

СЕРГЕЕВА НАТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
КЛЕЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РИНОХИРУРГИИ**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Русецкий Юрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Туровский Андрей Борисович - доктор медицинских наук, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ», заместитель главного врача по медицинской части; ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, старший научный сотрудник;

Козлов Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. Кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.14 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 20 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Устранение деформации перегородки носа (ПН) до сих пор остается одним из наиболее часто выполняемых ринологических хирургических вмешательств (Huizing E.H., 2003, Most S.P., 2006). Следует отметить, что искривление ПН, как правило, сопровождается увеличением нижних носовых раковин (ННР) с формированием хронического ринита. Параллельно с поиском перспективных методов коррекции септального остова ученые ведут поиск малоинвазивного и бескровного вмешательства на носовых раковинах (Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А., 2011, Пискунов Г.З., 2003).

Современными принципами хирургии перегородки носа являются максимальное сохранение, реконструкция и восстановление анатомической целостности утраченных структур перегородочного остова. Это обосновано стремлением оториноларингологов уменьшить риск развития послеоперационных осложнений, связанных в большей мере с агрессивными маневрами хирурга и излишним радикализмом по время операции (Лопатин А.С., 1994; Титова, Л.А., 2002; Huizing, E.H., 2003; Gubisch W., 2005; Липский К.Б., 2014).

Значимой проблемой восполнения анатомической целостности перегородочного остова является дефицит тканей, особенно при выраженной посттравматической деформации. В такой ситуации приходится оперировать в технически более трудных условиях, с меньшим числом возможностей для аутотрансплантации и реконструкции каркаса перегородки. Дефицит аутохряща вынуждает хирургов разрабатывать методики максимально полного использования доступного аутоматериала (Peck G.C., 1983; Sheen J.H., 2000; Gubisch W., 2006; Araco A., 2006).

Кроме выбора техники септопластики важным звеном в достижении хорошего результата операции является выбор метода фиксации остова перегородки. Существующие виды послеоперационной иммобилизации и ведения больных, перенесших септопластику, по-разному влияют на течение послеоперационного периода, кроме того, они могут ухудшать результат хирургического вмешательства, приводя к развитию осложнений (Крюков А.И. и др., 2008; Gillman G.S., Egloff A.M., 2014; Alotaibi A.D., 2017; Most S.P., 2017).

Разработка и внедрение в медицину принципиально новой формы соединения тканей с помощью биологических клеевых композиций, позволяет по-новому взглянуть как на существующие методы коррекции, так и на виды фиксации перегородки носа.

Синтетические клеи на основе эфиров альфа-цианакриловой кислоты за последние годы внесли значительный вклад в разработку новых хирургических технологий. Являясь

безопасными и доступными по цене, они заняли заметное место на рынке, превзошли успех биологических герметиков на основе фибрина и коллагена (Марченко В.Т., Прутовых Н.Н., 2013)

Применение медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при септопластике представляется крайне перспективным и диктует необходимость проведения исследования в этой области для выяснения преимуществ и рисков, определения их точного места в алгоритмах хирургического лечения искривленной перегородки носа.

Цель исследования: определение эффективности, безопасности и целесообразности применения медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при хирургии перегородки носа и нижних носовых раковин.

Задачи:

1. В эксперименте на животных определить фиксирующие свойства медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при реимплантации хрящевых аутотрансплантатов во время септопластики.

2. В эксперименте на животных определить безопасность, переносимость и влияние изучаемой клеевой композиции на особенности морфологической структуры исследуемых тканей.

3. Разработать удобную и воспроизводимую технику реконструкции перегородочного скелета с применением биоклея, позволяющую максимально использовать полученный в ходе операции аутоматериал.

4. В ходе сравнительного контролируемого исследования определить клиническую эффективность и безопасность разработанной методики.

5. Разработать технику конхопластики с использованием медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, позволяющую вести послеоперационный период без тампонов, определить эффективность предложенной методики.

Научная новизна исследования:

1. Впервые на кроликах была создана экспериментальная модель клеевой септопластики, и с использованием этой модели проведена оценка фиксирующих свойств медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты.

2. В результате исследования *in vivo* выполнено изучение влияния биоклея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты на морфологическую структуру септальных тканей экспериментальных животных.

3. Разработана экстракорпоральная техника септопластики с использованием клеевой композиции на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты у пациентов с выраженным искривлением перегородки носа.

4. Впервые для восстановления каркаса перегородки был использован аутооттрансплантат, сформированный из фрагментов четырехугольного хряща, соединенных между собой при помощи клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты.

5. Впервые разработана методика эндоскопической септопластики с использованием исследуемого биоклея при локальном искривлении перегородочного остова (принята заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 2019105079/ 009723 от 22.02.19).

6. Проведен сравнительный анализ эффективности клеевой и традиционной септопластики.

Практическая значимость исследования:

1. Разработана экстракорпоральная техника септопластики с использованием медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты.

2. Описан новый эндоскопический способ хирургической коррекции искривления перегородки носа с применением биоклея «Сульфакрилат».

3. Выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов септопластики с использованием клеевой композиции на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты и традиционной техники.

3. Доказано, что разработанные методики экстракорпоральной и эндоскопической клеевой септопластики по сравнению с традиционной техникой операции, приводят к лучшему функциональному результату и уменьшению частоты осложнений.

4. В ходе исследования выявлены не только преимущества, но и определены ограничения для применения биоклея, в частности показана его нецелесообразность при коррекции нижних носовых раковин.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Медицинский клей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты способствует хорошей фиксации и лучшему приживлению хрящевого аутооттрансплантата, не обладая токсическим действием на исследуемые ткани, и может быть использован в качестве фиксирующего материала при выполнении септопластики.

2. Применение биоклея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при создании и фиксации аутооттрансплантата во время септопластики не оказывает отрицательного влияния на течение послеоперационного периода и позволяет достигнуть более выраженный функциональный эффект по сравнению с традиционной септопластикой.

3. Использование клеевой композиции на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты является эффективным способом профилактики ряда осложнений, как в ближайшем, так и отдалённом послеоперационных периодах.

