

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ім. проф.  
О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**Ісмагілов Ельдар Рафаїлович**

УДК 616.211:612.324.1-089

**Підвищення ефективності ендоназального  
хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю  
14.01.19. – оториноларингологія**

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук.

Київ-2020

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України

**Науковий керівник:** докторка медичних наук,  
**Заболотна Діана Дмитрівна,**  
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», завідувачка відділу ринології та алергології з групою рентгенології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Кіщук Василь Васильович,**  
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри оториноларингології

докторка медичних наук,  
професорка  
**Дєєва Юлія Валеріївна,**  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувачка кафедри оториноларингології

Захист відбудеться « 11 » березня 2021 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 і на сайті Інституту <http://www.iol.com.ua/>.

Автореферат розісланий « \_\_\_\_\_ » лютого 2021 р.

Учений секретар спеціалізованої  
вченої ради, доктор медичних наук

В. І. Луценко

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

### **Актуальність теми**

За літературними даними, назальна лікворея (НЛ) відрізняється складністю етіології, представляє суттєві труднощі для лікування та є актуальною проблемою як для оториноларингологів, так і для нейрохірургів (Ziade G. et al., 2016).

Ендоскопічна хірургія основи черепа на сьогодні активно використовується при лікуванні назальної ліквореї і пухлин, які розташовані в ділянці передньої та середньої черепних ямок. При хірургії аденом гіпофіза – ендоскопічний ендоназальний доступ з ендоскопічним видаленням пухлини є золотим стандартом (Wormald PJ et al., 2012). Використання ендоскопічної техніки дозволяє оглянути та провести маніпуляцію у будь-якій ділянці порожнини носа та навколоносових пазухах. Також можливо виконувати маніпуляції в порожнині черепа під контролем ендоскопа, що є менш травматичним в порівнянні з транскраніальним доступом.

Сьогодні оптимальним видом трансплантатів, які використовуються для пластики лікворної фістули, є аутогканини: клапті слизової оболонки з порожнини носа на живлячій судинній ніжці, фрагмент широкої фасції стегна, аутожирова тканина. Однак й досі не існує єдиного алгоритму вибору лікувальної тактики і показань для використання при пластиці лікворної фістули визначеного виду трансплантату. Невирішеним питанням є те, що методи пластики лікворної фістули, які на сьогодні використовуються, не можуть гарантувати стовідсоткове герметичне закриття лікворної фістули. Кількість рецидивів назальної ліквореї після її хірургічного лікування становить від 15 до 25% (Stevens S.M., 2017).

Використання місцевих аутогканин при пластиці лікворної фістули може призвести до порушення архітектоніки порожнини носа, утруднення носового дихання, додаткової хірургічної травми, також існує ризик виникнення запальних ускладнень. При цьому іноді отримання місцевих тканин може бути обмеженим у зв'язку особливостями будови порожнини носа, попереднім хірургічним втручанням (Münker T., 2018). Подолати ці наслідки сьогодні можливо завдяки розвитку досліджень і розробок нових синтетичних матеріалів для реконструкції кісткових дефектів: біокераміка, гідроксиапатит, трикальційфосфат, біоактивне скло (Дубок В.А. та ін., 2014; Кіщук В.В, 2012). Враховуючи, що трансплантати на основі біокераміки у комбінації з аутотрансплантатами (аутокісткою) призводять до більш надійного закриття кісткового дефекту (за рахунок розвитку кісткової тканини), це може знизити ризик рецидиву ліквореї. Таким матеріалом може бути гідроксиапатит кальцію у гелієвій формі, котрий має виражені остеоіндуктивні властивості.

Усе попередньо зазначене обумовлює необхідність поглибленого вивчення проблеми назальної ліквореї та покращення ефективності лікування хворих з дефектами в ділянці передньої та середньої черепних ямок, які супроводжуються назальною ліквореєю.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» «Вивчення

репаративних процесів в кістковій та хрящовій тканинах при застосуванні нових композицій наноструктурованих матеріалів для імплантації при пластичних операціях в отоларингології в експерименті» (№ державної реєстрації 0115U002826) та «Вивчити особливості репаративного osteo- та хондрогенезу при застосуванні біосумісних композицій з використанням тривимірних каркасів для імплантації при пластичних операціях в отоларингології» (№ державної реєстрації 0118U000196).

