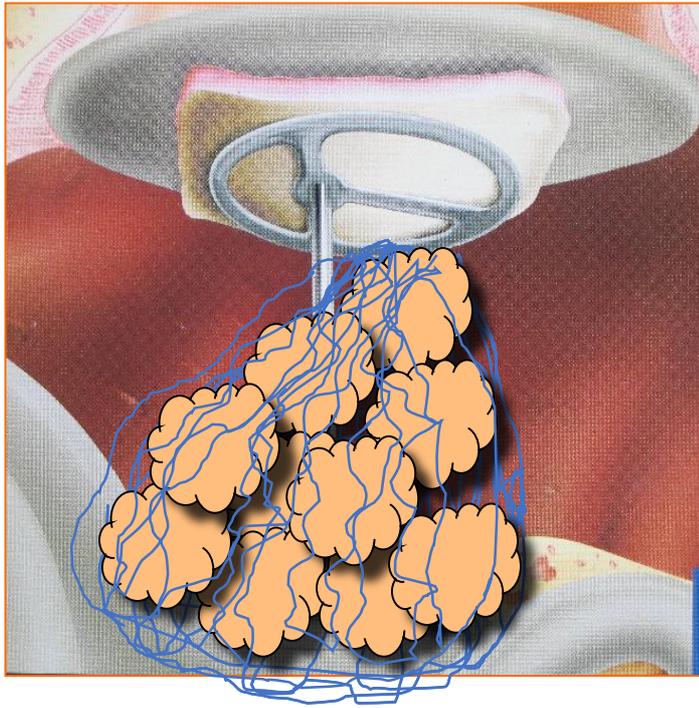


Рисунок 7. Схематическое изображение методики укрепления биоклеем восстановленной звукопроводящей цепи (желтым цветом обозначена – ОТП, синим – каркас из биоклея)

В контрольной группе у 94 из 109 пациентов через месяц после операции КВИ соответствовал  $35\pm 3$  дБ, через три месяца -  $25\pm 4$  дБ, через 12 месяцев -  $11\pm 3$  дБ. У оставшихся 15 (13,8 %) пациентов контрольной группы КВИ во все сроки наблюдения свидетельствовал о неудачном восстановлении звукопроводения в среднем ухе и составил в среднем  $40\pm 3$  дБ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что динамика восстановления подвижности звукопроводящей системы среднего уха в основной и контрольной группах была примерно одинаковой. В то же время количество неудачных функциональных исходов, обусловленных смещением восстановленных звукопроводящих структур среднего уха при использовании клея было меньшим (3 случая из 104 против 15 из 109) -  $P < 0,05$ .

Таким образом, использование обогащенной тромбоцитами плазмы с последующим укреплением ее биологическим клеем на основе цианокрилатов в качестве способа фиксации звукопроводящих структур при выполнении

оссикулопластики облегчает закрепление протезируемых элементов, снижает риск их смещения в послеоперационном периоде до образования физиологической фиксации за счет формирования рубцовой ткани между элементами среднего уха.

**Результаты укрепления костнозамещающего вещества путем фиксации его в полости сосцевидного отростка биоклеем «Сульфакрилат»** оценивали путем отоскопии непосредственно после удаления тампонов, а также спустя 2 недели. Установлено, что сразу после удаления тампонов смещение незначительного количества костнозамещающего вещества в основной группе имело место лишь в 2 случаях из 60 (3,3%), в то время, как в группе контроля гранулы биостекла сместилось за пределы мастоидальной полости в 15 (25%) случаях из 60 ( $P < 0,05$ ). В 3 случаях из указанных 15 за пределы первоначальной локализации вышло около половины всего костно-замещающего материала. Через 2 недели ситуация существенно не изменилась. Компьютерная томография височных костей проводилась через 12 месяцев после оперативного вмешательства. Для оценки плотности материала в области имплантации использовали шкалу Хаунсфилда (HU), согласно которой органы отличаются своей плотностью. Исследование проводили на аппарате SIEMENS AR HP с толщиной сканирования 2 мм. Известно, что плотность костной ткани в области сосцевидного отростка у здорового человека составляет около 1000 HU. Установлено, что «Биосит» со временем приобретает плотность близкую к плотности нормальной кости. При визуальной оценке томограмм во всех случаях отмечалось отсутствие чёткой границы имплантата и окружающей костной ткани, что свидетельствует о хорошей остеоинтеграции (рисунок 8). Результаты этого исследования у пациентов основной и контрольной группы не отличались.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что укрепление биоклеем костнозамещающего вещества и других тканей,

используемых при мастоидопластике позволяет предотвратить смещение частиц трансплантата и, тем самым, улучшить морфологические результаты при мастоидопластике.