4. В связи с повышенным риском послеоперационного кровотечения применение изучаемого биогерметика при хирургии носовых раковин нецелесообразно.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в определении направления научно-квалификационной работы. Диссертантом был собран весь экспериментальный и клинический материал исследования. Лично автором было выполнено экспериментальное исследование *in vivo* на животной модели. Автор ассистировал и выполнял лично хирургические вмешательства во время клинической части исследования, осуществлял послеоперационное ведение пациентов. Автором выполнено мониторингирование основных изучаемых параметров, статистическая обработка результатов и анализирование полученной информации. Автор принимал непосредственное участие в процедуре патентования изобретения, написании научных публикаций и докладов, а так же внедрении результатов в практику.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации изложены в виде научных докладов на 25-м юбилейном Конгрессе ринологов России (г. Ярославль, 28–30 сент. 2017 г.); Ежегодной конференции Российского общества ринологов (г. Санкт Петербург, 24–25 мая 2018 г.); VII Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (г. Москва, 6-8 дек. 2018 г.); Обучающем диссекционном курсе по сохраняющей ринопластике (г.Москва, 16-17 марта 2019);•11th Alpine Nasal Course 2018 (Switzerland, 13-17 January); 12th Alpine Nasal Course 2019 (Switzerland, 26-30 January); Rhinoplasty Istanbul Workshop 2019 (Turkey, 14-16 June); 5th Congress of European ORL-HNS 2019 (Brussels, Belgium June 29-July 3); V Юбилейном Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (г.Москва, 19-20сент.2019г.).

Внедрение в практику результатов исследования. Предложенные способы лечения пациентов с искривлением ПН внедрены в практическое использование в клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. Сеченова Минздрава России (г. Москва); в оториноларингологическом отделении с хирургической группой заболеваний головы и шеи НМИЦ здоровья детей (г. Москва), в лечебную деятельность Клиники «Семейная» ООО «ССМЦ» (г. Москва), в ТОО «ЛОР центр Сезім» (г. Астана). Научно-практические положения работы используются в учебном процессе на кафедре болезней

уха, горла и носа Первого МГМУ им. Сеченова Минздрава России, на кафедре оториноларингологии АО «Медицинский университет Астана».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует шифру специальности: 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа; формуле специальности: болезни уха, горла и носа – область науки, занимающаяся методами диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения; область исследований согласно пунктам 1, 2, 3; область науки: медицинские науки.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 5 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ (2 обзор), патент Российской Федерации на изобретение № 2699922 «Способ доступа и закрытия доступа к скелету перегородки носа при эндоскопической септопластике».

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, характеризующей материалы и методы исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 205 источника, из них 84 на русском и 121 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 23 рисунками и 4 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Экспериментальное исследование

Первым этапом работы стало экспериментальное исследование *in vivo*, проведенное на 18-ти лабораторных кроликов породы «шиншилла» весом 2600 ± 70 г. в виварии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Кролики были распределены случайным образом на 2 группы. Животным основной группы ($n=9$) было выполнено моделирование септопластики с реимплантацией хряща и фиксацией его медицинским клеем, в контрольной группе ($n=9$) операция выполнялась без изучаемого биогерметика.

Ход эксперимента. Для общего обезболивания и миорелаксации экспериментальным животным внутримышечно вводили Золетил (производство Франция, рег. № ПВИ-2-1.9/01425) в дозе 15 мг/кг. Учитывая, что у кроликов вход в полость носа резко сужен, для обеспечения лучшей визуализации остова перегородки нами использовался открытый ринопластический доступ. Скальпелем выполнялся горизонтальный разрез на колумелле с переходом на верхний край ноздри на границе кожи

и слизистой оболочки. Кожа и мягкие ткани были отсепарованы от спинки носа при помощи ножниц. После осуществления доступа к хрящевой части перегородки носа, выполняли резекцию фрагмента хряща перегородки отступая от каудального края на 1 см в переднезаднем направлении и на расстоянии 5 мм от дорсального края в вертикальном направлении. Точная топографо-анатомическая локация была необходима для последующей оценки степени смещения хряща. В основной группе на кусочек хряща наносился медицинский клей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, этот фрагмент был установлен в область дефекта и фиксирован. Для аппроксимизации листков мукоперихондрия и обеспечения гемостаза была выполнена компрессия перегородки при помощи пинцета в области реимплантации в течение 2 минут. Этого времени было достаточно для осуществления реакции полимеризации клеевой композиции.



а



б

Рисунок 1. Этапы эксперимента: а - нанесение клея на фрагмент хряща перегородки носа кролика; б - компрессия тканей перегородки

В контрольной группе экспериментальным животным фрагмент хряща реимплантировался между листками мукоперихондрия без использования биоклея. Гемостаз и фиксация осуществлялись плотным сжатием перегородки при помощи пинцета в течение 30-40 минут, что имитировало переднюю тампонаду носа. Рана была ушита, обработана растворами антисептиков. После выхода из наркоза животное помещалось в индивидуальную клетку, содержалось в стандартных условиях вивария, получало питание в соответствии с установленными нормами.

Животных выводили из эксперимента на 7-е сутки (6 особей), через 1 месяц (6 особей) и через 3 месяца после вмешательства (6 особей), путем введения 5см³ воздуха в ушную вену. Сразу после гибели животного проводили исследование фиксирующих свойств медицинского клея и забор материала из зоны реимплантации для гистологического исследования.

Фиксирующие свойства определяли по степени смещения реимплантированного фрагмента от места его установки при помощи штангенциркуля. Для **морфологического исследования** были использованы образцы фрагментов перегородки носа из зоны реимплантации материала. Для оценки выраженности воспалительной реакции и динамики раневого процесса мы оценивали клеточный состав тканей в 5 полях зрения исследуемых препаратов при 600-кратном увеличении.

Клиническое исследование

Клинический раздел включал в себя два отдельных параллельно проведенных проспективных сравнительных контролируемых рандомизируемых исследований, выполненных на базе клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и клиники «Семейная» ООО «ССМЦ» в период с октября 2017г. по февраль 2019 г.

Первое исследование, посвященное эффективности клеевой септопластики, включало 102 пациента с клинически значимым искривлением перегородки носа. В Ia подгруппу (основная) вошли больные, оперированные по разработанной нами технике реконструкции костно-хрящевого скелета перегородки носа с использованием медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, без тампонирования полости носа в послеоперационном периоде. Всего таких пациентов было 56, из них женщин - 9 (19,6%), мужчин – 37 (80,4%), средний возраст составил $33 \pm 11,7$ года.

Ib подгруппу (контрольная) составили больные, оперированные по общепринятым для септопластики приемам, без применения исследуемой клеевой композиции. Для послеоперационной иммобилизации перегородочного остова этим пациентам выполнялась тампонада полости носа. Группу составили 46 пациентов, из которых было 24 женщины (42,9%), 32 мужчин (57,1%), средний возраст составил: $33,6 \pm 10,9$ года.

В зависимости от типа искривления перегородки носа мы определяли необходимую тактику хирургического вмешательства. Если у пациента имелась выраженная деформация в костно-хрящевом отделе перегородки носа, особенно посттравматическая, то мы применяли технику септопластики (экстракорпоральная клеевая техника или традиционная). Если искривление было локальным, то мы выполняли частичную коррекцию перегородки под контролем эндоскопа (эндоскопическая клеевая септопластика или эндоскопическая септопластика).

Ввиду высокой распространенности патологии нижних носовых раковин, практически у всех пациентов обеих групп одноэтапно с септопластикой была выполнена коррекция указанных структур.

Участниками второго клинического исследования стали пациенты, страдающие затруднением носового дыхания, вызванным увеличением ННР. В зависимости от используемых методов хирургического лечения группа была разделена на:

1) подгруппу Па (конхопластика с использованием медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, без тампонирования полости носа в послеоперационном периоде). В эту подгруппу вошли 10 пациентов, средний возраст $29,5 \pm 10,63$ лет.

2) подгруппу Пб (традиционная конхопластика, без применения биоклея, с использованием тампонады полости носа). В эту подгруппу вошли 10 пациентов, средний возраст составил $29,89 \pm 9,12$ лет.

Согласно предварительному протоколу исследования в каждую подгруппу планировался набор по 50 участников. Однако в связи с полученными неудовлетворительными результатами исследования по этическим соображениям набор пациентов был прекращен.

Методы обследования, использованные в работе

Все участники исследования были тщательно обследованы перед операцией (1-й визит), на 1-е сутки (2-й визит), на 7-е сутки (3-й визит), через 1 месяц (4-й визит), 6 месяцев (5-й визит – только для пациентов, входящих в исследование по септопластике) после операции. Пациентам проводили сбор жалоб и анамнеза, оториноларингологический осмотр, получали письменное информированное согласие. Кроме этого был выполнен полный спектр обследований: риноскопия, эндоскопическое исследование полости носа, анкетирование по шкале NOSE, определение скорости мукоциллиарного клиренса, ПАРМ, КЛКТ ОНП, проведен подсчет частоты осложнений и необходимости использования обезболивающей терапии в раннем послеоперационном периоде. Результаты обследования, лечения и другие сведения о пациенте вносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

При эндоскопическом исследовании полости носа кроме получения информации о форме и выраженности искривления перегородки носа, и состоянии носовых раковин, нами была проведена оценка трех основных клинических признаков, определяющих состояние слизистой полости носа (гиперемия, отек и количество отделяемого в носовых ходах). Каждый критерий оценивался по баллам, где 1 балл соответствовал отсутствию признака, 2 балла характеризовались как незначительное проявление, 3 балла - умеренное, 4 балла свидетельствовали о выраженной гиперемии, отеке или обильном количестве отделяемого. Наибольшее количество баллов соответствовало наихудшему результату и наоборот.

Для **объективного исследования дыхательной функции носа** проводили переднюю активную риноманометрию. С помощью данного исследования мы определяли суммарный объемный поток и суммарное сопротивление. В своей работе мы применяли риноманометр SRE 2000 компании “Rhinometrics”.

Исследование скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа проводили с помощью теста по определению скорости передвижения индикаторного порошка (метиленовая синь) от передних отделов полости носа до края хоаны (Солдатов И.Б., 1997). Нормальные значения времени МЦТ, согласно данным Г.З. Пискунова, составляют 10-20 минут. В качестве референсных значений мы использовали показатели, полученные ранее в работе Ю.Ю. Русецкого - $16 \pm 2,9$ минут.

Для **оценки субъективной носовой обструкции** использовали опросник NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation), содержащий 4 пункта: «затруднение носового дыхания», «заложенность носа», «качество сна» и «характер дыхания при физической нагрузке». Мы предлагали пациенту ответить, насколько каждый из указанных критериев составляет для него проблему. Ответ пациента «нет проблемы» соответствовал 0 баллам, «проблема незначительна» -1 баллу, «проблема умеренная» – 2 баллам, «проблема существенная» – 3 баллам, «очень серьезная» – 4 баллам. В итоге подсчитывался средний балл по всем пунктам. Если сумма баллов не превышала 4, то результат оценивался как «положительный».

По данным **конусно-лучевой компьютерной томографии носа и околоносовых пазух** мы оценивали величину максимального отклонения перегородки носа от средней линии (в мм) во фронтальной и аксиальной проекциях.

Статистическую обработку результатов в исследовании выполняли с помощью программ IBM SPSS Statistics 25 (IBM). При определении различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок, непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между показателями до и после лечения применяли параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок и непараметрический критерий знаков Уилкоксона. Результаты непараметрических тестов в нашем исследовании подтверждали расчеты параметрических тестов, поэтому в работе приводятся результаты только параметрических критериев.

Различия в динамике лечения между группами оценивали при помощи общей линейной модели с повторными измерениями (дисперсионного анализа с повторными измерениями), которая позволила не только оценить динамику показателей во времени для обеих групп, но и выявить различие между группами, а также определить наличие

взаимодействия фактора времени и группы. Различие количества осложнений по группам анализировалось на основе таблиц сопряженности, расчета критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера, а также сравнения долей z-критерием. Критический уровень значимости при проверке гипотез для принятия достоверных различий был принят $p < 0,05$.