Також робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» - «Дослідити ефективність методів пластики післяопераційних дефектів dna передньої та середньої черепної ямки та визначити оптимальні варіанти пластики у хворих із доброякісними та злоякісними пухлинами передньої та середньої черепних ямок» (№ державної реєстрації 0116U007021).

### **Мета роботи**

Підвищення ефективності лікування пацієнтів з дефектами основи черепа, які супроводжуються назальною ліквореєю, шляхом удосконалення методики пластики кісткового дефекту при використанні ендоскопічного ендоназального доступу.

### **Завдання дослідження**

1. Вивчити фактори ризику виникнення назальної ліквореї та причини виникнення ускладнень у пацієнтів з назальною ліквореєю.
2. Провести порівняльну оцінку різних радіологічних методів визначення локалізації лікворної фістули у пацієнтів з назальною ліквореєю.
3. Розробити методики пластики лікворної фістули при використанні ендоскопічного ендоназального доступу шляхом підбору оптимальних видів трансплантатів в залежності від розмірів кісткового дефекту.
4. Провести оцінку ефективності розроблених методик пластики лікворної фістули щодо рецидиву назальної ліквореї в порівнянні з загальноприйнятими методиками при використанні ендоскопічного ендоназального доступу.
5. Провести порівняльну оцінку стану слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів з назальною ліквореєю в залежності від виконаної методики пластики лікворної фістули в різні терміни після хірургічного втручання.
6. Провести порівняльну оцінку стану нюхової функції у пацієнтів з назальною ліквореєю в залежності від виконаної методики пластики лікворної фістули в різні терміни після хірургічного втручання.
7. В експерименті на тваринах розробити методику пластики дефекту черепа, який супроводжується ліквореєю, з використанням гідроксиапатиту кальція у формі геля.
8. Провести порівняльну оцінку ефективності використання гідроксиапатиту кальція при реконструкції дефектів черепа в експериментальному дослідженні на тваринах.

**Об'єкт дослідження:** назальна лікворея

**Предмет дослідження:** рецидив ліквореї, стан слизової оболонки порожнини носа, стан нюхової функції.

**Методи дослідження:** клінічні, клініко-інструментальні, радіологічні, морфологічні, статистичні методи дослідження.

#### **Наукова новизна отриманих даних**

Результати дисертаційної роботи доповнюють дані, щодо перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів після хірургічного втручання з приводу назальної ліквореї. Науково обґрунтована необхідність розробки нового метода пластики дефекту основи черепа при назальній ліквореї. Вперше запропонована методика пластики лікворної фістули з розмірами кісткового дефекту менше 0,6 см з використанням аутожирової тканини в два шари, яка дозволяє у 4 рази знизити ризик рецидиву ліквореї. Застосування запропонованого метода пластики лікворної фістули суттєво покращує функціональні результати у порівнянні з традиційним методом. Запропонована нами методика пластики лікворної фістули з розмірами кісткового дефекту менше 0,6 см дозволяє зберегти всі внутрішньоносові структури і архітектоніку порожнини носа, тим самим достовірно знизити кількість пацієнтів з наявністю порушення нюху, транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа в порівнянні з методикою використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа ( $p < 0,05$ ). Вперше запропонована методика використання аутокістки з фрагментом широкої фасції стегна при розмірі дефекту основи черепа більше 0,6 см. Розроблено спосіб пластики дефектів основи черепа розмірами більше 0,6 см. При дефекті основи черепа більше 0,6 см доведено більш ефективне використання аутокістки з фрагментом широкої фасції стегна, що достовірно знижує ризик виникнення рецидиву ліквореї у порівнянні з пластикою без аутокістки.