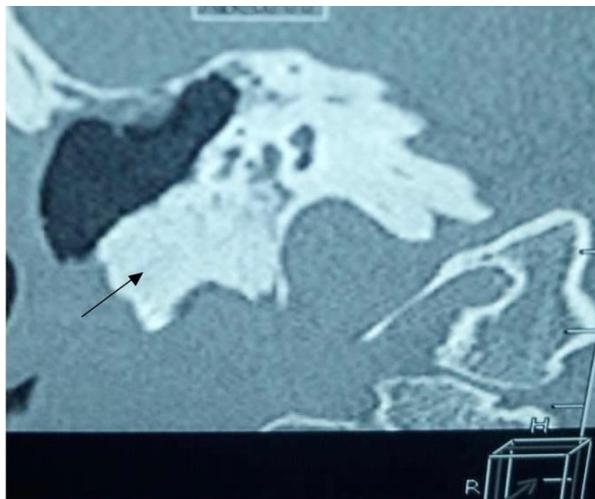


Рисунок 8. Компьютерная томограмма височной кости через 12 месяцев после операции. Отсутствие четкой границы между имплантом (Биосит-Элкор) и костной тканью пациента (указано стрелкой).

## **ВЫВОДЫ**

1. Анализ результатов хирургического лечения пациентов контрольных групп с хроническим гнойным средним отитом, прооперированных на базе ГБУЗ КБ №3 (г. Краснодар) показал, что неудовлетворительные морфологические результаты (перфорация трансплантата барабанной перепонки) при выполнении закрытого типа санации среднего уха с тимпанопластикой 1 типа встречаются в 7,1% случаев, неудовлетворительные функциональные результаты оссикулопластики - в 15,9 % случаев.

2. Экспериментальные исследования на животных подтвердили отсутствие неблагоприятного действия биосовместимого клея на основе цианоакрилата на регенерацию хрящевой ткани, что позволяет активно применять его в хирургии среднего уха.

3. Использование биоклея «Сульфакрилат» для предотвращения смещения неотимпанального трансплантата в послеоперационном периоде позволило снизить число неудовлетворительных морфологических результатов при раздельной аттико-антротомии с тимпанопластикой 1 типа в среднем с 7,1% до 3,6% .

4. Фиксация реконструируемой цепи слуховых косточек обогащенной тромбоцитами плазмой, укрепленной биоклеем «Сульфакрилат» облегчает закрепление протезируемых элементов в заданном положении и снижает риск их смещения в послеоперационном периоде до образования физиологической фиксации соединительной тканью. Способ позволил снизить процент неудовлетворительных функциональных результатов тимпаноластики при одномоментной оссикулопластике с 13.8% до 2,9% .

5. Использование биоклея на основе цианакрилата при мастоидопластике снижает риск смещения костнозамещающего вещества за пределы трепанационной полости в области сосцевидного отростка.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для улучшения функциональных и морфологических результатов операций на среднем ухе может быть использован клей на основе цианоакрилата («Сульфакрилат»). Клей аутостерилен, дешев, застывает во влажной среде в течение 60-120 с, выпускается в полиэтиленовых ампулах-тюбиках объемом 0,5 и 1 мл<sup>3</sup> с герметично запаянной горловиной, которая стыкуется со стандартными инъекционными иглами.
2. При выполнении тимпаноластики рекомендуется после проведения saniрующего этапа операции укладывать неотимпанальный трансплантат, затем на его поверхность наносить каплю биоклея на основе цианоакрилата, который тонким слоем растекается в области стыка

трансплантата с остатками барабанной перепонки или кожей слухового прохода. Полимеризация клея в жидкой среде длится от 60 до 120 секунд. Применение биоклея обеспечивает надежную фиксацию неотимпанальной мембраны в заданном положении.