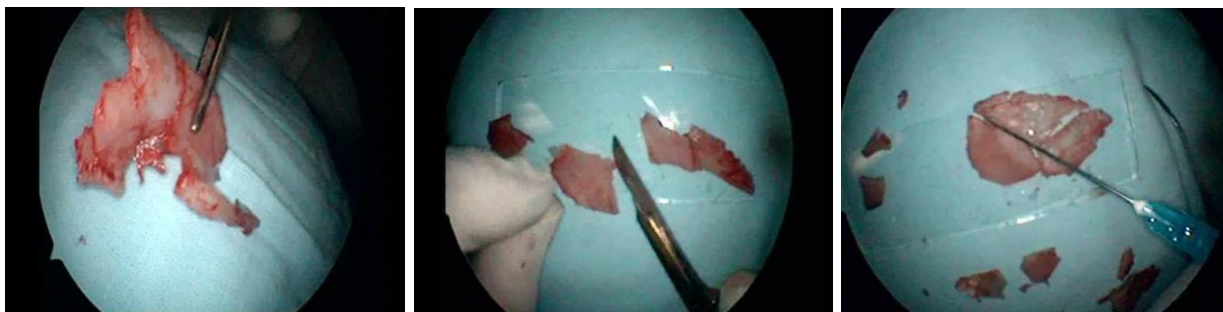
Характеристика медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, используемого в работе

Медицинский клей (торговое название «Сульфакрилат») состоит из трех компонентов: этиловый эфир 2-цианакриловой кислоты, бутиловый эфир акриловой кислоты, метакрилат 3-оксисульфалана. Биоклей обладает бактерицидным действием в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, предупреждая развитие воспаления, способствуя более быстрому заживлению ран (Марченко В. Т., Прутовых Н. Н. и др., 2013). Исследуемый нами медицинский клей разрешен к применению в оториноларингологии на территории Российской Федерации. Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09805 от 31 декабря 2010 г. Юридические ограничения к применению клея отсутствуют.

Хирургические методы лечения, использованные в работе.

Экстракорпоральная техника септопластики с использованием этилового эфира 2-цианакриловой кислоты.

Техника операции: разрез, обеспечение доступа к перегородке, удаление искривленных частей производили аналогично, как и при выполнении традиционной септопластики. Резецированный остов на столе хирурга при помощи скальпеля разделяли на ровные фрагменты, которые укладывали на предметное стекло близко друг к другу. Клей по каплям наносили тонким слоем на хрящи. В течение 10-30 сек. происходил процесс полимеризации с образованием тонкой эластичной пленки (рис.2).



а

б

в

Рисунок 2. Этапы экстракорпоральной техники септопластики: а - резецированный септальный остов, выраженное искривление; б - разделение остова на ровные фрагменты; в - нанесение медицинского клея на хрящи

После полного застывания клея, мы получали прочную конструкцию из аутоматериала. Далее на поверхность сформированной пластины наносили каплю клея, помещали неосептум между листками мукоперихондрия перегородки носа, предварительно тщательно осушив их внутреннюю поверхность. В течение 3-5 минут производили кратковременную тампонаду полости носа эластичными тампонами для компрессии листков слизистой оболочки и обеспечения адекватного гемостаза. По истечении указанного времени тампоны удаляли.

Эндоскопическая клеевая септопластика

Техника операции: под контролем торцевого эндоскопа выполняли вертикальный разрез непосредственно перед искривлением. С помощью распатора отслаивали листки мукоперихондрия и мукопериоста от хряща и кости в зоне искривления, иссекали и удаляли деформированный отдел перегородочного скелета (рис.3).

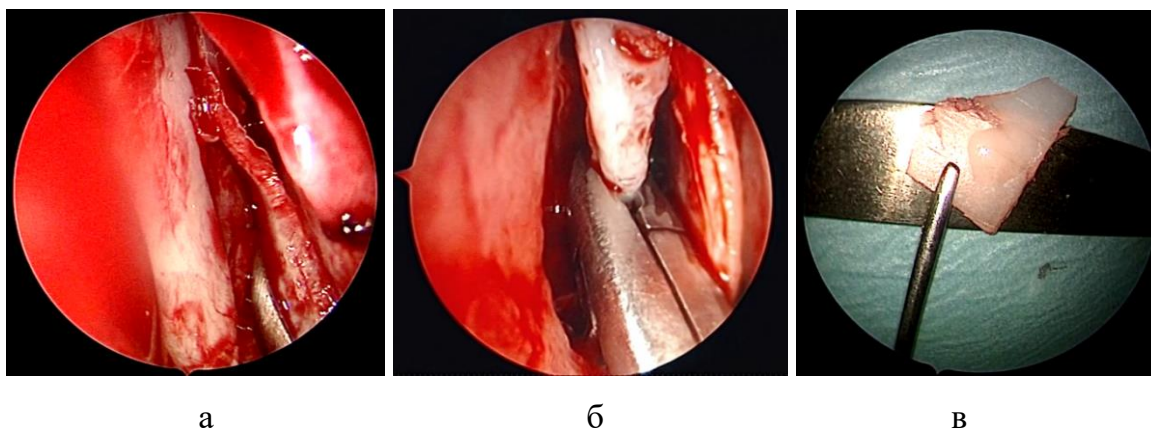


Рисунок 3. Этапы эндоскопической септопластики: а - отсепаровка костно-хрящевого остова; б - резекция искривленных фрагментов перегородки носа; в- нанесение клея на поверхность хрящевого фрагмента

Резецированный фрагмент остова моделировали на столе хирурга. На его поверхность наносили 1-2 капли биоклея, далее фрагмент под контролем эндоскопа помещали между листками слизистой оболочки до места дефекта скелета перегородки и прижимали изнутри к мукоперихондрию. Слизистую оболочку укладывали по средней линии (рис.4).

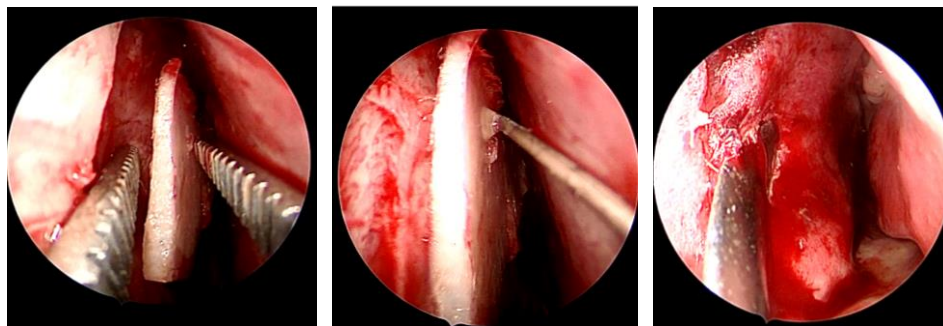


Рисунок 4. Этапы реимплантации и фиксации фрагмента хряща к слизистой оболочке с помощью биоклея

Техника операции на нижних носовых раковинах (клеевая конхопластика)

При помощи остроконечного скальпеля производили вертикальный разрез слизистой оболочки, отступя несколько миллиметров от переднего конца нижней носовой раковины. Распатором отслаивали кавернозную ткань от костного остова на всем протяжении раковины. При гипертрофии костного остова выполняли его частичное удаление преимущественно в передних отделах при помощи щипцов Блексли. Края раны сопоставляли. Далее проводили латеропозицию нижней раковины. В основной группе с целью обеспечения гемостаза через разрез в переднем отделе раковины в операционную полость вводили 0,2-0,3 мм медицинского клея. Далее выполняли временную тампонаду в течение 3-5 мин. В контрольной группе устанавливали эластичные тампоны в общие носовые ходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *in vivo*

Медицинский клей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты показал хорошую переносимость у экспериментальных животных в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

При изучении **фиксирующих свойств** было отмечено, что в опытной группе среднее смещение фрагмента хряща от места реимплантации через 7 суток после операции, через месяц и через 3 месяца после экспериментального вмешательства было достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл.1). Таким образом, применение медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты обеспечивает достоверно лучшую фиксацию реимплантированных аутоотрансплантатов, сводя к минимуму их дислокацию во время всего периода наблюдения после хирургического вмешательства.

Таблица 1 - Смещение аутохряща от места его реимплантации, мм, $\mu \pm \sigma$

Срок исследования	Основная группа, n=9	Контрольная группа, n=9	P
На 7 сутки, мм	0,4±0,2	1,95±0,3	<0,05
Через 1 месяц, мм	0,4±0,3	2,1±0,3	<0,05
Через 3 месяца, мм	0,44±0,3	2,3±0,4	<0,01

*Примечание: μ - выборочное среднее значение, σ - выборочное стандартное отклонение
Статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом ($p < 0,05$)*

Результаты морфологического исследования образцов тканей лабораторных животных доказывают достоверно более низкую выраженность воспалительной реакции в основной группе по сравнению с контрольной на протяжении всего периода наблюдения, о чем свидетельствуют показатели клеточной инфильтрации изучаемых тканей (табл.2).

Кроме того, в основной группе, где использовался биоклей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, происходило более быстрое образование грануляционной ткани с последующей её трансформацией в тонкую прослойку соединительной ткани вокруг хрящевой пластинки. Структура хряща была сохранена (рис.5).

В группе контроля, напротив, были отмечены признаки альтерации ткани, а процессы последующей её репарации с образованием грануляционной ткани оказались более медленными. Грануляционная ткань в последующем трансформировалась в более грубую соединительную, окружающую хрящ. В хондроцитах было отмечено появление реактивных изменений, что, возможно, было обусловлено нарушением питания хрящевой ткани, вследствие окружения хрящевой пластинки более грубыми волокнами соединительной ткани.

Таблица 2 - Количество клеток в исследуемых тканях, $\mu \pm \sigma$

Срок исследования	Тип клеток	Основная группа	Контрольная группа	P
7 день, $\mu \pm \sigma$	Лимфоциты	11,3 \pm 1,5	19,7 \pm 1,5	<0,01
	Плазмациты	4,7 \pm 0,58	7,3 \pm 0,58	<0,05
	Макрофаги	10,3 \pm 0,58	10,7 \pm 0,58	<0,05
	Нейтрофилы	3,7 \pm 0,58	19,7 \pm 0,58	<0,01
1 месяц, $\mu \pm \sigma$	Лимфоциты	4,3 \pm 0,58	9,7 \pm 0,58	<0,01
	Плазмациты	2,3 \pm 0,58	4,7 \pm 0,58	<0,05
	Макрофаги	3,3 \pm 0,58	8,3 \pm 0,58	<0,01
	Нейтрофилы	1,3 \pm 0,58	4,7 \pm 0,58	<0,01
3 месяца, $\mu \pm \sigma$	Лимфоциты	2,7 \pm 0,58	5,3 \pm 0,58	<0,05
	Плазмациты	0,3 \pm 0,58	1,7 \pm 0,58	>0,05
	Макрофаги	2,7 \pm 0,58	3,7 \pm 0,58	>0,05
	Нейтрофилы	0,3 \pm 0,58	0,3 \pm 0,58	N/A

Примечание: μ -выборочное среднее значение, σ - выборочное стандартное отклонение. Статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом ($p < 0,05$). N/A- не вычислялось

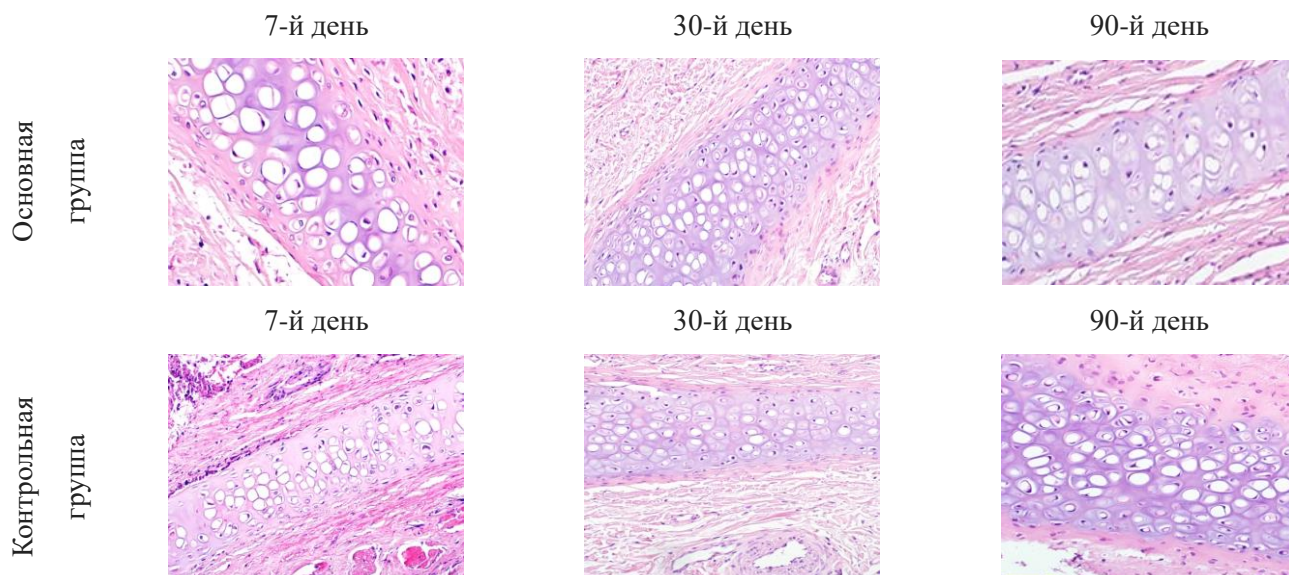


Рисунок 5. Гистологическая картина фрагментов перегородки носа животных опытной и контрольной групп на 7-й, 30-й и 90-й день от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. 200-крат.увеличение

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования эффективности и безопасности клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при септопластике

Оценка эффективности двух различных методов хирургической коррекции искривленной ПН проводилась нами путем изучения результатов лечения 102 пациентов, составивших клинические группы: Ia (септопластика с применением медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, n=56) и Ib (традиционная септопластика, n=46). Возраст больных колебался от 18 лет до 66 лет (средний возраст 33 ± 11 лет), среди них было 69 мужчин и 33 женщины.

Объективное исследование носового дыхания по данным ПАРМ через 6 месяцев показало более выраженное его улучшение в основной группе, чем в контрольной. Однако при сравнении этих групп между собой t-критерием для независимых выборок, статистически достоверной разницы отмечено не было ($p=0,67$ и $p=0,33$) (табл.3).

Таблица 3 - Динамика показателей ПАРМ у пациентов с ИПН до и через 6 месяцев после операции, $M \pm SD$

Период	СОП, мл/сек		СС, Па/мл/сек	
	Осн	Контр	Осн	Контр
До операции	408,45 \pm 25,94	409,03 \pm 22,81	0,55 \pm 0,07	0,54 \pm 0,08
6 месяцев	717,23 \pm 25,76	715,08 \pm 23,56	0,30 \pm 0,04	0,31 \pm 0,03

При определении выраженности субъективной назальной обструкции (шкала NOSE) была получена статистически достоверная разница между группами на каждом визите в отдельности (табл.4). Кроме того, при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями, было найдено различие между группами в целом за весь период наблюдения ($p < 0,001$), доказано статистически значимое наличие взаимодействия фактора времени и группы ($p < 0,001$) (табл.4).

Таблица 4 - Динамика среднего значения по шкале NOSE в обеих группах, до и после лечения, баллы, M±SD

Группы пациентов	До операции	1е сутки	7е сутки	1 месяц	6 месяцев	p**
Группа Ia (клеевая септопластика) n=56	11,36±1,15	12,30±0,68	7,20±0,74	2,09±0,69	0,14±0,35	<0,05
Группа Ib (традиционная) n=46	11,26±1,14	15,76±0,67	7,91±0,69	2,89±0,57	0,41±0,54	<0,05
p*	p=0,64	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	

*Примечание : * статистическая разница между группами сравнения; ** статистическая разница с данными предыдущего столбца*

Полученные результаты позволяют заключить, что контакт тампонов со слизистой оболочкой полости носа, их давление на нее способствуют увеличению послеоперационных реактивных явлений, приводя к ухудшению носового дыхания и удлинению периода реконвалесценции.

Эндоскопическое исследование показало, что состояние слизистой оболочки у пациентов основной группы в течение всего периода наблюдения было достоверно лучше, чем в контрольной. После удаления тампонов сумма баллов в основной группе составляла 7,39±0,67, в контрольной 9,37±0,68 баллов (p<0,001). На 7е сутки после септопластики значения суммы баллов по шкале снижаются в обеих группах с достоверным опережением в основной (6,09±0,67 против 7,22±0,81, p<0,001). Через месяц средний показатель суммы баллов в основной группе демонстрирует лучший результат, чем в группе контроля (3,11±0,37 против 3,70±0,81; p<0,001). Похожая тенденция наблюдается и по отдельным показателям, разница между группами была статистически достоверна (p<0,05) (табл.5). Важным является также получение достоверных различий между группами в целом за весь период наблюдения (p<0,001).

Таблица 5 - Динамика состояния слизистой оболочки полости носа в группах по результатам эндоскопии до и после лечения, баллы, $M \pm SD$

Визит	Отек		Гиперемия		Отделяемое		Общий балл	
	Осн	Контр	Осн	Контр	Осн	Контр	Осн	Контр
до операции	1,30±	1,33±	1,26±	1,26±	1,26±	1,24±	3,52±	3,61±
	0,56*	0,63*	0,43*	0,44*	0,43*	0,43*	0,63*	0,68*
1е сутки	2,39±	3,02±	2,70±	3,35±	2,28±	3,17±	7,39±	9,37±
	0,48***	0,33***	0,50***	0,48***	0,46***	0,53***	0,67***	0,68***
7е сутки	1,98±	2,33±	2,07±	2,26±	2,04±	2,63±	6,09±	7,22±
	0,52***	0,47***	0,33**	0,44**	0,37***	0,64***	0,67***	0,81***
1 месяц	1,07±	1,20±	1,04±	1,13±	1,0±	1,37±	3,11±	3,70±
	0,23**	0,4**	0,19*	0,34*	0,13***	0,53***	0,37***	0,81***

Примечание: * - $p > 0,05$ разница между показателями в группах статистически недостоверна

** - $p < 0,05$ разница между показателями в группах статистически достоверна

*** - $p < 0,001$ разница между показателями статистически достоверна

Вероятно, воздействие и давление тампонов на слизистую оболочку полости носа приводит к усилению послеоперационных реактивных явлений, что, в свою очередь, способствуют удлинению и утяжелению восстановительного периода.

Анализ изменения скорости мукоцилиарного транспорта показал более выраженное его угнетение после операции в контрольной группе. В основной группе: до операции – $17,26 \pm 0,81$ мин., через 7 дней – $24,51 \pm 0,86$, через 1 месяц – $20,81 \pm 0,65$ мин. В контрольной группе показатели были следующими: до операции – $17,18 \pm 0,69$ мин, через 7 дней – $27,88 \pm 0,56$, через 1 месяц – $22,40 \pm 0,56$ мин. Значения скорости МЦТ основной группы продемонстрировали достоверно лучший результат, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Оценка эффективности клеевой септопластики согласно количеству послеоперационных осложнений. Большое значение при анализе методов хирургического лечения уделяется сравнению количества осложнений после хирургических вмешательств. Планируя работу, мы предположили, что, если интраоперационно максимально сохранять остов перегородки, то это создаст предпосылки для более высокой эффективности лечения и снизит количество послеоперационных осложнений.

Анализ неудовлетворительных результатов после септопластики показал, что наибольшее различие между группами было в отношении вторичной деформации

перегородки носа, которая наблюдалась в 15,2% случаев (7 пациентов) в контрольной группе и 1,8% (1 пациента) в основной. Эти доли статистически значимо различаются на основе z-критерия равенства долей ($p < 0,05$). Наличие взаимосвязи между методом и количеством осложнения было выявлено также с помощью точного теста Фишера на основе построенной таблицы сопряженности между этими показателями ($p = 0,015$).

Статистики значимые различия между группами были выявлены также по частоте развития синехий полости носа (в основной группе 3,6% случаев, в контрольной 15,2%; $p < 0,05$); а также по количеству эпизодов гематомы ПН (в основной группе 0%, в контрольной 9%; $p < 0,05$).

Доли пациентов по таким видам осложнений как перфорация перегородки носа и седловидная деформация наружного носа статистически незначимо отличались между группами ($p > 0,05$), несмотря на их числовое различие. Основной причиной того, что статистические различия не были выявлены, явилось недостаточное количество пациентов с такими видами патологии.

Предложенная нами техника клеевой септопластики позволила улучшить результаты лечения пациентов с деформациями перегородки носа за счет уменьшения количества осложнений более чем в 5 раз (7,1% против 50%; $p < 0,05$).

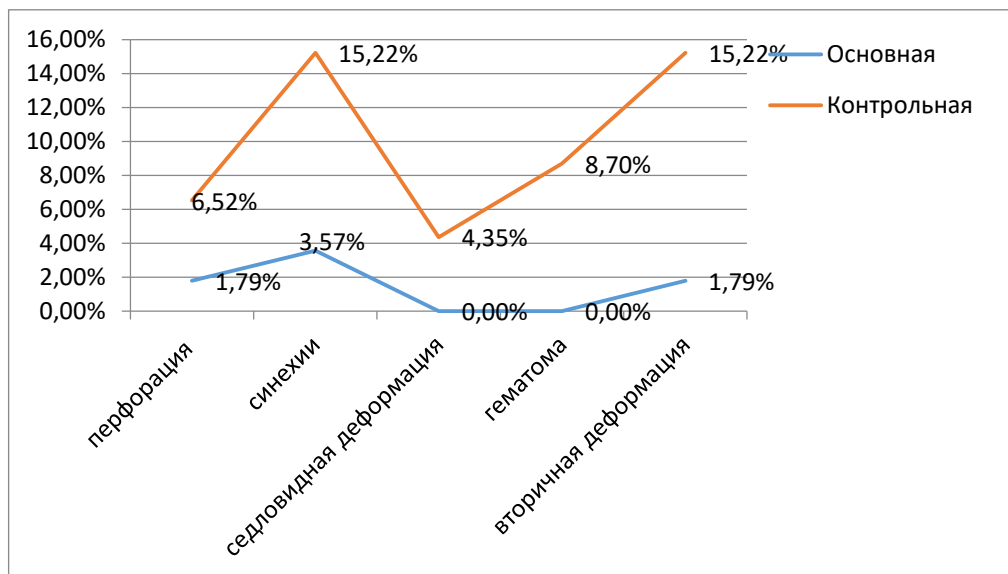


Рисунок 6. Количество осложнений после септопластики в основной и контрольной группах, %

В ходе исследования мы также определяли **необходимость проведения фармакологической поддержки в послеоперационном периоде**. Полученные данные свидетельствовали о том, что в раннем послеоперационном периоде пациентам контрольной группы анальгетики потребовались в 2 раза чаще, чем в основной (в 1-е сутки: $2,27 \pm 0,69$ против $1,13 \pm 0,47$, $p < 0,05$; во вторые сутки $1,47 \pm 0,53$ против $0,76 \pm 0,61$, $p < 0,05$). В течение 3-е суток необходимость в обезболивании снизилась в обеих группах (в контрольной группе $0,43 \pm 0,87$; в основной $0,37 \pm 0,69$), однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Таким образом, тампонирование полости носа после септопластики вызывает более выраженный дискомфорт и боль, требует более частого назначения обезболивающих препаратов, чем бестампонное ведение.

Результаты клинического исследования эффективности и безопасности клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты при конхопластике

Медицинский клей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты мы использовали для предотвращения кровотечения во время хирургического вмешательства на нижних носовых раковинах. Однако уже после получения первых результатов стало очевидно, что использование клеевой композиции во время конхопластики обладает невысокой эффективностью по сравнению с передней тампонадой. По-видимому, это связано с особенностями строения сосудистой сети нижних носовых раковин.

В 8 из 10 наблюдений основной группы через 1,5-2 часа было отмечено кровотечение из области разреза на раковинах, потребовавшее дополнительных манипуляций. С целью гемостаза пациентам была выполнена анемизация и установка фрагментов гемостатических губок в область разреза на раковинах.

Несмотря на то, что по другим показателям, таким как состояние слизистой оболочки в послеоперационном периоде, скорость МЦТ, данные анкетирования, разработанная методика с применением клеевой композиции показала преимущества, недостаточно выраженный гемостатический эффект стал ключевым моментом для отказа от клеевой техники конхопластики. По этическим соображениям с 2018 года мы прекратили набор в это исследование.

ВЫВОДЫ

1. В ходе сравнительного эксперимента *in vivo*, выполненного с участием кроликов породы «шиншилла» показано, что медицинский клей на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты способствует хорошей фиксации реимплантированных фрагментов

хрящевой ткани, уменьшая вероятность их дислокации. Среднее смещение в основной группе на 7-е сутки после операции составило $0,4 \pm 0,2$ мм, в контрольной группе $1,95 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$). Через месяц после вмешательства в основной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,3$ мм, в контрольной группе $2,1 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$). Через 3 месяца - в основной группе $0,44 \pm 0,3$ мм, в контрольной $2,3 \pm 0,4$ ($p < 0,01$).

2. Результаты морфологического исследования образцов тканей экспериментальных животных показали отсутствие признаков токсического действия биоклея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты на клеточные структуры, быстрое образование грануляционной ткани с последующей её трансформацией в тонкую прослойку соединительной ткани вокруг хрящевой пластинки с сохранением структуры хряща и отсутствием реактивных изменений в нем.

3. Предложенные нами для различных клинических ситуаций клеевые экстракорпоральная и эндоскопическая техники реконструкции перегородочного скелета оказались удобными для использования и легко воспроизводимыми. Их применение не усложняет операцию, позволяет использовать для восстановления перегородки носа практически каждый, даже маленький фрагмент хрящевой или костной ткани, обеспечивает бестампонное ведение послеоперационного периода.

4. Анализ результатов сравнительного контролируемого исследования показал, что использование клеевой композиции на основе α -цианакриловой кислоты на заключительных этапах септопластики является эффективным по субъективным ($12,30 \pm 0,68$ баллов по шкале NOSE против $15,76 \pm 0,67$; $p < 0,01$ в 1-е сутки, через 7 дней $7,20 \pm 0,74$ против $7,91 \pm 0,69$; $p < 0,01$; через месяц и 6 месяцев после операции; $p < 0,01$) и объективным критериям (1-е сутки $7,39 \pm 0,67$ баллов по данным эндоскопии против $9,37 \pm 0,68$; $p < 0,01$, на 7-е сутки и через месяц после операции, $p < 0,01$), приводит к меньшему количеству осложнений по сравнению с контрольной группой (более чем в 5 раз).

5. Первые результаты исследования показали, что техника конхопластики с применением биоклея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, в отличие от вмешательства на перегородке, не обеспечивает достаточный гемостаз в послеоперационном периоде (эпизоды послеоперационного кровотечения в 8 из 10 наблюдений), что послужило основанием для прекращения набора в это исследование.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кролики породы шиншила являются подходящей моделью для проведения экспериментальной септопластики. Для лучшей визуализации предпочтительно использовать открытый доступ (по описанной методике), такой подход является удобным и целесообразным.

2. При септопластике с целью полной реконструкции скелета перегородки показано использование медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты, который позволяет прочно соединять между собой фрагменты аутоматериала.

4. При изолированных деформациях в средних и задних отделах рекомендована разработанная нами техника эндоскопической клеевой септопластики *in situ*.

5. Использование исследуемого биоклея при конхопластике, ввиду недостаточного гемостатического эффекта, не рекомендовано.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Махамбетова Э. А., Русецкий Ю. Ю., Решетов И. В., Спиранская О. А., Сергеева Н. В., Малявина У. С., Латышева Е. Н. Внутриносовые параметры у пациентов различных этнических групп по данным компьютерной томографии // **Российская ринология**. 2018. Том 26, № 3. С. 15-20
2. Сергеева Н.В., Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А., Махамбетова Э.А., Деханов А.С. Методы фиксации перегородочного остова после септопластики (Обзор литературы) // **Folia otorhinolaryngologiae Respiratoriae**. 2018. Vol.24, №3, С.20-31.
3. Сергеева Н.В., Русецкий Ю.Ю., Свистушкин В.М., Демура Т.А., Соболев В.П., Спиранская О.А. Фиксирующие свойства медицинского клея на основе этилового эфира 2-цианакриловой кислоты и морфологические результаты его использования при реимплантации перегородочного хряща (экспериментальное исследование). // **Российская ринология**. 2019, 27(2).– С.70-76
4. Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А., Сергеева Н.В., Липский К.Б., Садиков И.С. Эндоскопическое закрытие перфорации перегородки носа у детей возвратным транссептальным лоскутом на ветвях решетчатых артерий // **Вестник оториноларингологии**. 2019, 84(4), С. 25-27
5. Сергеева Н.В., Русецкий Ю.Ю., Свистушкин В.М., Решетов И.В., Спиранская О.А., Махамбетова Э.А., Липский К.Б., Садиков И.С. Методы реимплантации аутоканей при септопластике (обзор) // **Вестник оториноларингологии**. 2019, 84(5), С. 93-97

6. **Патент на изобретение № 2699922**, Российская Федерация, А61В 17/24. Способ доступа и закрытия доступа к скелету перегородки носа при эндоскопической септопластике Русецкий Ю.Ю., Спиранская Ю.А., Решетов И.В., Липский К.Б., **Сергеева Н.В.**, Махамбетова Э.А. – 2018143282, заявл. 06.12.2018, **опубл.11.09.2019, Бюл. №26**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПН – перегородка носа;

ИПН – искривление перегородки носа;

ННР – нижние носовые раковины;

СП - септопластика;

ПАРМ - передняя активная риноманометрия;

СОП – суммарный объемный поток;

СС – суммарное сопротивление;

КЛКТ ОНП - конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух;

МА – местная анестезия;

МЦТ - мукоцилиарный транспорт;

МС - метиленовая синь.