При розмірах кісткового дефекту більше 0,6 см виявлено, що використання додатково фрагменту кістки для пластики фістули достовірно знижують ризик розвитку рецидиву ліквореї у післяопераційному періоді ( $p < 0,05$ ). Використання запропонованої нами методики пластики лікворної фістули при розмірах кісткового дефекту більше 0,6 см, достовірно не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа, функцію нюху, і стану носового дихання в порівнянні з загальноприйнятими методиками пластики.

В експерименті на лабораторних тваринах:

- досліджено особливості біологічної дії ГАП гелю при застосуванні його разом з аутофасцією та аутокісткою при закритті дефекту кісток склепіння черепа для лікування та профілактики ліквореї;

- виявлено залежність відновлення кісткової тканини та розвитку фіброзної тканини в зоні дефекту від щільності прилягання введеного імплантату до країв кісткового дефекту. Цей процес супроводжується відновленням кісткової тканини в умовах щільних контактів материнської кістки з імплантованим матеріалом і превалювання фіброзної тканини при їх порушенні;

- показано переваги використання при реконструкції дефектів в кістках черепа аутофрагментів фасції та кістки разом з ГАП гелем після використання модифікаторів, що забезпечує структурно підтримуючу, трофічну та стимулюючу

функції, значно покращує мікрооточення аутотрансплантатів фасції та кістки, сприяє підвищенню щільності та міцності закриття дефекту, прискоренню процесів регенерації кісткової тканини та в кінцевому результаті – профілактиці та лікуванню ліквореї.

### **Практичне значення отриманих результатів:**

При виконанні пластики лікворної фістули з розмірами кісткового дефекта менше 0,6 см методика використання аутожирової тканини та фіксацією її у два шари у порожнині носа, дозволяє без додаткової дисекції твердої мозкової оболонки від кісток основи черепа провести її більш герметично та надійно, в порівнянні з методикою використання клаптів слизової оболонки порожнини носа на судинній ніжці. Отриманий патент на спосіб пластики основи черепа з використанням аутожирової тканини (патент № 132428 від 25.02.2019). Ця методика дозволяє у 4 рази знизити ризик рецидиву ліквореї. Використання аутожирової тканини при пластиці лікворної фістули дозволяє не зачіпати внутрішньоносові структури для використання їх у якості трансплантату, та не змінювати архітектуру порожнини носа. При реконструкції дефектів основи черепа з розмірами дефекту більше 0,6 см використання фрагменту аутокістки достовірно зменшує ризик розвитку рецидиву ліквореї. Отримано патент на корисну модель (№ 132428 від 25.02.2019).

Проведено експериментальні дослідження, які свідчать про ефективність та перспективність застосування ГАП гелю після модифікації хітозаном (після розчинення в яблучній кислоті), колагеном, хондроїтином з додаванням бета-гліцерофосфату та ербісолу. Такі дослідження є доклінічними та можуть слугувати обґрунтуванням для організації клінічних випробовувань нового методу пластики дефектів кісток черепа для профілактики та лікування НЛ.

**Особистий внесок** здобувача полягає у розробці методологічної основи роботи, формулюванні мети та задач досліджень, у аналізі та узагальнюванні спеціальної вітчизняної та закордонної літератури. Автор брав безпосередню участь в клінічному обстеженні хворих, інструментальних дослідженнях та хірургічному лікуванні. При проведенні експериментальних робіт автор самостійно оперував тварин, брав участь в морфологічному дослідженні препаратів (експериментальна частина роботи виконувалась на базі лабораторії біофізики ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»). Самостійно провів аналіз даних, їх статистичну обробку, наукову інтерпретацію отриманого фактичного матеріалу, розробив основні положення роботи та висновки.

### **Впровадження в практику**

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальнодіагностичну роботу відділу запальних захворювань ЛОР-органів ДУ «Інститут оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» та ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були викладені на щорічних оториноларингологічних конференціях (м. Львів, 2015 р.;

м. Одеса 2016, м. Запоріжжя 2017, м. Київ 2017, м. Одеса 2018); спільній конференції нейрохірургів і оториноларингологів «Актуальні проблеми нейрохірургії та оториноларингології» (5 жовтня 2016 р., м. Київ). Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інституту оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

**Публікації:** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт. 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах МОН України, 1 в іноземному виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз; 5 тез з'їздів, конгресів та конференцій, 3 патенти України на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертацію викладено українською мовою на 168 сторінках машинописного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку з 189 використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 52 таблицями і 26 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріали, представлені в роботі, були отримані при обстеженні та лікуванні 90 хворих із назальною ліквореєю, які лікувалися на базі відділу запальних захворювань ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» та ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Комплекс обстежень включав в себе збір скарг, анамнезу захворювання, визначення індексу маси тіла, об'єктивне оториноларингологічне обстеження, ендоскопічне дослідження порожнини носа, ольфактометрію, дослідження транспортної активності миготливого епітелію слизової оболонки порожнини носа, стан носового дихання. Проведення комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії. Лабораторна діагностика включала в себе: кількісне дослідження вмісту глюкози у рідині, яка витікає з порожнини носа, загальноклінічні аналізи крові, сечі.

Критерії включення в дослідження: пацієнти обох статей, особи віком більше 18 років, пацієнти, у яких назальну лікворею підтверджено лабораторними та радіологічними методами діагностики. Критерії виключення з дослідження: наявність психічних порушень, важка соматична патологія в стадії декомпенсації.

Після проведення комплексного обстеження, 90 пацієнтів були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи (46 осіб) були включені пацієнти, у яких розміри кісткового дефекту за даними радіологічних методів діагностики не перевищували 0,6 см; до 2-ї групи увійшло 44 пацієнта з розмірами кісткового дефекту за даними радіологічних методів діагностики більше 0,6 см.

Пацієнти, що увійшли до 1-ї групи, були розподілені на 2 підгрупи в залежності від використаної нами методики пластики. Підгрупу 1А склали 20 пацієнтів, яким було виконано пластику аутожировою тканиною за

запропонованою нами методикою (патент № 132428 від 25.02.2019). До підгрупи 1Б було включено 26 пацієнтів, яким пластика дефекту основи черепа виконувалась за загальноприйнятою методикою «overlay» з використанням клаптя слизової оболонки з порожнини носа на живильній судинній ніжці. Пацієнти, що увійшли до 2-ї групи, були розподілені на 2 підгрупи в залежності від використаної нами методики пластики. До підгрупи 2А (група порівняння) увійшов 21 пацієнт, яким пластику лікворної фістули було виконано з використанням фрагменту широкої фасції стегна і подальшим додатковим закриттям з боку порожнини носа назо-септальним клаптем.

До підгрупи 2Б (група дослідження) увійшло 23 пацієнта, яким пластику лікворної фістули було виконано за запропонованою нами методикою (патент № 7795 від 20.01.2020) фрагментом аутокістки і назо-септальним клаптем з використанням фрагменту широкої фасції стегна.

Результати проведеного хірургічного лікування (закриття лікворної фістули) оцінювались через 1; 3 і 6 міс. після операції. Критерії оцінки включали в себе: рецидив ліквореї, оцінка стану слизової оболонки порожнини носа за шкалою, стану функції миготливого епітелію, оцінку нюхової функції.

Експериментальні дослідження проведено на 56 статевозрілих нелінійних щурах обох статей віком 3-6 місяців, масою 190-275 г, розведення віварію ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Тварин утримували у віварії в стандартних клітках та забезпечували необхідний харчовий раціон. Всі експериментальні роботи проводились з дотриманням заходів забезпечення бережливого та гуманного поводження з тваринами у відповідності до установ Конвенції Ради Європи про положення біомедицини та відповідних Законів України, а також за узгодженням з комітетом медичної етики ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

Тваринам виконувалось хірургічне втручання шляхом випилювання бором дефекту в склепінні черепа, та травматизацією твердої мозкової оболонки (ТМО) для моделювання ліквореї.