3. Оптимальным методом получения обогащенной тромбоцитами плазмы является центрифугирование ее в специальных пробирках фирмы Vacuette при скорости 2800 об/мин в течение 9 минут. В большинстве случаев при тимпанопластике достаточно получение плазмы из 9 мл крови пациента (1 пробирка), взятой непосредственно перед операцией.
4. С целью сохранения заданного положения протезов слуховых косточек при оссикулопластике рекомендуется укладка вокруг них кусочков обогащенной тромбоцитами плазмы с последующим нанесением нескольких капель биоклея. Тонкая эластичная пленка, которую образует биоклей вокруг сгустков обогащенной тромбоцитами плазмы, надежно фиксирует реконструированные звукопроводящие структуры во время операции и в послеоперационном периоде.
5. При проведении мастоидопластики после облитерации полости сосцевидного отростка костнозамещающим веществом рекомендуется нанесение на его поверхность нескольких капель биоклея «Сульфакрилат», что препятствует смещению трансплантата в барабанную полость. Клей используется также для фиксации хрящевых пластинок и (или) фасции, которыми обычно отграничивают костнозамещающий трансплантат.

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

1. Скибицкая Н.Ф. Экспериментальное обоснование применения обогащенной тромбоцитами плазмы для стимуляции регенерации хрящевых аутотрансплантатов / Скибицкая Н.Ф., Семенов Ф.В., Евглевский А.А. // Российская оториноларингология. 2016. № 3(82). С. 91-99.

2. Семенов Ф.В. Применение биосовместимого клея на основе сульфакрилата при оссикуюлопластике у больных хроническим гнойным средним отитом / Ф.В. Семенов, Н.Ф. Скибицкая // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5 (81). С. 57-58.

3. Семенов Ф.В. Влияние биологического клея на основе цианоакрилата на регенерацию хрящевой ткани / Ф.В. Семенов, Н.Ф. Скибицкая // Вестник оториноларингологии. 2017. № 5 (82). С. 22-25.

4. Скибицкая Н.Ф. Применение биологического клея на основе цианоакрилата для фиксации трансплантата барабанной перепонки при тимпанопластике / Скибицкая Н.Ф., Семенов Ф.В., // Российская оториноларингология. 2016. № 6 (85). С. 87-90.

5. Скибицкая Н.Ф. Применение биологического клея на основе цианоакрилата для фиксации костнозамещающих препаратов при мастоидопластике / Скибицкая Н.Ф., Семенов Ф.В., // Российская оториноларингология. 2017. № 6 (91). С. 118-122.

6. Семенов Ф.В. Применение костно-пластических материалов для мастоидопластики / Ф.В. Семенов, Н.Ф. Скибицкая, Р.В. Резников // Вестник оториноларингологии. 2019. № 1 (84). С. 78-81.

7. Скибицкая Н.Ф. Экспериментальное исследование влияния обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию хрящевого ауто трансплантата // Материалы XIX съезда оториноларингологов России. г. Казань. 2016. С. 58.

8. Скибицкая Н.Ф. Влияние биологического клея на основе цианоакрилата на регенерацию хрящевой ткани // Материалы Петербургского форума оториноларингологов России. г. Санкт-Петербург. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2016. С. 123.

9. Скибицкая Н.Ф. Применение биологического клея на основе сульфакрилата при оссикулопластике у больных хроническим гнойным средним отитом // Материалы VI Петербургского международного форума оториноларингологов России. 2017. С. 110-111.

10. Скибицкая Н.Ф. О сохранении заданного положения трансплантатов среднего уха // Материалы VII Петербургского международного форума оториноларингологов России. г. Санкт-Петербург 2018. С. 154-155.

11. Скибицкая Н.Ф. Способ оссикулопластики / Свидетельство о государственной регистрации рег. № 201512142604.06.2015 – приоритет 19.08.2016. М.: Роспатент, 2016.

**Список сокращений:**

ХГСО – хронический гнойный средний отит

КВИ–костно-воздушный интервал

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма