

Юсифов Кямилъ Дилавар оглы

**Применение геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы
при хирургических вмешательствах на среднем ухе для
профилактики спаечных процессов
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.00.04 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2007

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и на кафедре высоких технологий в оториноларингологии и логопатологии Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Янов Юрий Константинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Накатис Яков Александрович

доктор медицинских наук, профессор Вержбицкий Геннадий Вацлавович

Ведущая организация:

Федеральное государственное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится "__" мая 2007г. в __ часов на заседании Диссертационного Совета (Д 208.091.01) при ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Росздрава» (190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая д.9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Росздрава».

Автореферат разослан "__" апреля 2007 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат медицинских наук

Дроздова М.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Профилактика послеоперационных рубцово-спаечных изменений в барабанной полости продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной реконструктивной хирургии среднего уха.

Несмотря на несомненные успехи в области проведения слухоулучшающих операций, неудовлетворительные функциональные результаты таких вмешательств составляют от 15 до 67% (Л.В. Егоров 2001; В.В. Вишняков 2002; В.П. Ситников с соавт. 2005), при этом, по данным различных авторов, значительная часть неудачных исходов связана с рубцово–спаечными изменениями в барабанной полости (А.Т. Гречко с соавт. 2001; М.А. McGhee 1999; D.P. Morris с соавт. 2006).

Хирургическое вмешательство в среднем ухе сопровождается ухудшением функции слуховой трубы из-за отека тканей, а также образованием раневой поверхности различной площади, повышенной трансудацией. В таких условиях не только образуется рубцовая ткань, но и затрудняется процесс заживления (О.К. Патыкина 1983; J.L. Krupala с соавт. 1998; I. Khan с соавт. 2002).

Гипотезы, объясняющие причины образования рубцов, формирования и развития адгезивного процесса, схожи в том, что в основе таких изменений, кроме дисфункции слуховой трубы, лежит нарушение целостности эпителиальной выстилки среднего уха, что нашло подтверждение в последних экспериментальных исследованиях (P. Cayé-Thomasen с соавт. 1996; S. Hashimoto 2000). Причина нарушения целостности эпителия может быть различной (воспалительная десквамация, травма, в том числе операционная, и другие). Отдельные авторы отмечают, что хирургическая травма, наносимая при удалении рубцовой ткани с целью мобилизации трансформационной системы среднего уха, как правило, сама является причиной рецидива адгезивного процесса (А.И. Крюков с соавт. 2003).

Большое значение в образовании соединительно-тканых сращений придается процессу образования и организации фибрина, который, как правило, является следствием нарушения целостности эпителия (К.Б. Радугин 1972; Д.И. Тарасов 1988; A.G. Schilder 1999; N. Fink с соавт. 2003).

Кроме того, в современной литературе некоторые авторы рассматривают процесс образования рубцов не как местный процесс в каком-либо органе, а как системную реакцию всего организма (Д.Р. Лоуренс 1993; А.М. Шамсиев 2000; С.Г. Журавский с соавт. 2003).

В настоящее время для профилактики рубцово-спаечных процессов в барабанной полости применяются рассасывающиеся губки, пленки из инертных и биологических материалов, аутотрансплантаты слизистой оболочки (Ю.К. Янов с соавт. 2005; M. Ng с соавт. 1992; D.A. Liening с соавт. 1995). Известно, что перечисленные материалы несовершенны и имеют свои недостатки и, таким образом, вопрос предупреждения спаечных процессов после операций на среднем ухе остается открытым.

По нашему мнению, перспективным направлением в решении данной проблемы является поиск новых медикаментозных средств, способных предотвратить образование спаек, как механически, так и на патогенетическом уровне, в то же время не обладающих ототоксическим эффектом.

В последнее время в литературе появились сведения об эффективности кальцийсвязывающих препаратов в профилактике рубцово-спаечных процессов (Д.А. Вербицкий 2004).

Одним из кальцийсвязывающих препаратов является гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), успешно применяющийся для профилактики спаечной болезни в абдоминальной хирургии (Д.А. Вербицкий 2004; S.H. Wurster с соавт. 1995).

Гель действует как искусственный временный “барьер” между поврежденными поверхностями, обеспечивая их временное разделение, а затем рассасывается. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* доказано, что 4% гель

Na-КМЦ после контакта с поврежденными тканями активно связывает ионы кальция, которые необходимы для процесса образования фибрина, который, в свою очередь, является основой для соединительно-тканых сращений (Д.А. Вербицкий 2004).

Сведения о применении геля Na-КМЦ в отохирургии и его влиянии на рецепторные образования внутреннего уха в доступной нам литературе отсутствуют.

Все вышесказанное предопределило актуальность предпринятого нами исследования.

Цель исследования – повышение эффективности слухоулучшающих операций за счет снижения частоты послеоперационных рубцово-спаечных процессов в барабанной полости.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние 4%-го геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) на рецепторные образования внутреннего уха объективными методами исследования в эксперименте на животных.
2. Изучить в эксперименте противоспаечную эффективность геля Na-КМЦ в буллах животных.
3. Оценить эффективность применения геля Na-КМЦ в клинической практике при слухоулучшающих операциях.

Научная новизна исследования

Впервые исследовано влияние 4%-ого геля Na-КМЦ на рецепторный аппарат внутреннего уха и его противоспаечная эффективность в среднем ухе в эксперименте на животных.

Впервые для профилактики рубцово-спаечных процессов в микрохирургии среднего уха был применен саморассасывающийся гель, совмещающий два механизма действия – барьерный и кальцийсвязывающий.

Новизна исследования подтверждена заявкой на изобретение “Способ лечения адгезивного среднего отита”.

Практическая значимость работы

Предложен новый эффективный способ профилактики послеоперационных рубцово-спаечных процессов в среднем ухе при слухоулучшающих операциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Гель Na–КМЦ, 4 %, при введении в барабанную полость не обладает ототоксическим воздействием на рецепторный аппарат внутреннего уха.
2. Гель Na–КМЦ является эффективным средством интраоперационной профилактики рубцово-спаечных процессов в барабанной полости при тимпанопластике.

Апробация работы

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на 54-ой конференции молодых ученых-оториноларингологов (Санкт-Петербург, 23-25 января 2007г.).

По теме диссертации опубликованы 4 научные работы.

Структура и объем работы

Научная работа изложена на 120 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 отечественных и 142 иностранных источника. Работа иллюстрирована 3 диаграммами, 14 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Выполненная работа состоит из экспериментальной и клинической составляющей. В экспериментальной части работы представлен материал, выполненный на отологически здоровых морских свинках в количестве 97 особей – половозрелых самцах, массой тела 350-500г, с положительным двигательным рефлексом на звуковой раздражитель (рефлекс Прейера).

Экспериментальная составляющая работы состоит из двух частей. В первой части исследуется возможная ототоксичность 4%-го геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на 27 животных.

Животные были разделены на 3 группы (табл.1). В I группу (основную) включено 15 особей. Во II группу (контрольную) включено 5 особей, а в III группу (сравнения) включено 7 особей. В I группе каждой особи в правую и левую буллы однократно вводилось по 0,1 мл 4%-го геля Na-КМЦ. Во II группе каждой особи в правую и левую буллы однократно вводилось по 0,1 мл изотонического раствора (0,9% NaCl). В III группе каждой особи в правую и левую буллы однократно вводился раствор гентамицина 40 мг/мл по 0,1 мл.

Таблица 1.

Распределение животных по группам и введенным в буллы препаратам
(первая часть экспериментальной работы)

Группа животных	Введенный препарат
I группа (основная) – 15 животных	4% гель Na-КМЦ – 0,1 мл
II группа (контрольная) – 5 животных	0,9% NaCl – 0,1 мл
III группа (сравнения) – 7 животных	Гентамицин (40мг/мл) – 0,1 мл

Все препараты вводились в буллу путем тимпанопункции под операционным микроскопом фирмы «Carl Zeiss» в асептических условиях с применением эфирного наркоза. У всех животных до введения препаратов и через 1, 3, 6 недель после введения проводилась регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) с обеих ушей под общим обезболиванием путем внутримышечного введения 2%-го раствора рометара в дозировке 20 мг/кг. Чтобы исключить вероятность возникновения воспалительных заболеваний ушей, перед каждой регистрацией КСВП производилась отоскопия при помощи операционного микроскопа. Впоследствии предварительно наркотизированные животные (2% рометар, пары эфира) I и III группы выводились из эксперимента путем декапитации. Вычленение булл и выделение улиток производили по методу

Я.А. Винникова и Л.К. Титовой (1961) для электронно-микроскопического исследования спирального органа.

Во второй части экспериментальной составляющей работы исследовалась противоспаечная эффективность 4%-го геля Na-КМЦ в буллах морских свинок, для чего использовалось 65 животных.

Животные были разделены на три группы (табл.2). В I и II группы включено по 30 особей, а в III группу – 5 особей. Всем животным I и II группы в асептических условиях, под общим обезболиванием произведено оперативное вмешательство по Л.Н. Ямпольскому (1933) с целью нанесения механической травмы слизистой оболочке буллы с одной из сторон, после чего у животных I группы (основной) полость буллы полностью заполнялась гелем Na-КМЦ. У животных II группы гель Na-КМЦ в буллу не вводился, что позволило включить их в группу сравнения. Животные III группы не подвергались хирургическому вмешательству (интактные) и служили контролем.

Таблица 2.

Распределение животных по группам и выполненным вмешательствам (вторая часть экспериментальной работы)

Группа животных	Выполненное вмешательство
I группа (основная) - 30 животных	Хирургическая травма слизистой оболочки буллы с введением геля
II группа (сравнение) - 30 животных	Хирургическая травма слизистой оболочки буллы без введения геля
III группа (контроль) – 5 животных	Хирургическое вмешательство не проводилось (интактные)

В I и II группе животные выводились из эксперимента через 14 и 120 дней после хирургического вмешательства по 15 особей, а животные III группы (интактные) были умерщвлены, практически сразу, путем передозировки средств для наркоза. Для исключения острых воспалительных заболеваний уха, всем животным, пробывшим в эксперименте 120 дней, проводилась отомикроскопия через каждые 2 недели. Оперированные буллы I, II группы и все интактные буллы III группы вычленялись по описанному

выше методу и делились на две половины, после чего, производился забор слизистой оболочки, которая фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина не менее 24 часов для световой микроскопии.

Клиническая часть работы основана на обследовании и лечении пациентов в количестве 60 человек, в возрасте от 18 до 59 лет с различными клиническими формами хронического гнойного среднего отита (ХГСО) и адгезивным средним отитом (АСО):

- мезотимпанит – 39 человек;
- эптитимпанит – 15 человек;
- состояние после радикальной операции – 3 человека;
- адгезивный средний отит – 3 человека.

Обследование и лечение больных проводилось в клинике отдела патофизиологии уха Санкт-Петербургского НИИ ЛОР. Пациенты поступали в плановом порядке для хирургического лечения. У больных ХГСО на момент оперативного вмешательства гноетечение отсутствовало.

В соответствии с целью и задачами исследования были сформированы две группы (основная и контрольная) пациентов по 30 человек в каждой. Всем пациентам выполнена тимпанопластика с использованием аутофасциального трансплантата (фрагмента височной фасции). При наличии патологической ткани (полипы, грануляции, рубцы, холестеатома) проводили санацию очага инфекции. В случаях реконструкции звукопроводящей системы использовали аутокостные (из аутонаковальни) или титановые протезы (TORP, PORP). В основную группу вошли пациенты, у которых на завершающем этапе операции, перед укладкой аутофасциального лоскута, барабанная полость полностью заполнялась гелем Na-КМЦ. Гель вводился при помощи шприца под визуальным контролем до краев костного кольца. Контрольную группу составили пациенты, которым гель не вводился.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение пациентов по полу и возрасту

ВОЗРАСТ												
ПОЛ	Основная группа											
	до 20 лет		21 – 30		31 – 40		41 – 50		выше 50		ВСЕГО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
М	0	0	5	16,7	6	20	3	10	2	6,7	16	53,4
Ж	1	3,3	2	6,6	4	13,3	5	16,7	2	6,7	14	46,6
ВСЕГО	1	3,3	7	23,4	10	33,3	8	26,7	4	13,3	30	100
Контрольная группа												
М	0	0	3	10	4	13,3	6	20	0	0	13	43,3
Ж	0	0	4	13,3	7	23,4	4	13,3	2	6,7	17	56,7
ВСЕГО	0	0	7	23,4	11	36,7	10	33,3	2	6,6	30	100

Таким образом, большинство пациентов находились в трудоспособном возрасте от 21 до 50 лет и предъявляли высокие требования к состоянию слуховой функции.

Распределение больных по клиническим и нозологическим формам патологии в основной и контрольной группе представлено в таблицах 4 и 5.

Таблица 4.

Распределение пациентов по клиническим и нозологическим формам в основной группе

Диагноз	Мужчины	Женщины	ВСЕГО	
			n	%
ХГСО (мезотимпанит)	10	9	19	63,4
ХГСО (эпитимпанит)	5	3	8	26,7
ХГСО, состояние после РО	1	0	1	3,3
АСО, состояние после тимпаноластики	0	2	2	6,6
ВСЕГО	16	14	30	100

Таблица 5.

Распределение пациентов по клиническим и нозологическим формам в контрольной группе

Диагноз	Мужчины	Женщины	ВСЕГО	
			n	%
ХГСО (мезотимпанит)	9	11	20	66,8
ХГСО (эпитимпанит)	3	4	7	23,3
ХГСО, состояние после РО	0	2	2	6,6
АСО, состояние после тимпаноластики	1	0	1	3,3
ВСЕГО	13	17	30	100

Из анамнеза пациентов с диагнозом АСО известно, что больные страдали односторонним ХГСО (мезотимпанитом) в течение 3-35 лет, по поводу чего 8 мес – 1 год назад была произведена тимпаноластика. В послеоперационном периоде обострения ХГСО прекратились, но улучшение слуха не наступило.

Статистический анализ результатов исследования проводился по t-критерию Стьюдента. Для расчётов использовалось приложение EXCEL ОС WINDOWS XP, уровень значимости $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Так как использование геля Na-КМЦ в среднем ухе предполагалось впервые, то, с учетом функциональных особенностей новой области применения, первым этапом было проведено исследование возможной ототоксичности препарата методом регистрации КСВП и электронной микроскопии спирального органа у морских свинок, а затем – определение противовоспалительной эффективности геля в буллах животных при помощи световой микроскопии.

Результаты регистрации порогов КСВП до и после введения в буллы животных 4% геля Na-КМЦ, 0.9% NaCl, гентамицина представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Результаты регистрации порогов КСВП до и после введения препаратов

Группа животных		Порог слышимости			
		Контроль	Через 1 нед	Через 3 нед	Через 6 нед
I группа (Гель Na-КМЦ - 15 особей)	Порог	30±5 дБ	30±5 дБ	30±5 дБ	30±5 дБ
	ЛП IV	7,51±0,12	7,62±0,15	7,54±0,13	7,58±0,12
II группа (0,9% NaCl-5 особей)	Порог	30±5 дБ	30±5 дБ	30±5 дБ	30±5 дБ
	ЛП IV	7,52±0,10	7,66±0,12	7,56±0,11	7,58±0,12
III группа (Гентамицин - 7 особей)	Порог	30±5 дБ	40±5 дБ	> 90 дБ	> 90 дБ
	ЛП IV	7,48±0,11	7,78±0,21	-	-

В I (основной) группе обследованных животных при местном применении 4% геля Na-КМЦ пороги слуха по данным регистрации КСВП находились в пределах контрольной нормы 30±5 дБ с обеих сторон и достоверного изменения порогов восприятия звука через 1, 3 и 6 недель не отмечалось, что исключает ототоксическое действие геля Na-КМЦ на рецепторный аппарат внутреннего уха.

Во II второй группе животных, которым при тимпанопункции в буллы вводился 0,9% раствор NaCl, по данным регистрации КСВП через 1, 3 и 6 недель после введения, пороги слуха также находились в пределах контрольной нормы 30±5 дБ с обеих сторон, что исключало искажение результатов исследования при проводимых манипуляциях с введением гентамицина и геля Na-КМЦ.

В третьей группе при регистрации КСВП через неделю после введения гентамицина выявлено незначительное достоверное снижение слуха на 10 дБ у всех животных с обеих сторон (порог обнаружения 4-й волны 40±5 дБ). При последующих исследованиях у всех особей через 3 и 6 недель КСВП не

регистрировались даже при максимальной интенсивности стимулов в 90 дБ с обеих сторон.

Таким образом, проведенное электрофизиологическое исследование возможной ототоксичности геля Na-КМЦ не выявило снижения слуховой функции у животных I группы (основной), получавших гель Na-КМЦ в отличие от животных III группы (гентамицин), у которых через 3 и 6 недель отмечено тотальное снижение слуха.

После завершения электрофизиологического исследования животные I и III групп выводились из эксперимента для электронно-микроскопического исследования их улиток. С целью контроля результатов электронно-микроскопического исследования были выделены и исследованы улитки у 5 интактных морских свинок.

Электронно-микроскопический анализ всех отделов улиток (базального, среднего, апикального) в I группе на ультраструктурном уровне не выявил каких-либо отклонений от нормы. В спиральном органе на всем протяжении улиток присутствовали все рецепторные клетки. Их ультраструктура не отличалась от таковой в норме. У внутренних и наружных волосковых клеток наблюдалась целостность всех цитоплазматических органоидов. Клетки на момент фиксации находились в активном физиологическом состоянии, о чем свидетельствует распределение органоидов в цитоплазме и их взаимное расположение.

Электронная микроскопия улиток в III группе выявила изменения на всем протяжении спирального органа, степень выраженности которых убывает по направлению от базального к апикальному завитку. В базальном отделе улиток применение гентамицина вызвало значительные ультраструктурные изменения внутренних волосковых клеток, полную деструкцию наружных волосковых клеток и их замещение эпителиальными клетками. Причем это замещение происходит в два этапа. Первоначально место разрушенных наружных волосковых клеток занимают, «смыкаясь», близлежащие опорные клетки. Затем они тоже подвергаются деструкции и

замещаются кубическими эпителиальными клетками, располагающимися в один или два ряда на базилярной мембране. В среднем и апикальном отделах присутствовали все рецепторные клетки, однако их ультраструктура отличалась от таковой в норме.

Наиболее уязвимыми к негативному воздействию ототоксического антибиотика из рецепторных клеток оказались наружные волосковые клетки, а из органоидов – митохондрии, повреждения которых обнаруживались даже во внутренних волосковых клетках апикального отдела улитки, где все остальные органоиды выглядели в пределах нормы.

Данные световой микроскопии слизистой оболочки булл в I (с применением геля) и II (без применения геля) группе (вторая часть эксперимента) через 14 дней после хирургической травмы сравнивались между собой. Слизистая оболочка булл в I и II группе через 120 дней после хирургической травмы сравнивалась как между собой, так и со слизистой оболочкой интактных булл III группы.

Оценку выраженности рубцово-спаечных процессов проводили по разработанной нами методике, которая заключалась в следующем. Так как формирование фиброзных сращений через 14 дней после хирургической травмы было представлено организацией фибринозного экссудата на фоне пролиферации фибробластов, лимфоцитарной инфильтрации и отека, то оценку выраженности рубцово-спаечных процессов в данном случае проводили по степени выраженности всех вышеперечисленных микроскопических изменений. Степень выраженности условно представлена тремя категориями: «отсутствие», «слабая» и «выраженная».

Через 120 дней после оперативного вмешательства фиброзные сращения были полностью оформлены, поэтому в этом случае оценку выраженности рубцово-спаечных процессов проводили непосредственно по степени выраженности самой фиброзной ткани в I и II группе. По той же причине представлялось возможным сравнить выраженность фиброзной рубцовой ткани в I и II группе через 120 дней после хирургической травмы с

нормальной соединительно-тканной пластиной слизистой оболочки (фиброзной тканью) интактных булл III группы, служившей контролем. Степень выраженности фиброзной ткани также условно представлена тремя вышеуказанными категориями.

Отек и фибринозная экссудация оценивались как – «отсутствие», если при микроскопии вообще не определялись. Если же они занимали менее половины поля зрения при сильном увеличении (объектив x 40, окуляр x 10), то оценивались как – «слабая». Эти изменения относились к категории – «выраженная», когда занимали более половины поля зрения при том же увеличении.

Лимфоцитарная инфильтрация и пролиферация фибробластов оценивались как – «отсутствие», если при сильном увеличении (объектив x 40, окуляр x 10) в поле зрения определялось менее 10 клеток. Если при том же увеличении в поле зрения выявлялось от 10 до 50 клеточных элементов – «слабая», а более 50 клеточных элементов оценивалось как – «выраженная».

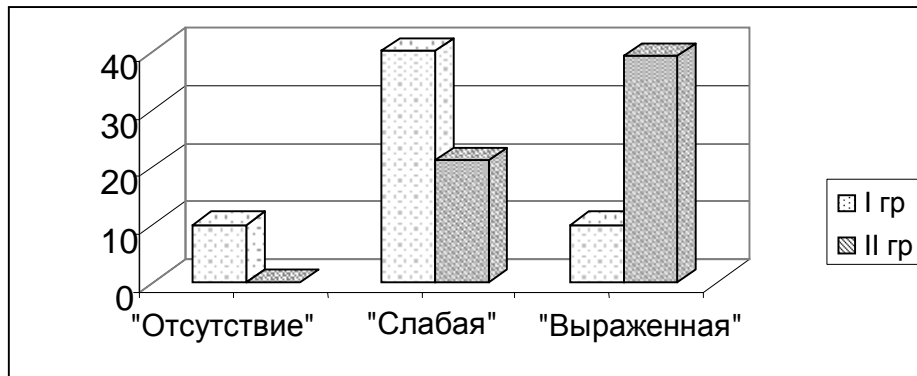
Фиброзная ткань оценивалась как – «отсутствие» при наличии тонких, ровных и нитевидных волокон соединительной ткани, которые располагались параллельно друг другу и поверхности слизистой оболочки и были равномерно окрашены эозином и пикрофуксином. В категории – «слабая» наличие фиброзной ткани представлено утолщенными в 2–3 раза соединительнотканными волокнами с малочисленными неравномерными утолщениями. Фиброзная ткань, относящаяся к категории – «выраженная», определялась как резко утолщенные (в 4 – 10 раз) волокна соединительной ткани, сливающиеся между собой, располагающиеся в разных направлениях и неравномерно окрашенные эозином и пикрофуксином.

На 14-ые сутки после хирургической травмы выявлено достоверное преобладание «слабых» микроскопических изменений в I группе (с введением геля) по сравнению со II группой (без введения геля) ($P < 0,05$) и соответственно, достоверное преобладание «выраженных»

микроскопических изменений во II группе по сравнению с I группой ($P < 0,05$) (диаграмма 1).

Диаграмма 1.

Степень выраженности микроскопических изменений в I и II группе через 14 дней после хирургической травмы

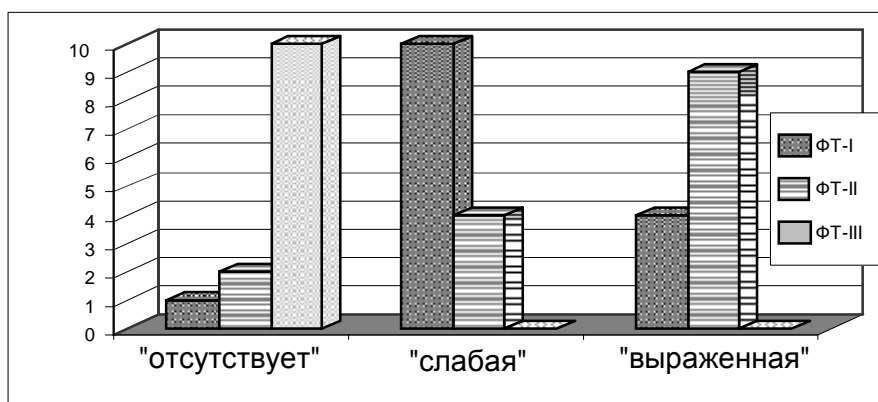


Следует особо отметить, что в I группе (с введением геля) через 14 дней после хирургической травмы, у всех животных (15 особей), гель На-КМЦ в буллах отсутствовал, как при визуальном осмотре во время забора слизистой, так и при световой микроскопии.

Через 120 дней после хирургической травмы «выраженная» фиброзная ткань преобладала во II группе (60% случаев), тогда как в I группе (с введением геля) в основном присутствовала фиброзная ткань «слабой» степени выраженности (66,7% случаев), а в III группе (интактная) у всех животных (100% случаев) встречается «отсутствие» фиброзной ткани (диаграмма 2).

Диаграмма 2.

Степень выраженности фиброзной ткани через 120 дней после хирургической травмы (I и II группа) и интактных булл (III группа).



Полученные результаты экспериментальной работы послужили поводом к началу клинической части нашей работы, в которой пациентам с диагнозами АСО и ХГСО (60 человек) проводилась тимпаноластика с использованием аутофасциального лоскута. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек в каждой (основная и контрольная), где у пациентов основной группы на завершающем этапе операции перед укладкой аутотрансплантата барабанная полость полностью заполнялась гелем Na-КМЦ. В контрольной группе гель не применялся.

Результаты хирургического лечения оценивались через 6 мес – 1 год после операции по двум критериям: клинико-морфологическому (табл.7) и функциональному результату оперативного вмешательства.

Таблица 7.

Клинико – морфологический результат хирургического лечения через 6мес. – 1 год

Группы	Удовлетворительный клинико-морфологический результат		Неудовлетворительный клинико – морфологический результат					
			Перфорация		Латерализация		Адгезивный процесс	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Основная n =30 (100%)	26	86,7	2	6,7	2	6,7	-	-
Контрольная n =30 (100%)	25	83,3	1	3,3	2	6,7	2	6,7

Удовлетворительный клинико-морфологический результат (хорошо сформированная, подвижная неотимпанальная мембрана с достаточной пневматизацией барабанной полости) отмечен у 26 пациентов (86,7%) основной группы, где применялся гель Na-КМЦ и у 25 пациентов (83,3%) контрольной группы.

При наличии латерализации неотимпанальной мембраны, ее перфорации или адгезивного процесса в барабанной полости, клинико-морфологический результат операции считался неудовлетворительным.

При отомикроскопии в каждой группе выявлено по 2 пациента (6,7%) с латерализацией неотимпанальной мембраны. Неудовлетворительный результат, связанный с адгезивным процессом обнаружен только у 2 пациентов (6,7%) контрольной группы, где вновь сформированная барабанная перепонка была утолщена, втянута и неподвижна. В данном случае адгезивный процесс развился у одного пациента с изначальным диагнозом АСО, а у другого с диагнозом ХГСО (эпитимпанит), где тимпанопластике (III тип) предшествовала saniрующая операция. У 2 пациентов (6,7%) основной и у 1 пациента (3,3%) контрольной группы после операции развилась реперфорация неотимпанальной мембраны.

Для оценки функционального результата хирургического лечения проводилось изучение показателей и динамики слуховой функции в основной и контрольной группах через 6 месяцев – 1 год после операции. С этой целью оценивались пороги воздушного и костного звукопроведения, костно-воздушный интервал (КВИ) в зоне речевых частот, пороги восприятия ультразвука и речи, 50% и 100% разборчивость речи в обеих группах (табл. 8).

Таблица 8.

Показатели аудиологического обследования пациентов через бмес.-1год после операции в основной и контрольной группах.

	До операции (n=30)	Через бмес-1год (n=30)	P	До операции (n=30)	Через бмес-1год (n=30)	P
Показатели аудиологического обследования	Основная группа			Контрольная группа		
Порог звукопроводения по кости, дБ	15,8±3,5	15,1±3,3	>0,05	15,2±3,5	14,7±3,3	>0,05
Порог звукопроводения по воздуху, дБ	48,7±5,4	25,3±5,5	<0,05	45,1±5,1	27,2±5,9	<0,05
КВИ, дБ	32,9±3,6	10,2±2,8	<0,05	29,9±3,9	12,5±3,2	<0,05
Порог ультразвука, В	1,5±0,3	1,5±0,3	>0,05	1,3±0,2	1,3±0,2	>0,05
Порог речи, дБ	43,9±1,7	23,2±1,3	<0,05	42,5±1,8	25,8±1,3	<0,05
50% разборчивость речи, дБ	54,2±1,5	37,1±1,8	<0,05	53,3±1,3	37,7±1,4	<0,05
100% разборчивость речи, дБ	70,4±1,9	48,2±1,4	<0,05	68,5±1,4	48,3±1,5	<0,05

P- уровень значимости различий по (t) критерию Стьюдента до и через бмес –1год после операции в каждой группе.

Статистический анализ результатов аудиологического исследования пациентов в обеих группах показал, что пороги костного звукопроводения в основной и контрольной группе через бмес-1год после хирургического лечения почти не изменились ($P>0,05$).

Порог звукопроводения по воздуху и КВИ в обеих группах через бмес.-1год после операции существенно понизился ($P<0,05$).

Пороги восприятия ультразвука в обеих группах по сравнению с дооперационным уровнем не изменились ($P>0,05$).

Все показатели речевой аудиометрии (порог речи, 50% и 100% разборчивость речи) через 6мес-1год после операции в обеих группах существенно изменились в сторону улучшения ($P<0,05$).

Неизменность порогов костного звукопроведения и восприятия ультразвука, а также положительная динамика при надпороговых тестах подтверждают заключение экспериментального исследования, согласно которому 4% гель Na-КМЦ не является токсичным для внутреннего уха.

Распределение пациентов по динамике слуха после операции в сравнении с дооперационным уровнем представлено в таблице 9.

Таблица 9.

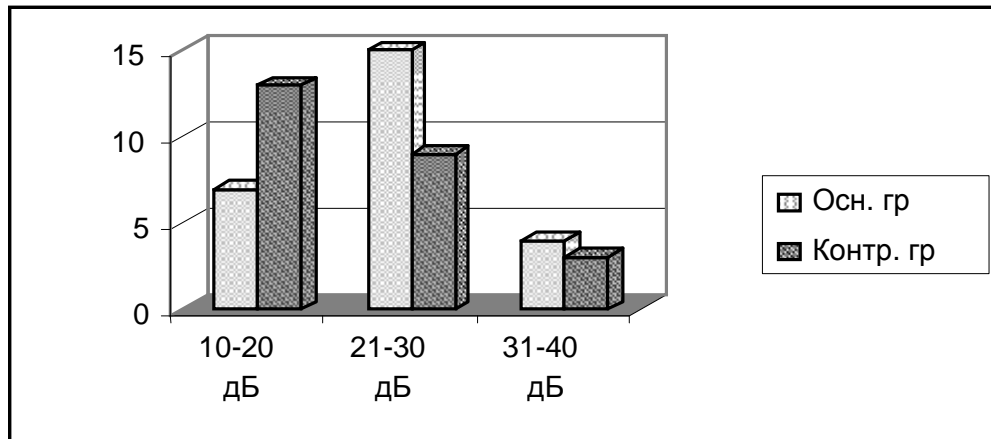
Динамика слуховой функции у пациентов через 6мес-1год после операции по сравнению с дооперационным уровнем.

Динамика слуха	Количество пациентов							
	Основная группа				Контрольная группа			
	n		%		n		%	
Улучшение на 10-20 дБ	7	26	23,4	86,7	13	25	43,3	83,3
Улучшение на 21-30 дБ	15		50		9		30	
Улучшение на 31-40 дБ	4		13,3		3		10	
Без перемен	4		13,3		5		16,7	
ВСЕГО	30		100		30		100	

Улучшение слуха через 6мес-1год после операции в основной группе отмечено у 26 пациентов (86,7%), а в контрольной группе у 25 пациентов (83,3%). Следует обратить внимание на то, что в большинстве случаев основной группы - 15 пациентов (50%) слух улучшился на 21-30 дБ, тогда как в большинстве случаев контрольной группы – 13 пациентов (43,3%) слух улучшился на 10-20 дБ (диаграмма 3).

Диаграмма 3.

Уровень улучшения слуха у пациентов с положительной динамикой слуховой функции через бмес-1год после тимпаноластики в основной и контрольной группе.



Результаты тимпанометрии у большинства лиц основной (57,1%) и контрольной (62,1%) групп через бмес-1год после тимпаноластики выявили тимпанограмму типа В. Этот факт, по-видимому, говорит о том, что неотимпанальная мембрана в такие сроки еще не успевает приобрести податливость нормальной барабанной перепонки.

Таким образом, при сравнении результатов тимпаноластики с использованием геля Na-КМЦ (основная группа) с данными тимпаноластики без применения геля (контрольная группа) через бмес-1год после операции статистически достоверных различий нет. Однако заслуживает внимания тот факт, что при применении геля в большинстве случаев основной группы – у 15 пациентов (50%) слуховая функция улучшилась на 21-30 дБ, тогда как в большинстве случаев контрольной группы – у 13 пациентов (43,3%) слуховая функция улучшилась на 10-20 дБ. Причиной этого, по нашему мнению, является отсутствие или наличие менее выраженных локальных рубцово-спаечных процессов в различных отделах барабанной полости, снижающих подвижность звукопроводящей системы, у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, где гель Na-КМЦ не применялся.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное электрофизиологическое исследование слуха и электронно-микроскопическое исследование спирального органа в эксперименте на животных доказало, что 4% гель Na–КМЦ не оказывает ототоксического действия.
2. Экспериментальное исследование выявило, что интраоперационное введение геля Na–КМЦ в буллу морской свинки после хирургической травмы ее слизистой оболочки существенно уменьшает степень выраженности травматических последствий (отека, фибринозной экссудации, пролиферации фибробластов и лимфоцитарной инфильтрации) на ранних сроках, а в отдаленном периоде способствует уменьшению выраженности фиброза слизистой оболочки.
3. При экспериментальном исследовании установлено, что полное отсутствие геля Na–КМЦ в буллах отмечается через 14 дней после его введения.
4. Неизменность порогов костного звукопроведения и восприятия ультразвука, а также положительная динамика при надпороговых тестах у пациентов через 6мес-1год после тимпаноластики с применением геля в сравнении с дооперационным уровнем подтверждает отсутствие ототоксического действия препарата.
5. Гель Na–КМЦ является эффективным средством интраоперационной профилактики рубцово-спаечных процессов в барабанной полости при тимпаноластике. При его применении улучшение слуха через 6мес–1год после хирургического лечения отмечено у 86,7% пациентов, при этом в большинстве случаев слух улучшился на 21-30 дБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При слухоулучшающих операциях рекомендуется максимально щадящее отношение к слизистой оболочке барабанной полости, нарушение целостности эпителия которой может явиться своеобразным пусковым фактором в развитии рубцово-спаечных процессов.
2. При оперативных вмешательствах на среднем ухе особое внимание следует уделять тщательному гемостазу и эвакуации крови, так как в процессе свертывания крови образуется фибрин, который является основой для соединительно-тканых сращений.
3. Для профилактики послеоперационных рубцово-спаечных процессов в среднем ухе рекомендуется применение 4% геля Na-КМЦ путем заполнения барабанной полости на завершающих этапах тимпаноластики.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Экспериментальное исследование геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при местном применении в среднем ухе: электронно-микроскопическое исследование ототоксичности / Е.В. Ильинская, К.Д. Юсифов, В.Е. Кузовков и др. // Росс. оторинолар.- 2007.- №3.-С. 60-65.
2. Экспериментальное исследование эффективности геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для профилактики рубцово-спаечных процессов в среднем ухе / Ю.К. Янов, К.Д. Юсифов, В.Е. Кузовков и др. // Росс. оторинолар.- 2007.-№3.-С. 93-98.
3. Электрофизиологическое исследование ототоксичности противоспаечного геля Мезогель / Д.А. Вербицкий, В.А. Макарьин, К.Д. Юсифов и др. // X Всеросс. мед.-биол. конф. молодых исследователей «Человек и его здоровье»: Сб. тез. «Фундаментальная наука и клиническая медицина».- СПб.: СПбГУ, 2007.-С. 70-71.
4. Юсифов К.Д. Экспериментальное исследование геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при местном применении в среднем ухе: электрофизиологическое исследование ототоксичности / К.Д. Юсифов, В.А. Макарьин // Росс. оторинолар.- 2007.-№1.-С. 186-189.