В експериментальному дослідженні в залежності від типу хірургічного втручання лабораторні тварини були розподілені на 3 групи. В кожній групі було виконано 3 серії досліджень:

- в I-й групі (18 тварин) для імплантації в дефект склепіння черепа щурів використовували аутофрагменти широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки з додаванням ГАП (гідроксиапатит кальцію) гелю;

-в II-й групі (20 тварин) додатково до використання аутофрагментів широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки вводили ГАП гель після додавання 1% хітозана в 1% яблучній кислоті, гелофузину, хондроїтинсульфату, бета-гліцерофосфатом та ербісолу;

-в III групі (контроль, 18 щурів), вводились аутофрагменти фасції та кістки без додавання інших матеріалів.

Тварин виводили з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом через 2 тижні; 1,5 та 3 місяці після хірургічного втручання.



Зразки матеріалу (кістки склепіння черепа) підлягали гістологічній обробці з проведенням декальцинації, отримання парафінових зрізів, забарвленням гематоксиліном та еозином для оцінки гістологічної характеристики тканин.

### Результати досліджень та їх обговорення

Згідно з даними нашого дослідження виявлено, що назальна лікворея зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків. Переважна кількість пацієнтів 75,55% були у віці від 40 до 60 років.

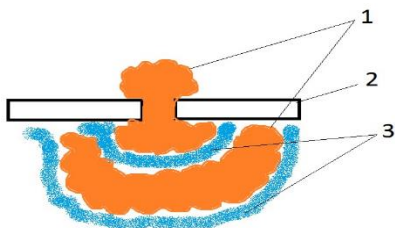
Була проаналізована залежність частоти виникнення менінгіту/менінгоенцефаліту від тривалості ліквореї. При статистичній обробці результатів з використанням, точного тесту Фішера,  $p < 0.0001$  (Fisher's exact test), що говорить про наявність зв'язку між тривалістю ліквореї і менінгіту в анамнезі.

У 78 (86,66%) пацієнтів – індекс маси тіла (ІМТ) був понад  $25 \text{ кг/м}^2$ . У 35 (38,88%) пацієнтів зустрічалася надлишкова маса тіла 35 (38,88%) і ожиріння I ступеня 35 (38,88%). Тільки в 11,11% випадків ІМТ відповідав нормі. Отже, надлишкова маса тіла є одним із факторів ризику виникнення назальної ліквореї.

У нашому дослідженні локалізація фістули при використанні мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) була визначена в 30 (53,57%) з 56 випадків. При проведенні магнітно-резонансної цистернографії (МРЦГ) - неінвазивної методики, локалізація фістули була встановлена у всіх випадках (20 з 20). Таким чином, при лабораторно поставленому діагнозі назальної ліквореї для виявлення фістулопатії, МРЦГ є оптимальним діагностичним методом підтвердження або уточнення топіки разом з проведенням МСКТ.

Для закриття дефектів основи черепа менше 0,6 см нами була розроблена методика пластики основи черепа з використанням аутожирової тканини (патент № 132428 від 25.02.2019), яка полягала в наступному. Фрагмент аутожирової тканини підбирався відповідно до розмірів дефекту індивідуально в кожному випадку і вводився таким чином, що одна частина його розташовувалася інтракраніально, а інша - в порожнині носа. Жирова тканина відбиралася з рівними жировими часточками, що забезпечувало більшу зручність в роботі з таким трансплантатом.

Трансплантат розташовувався в зоні дефекту за типом "пісочного годинника" (рис. 1). На трансплантат наносився шар гідрогелевого клею Dura Seal (виробник Integra life science corporation) для герметизації твердої мозкової оболонки. Другий шар аутожирової тканини наносився поверх першого шару з повторним нанесенням гідрогелевого клею.



Мал. 1. Пластика лікворної фістули з використанням аутожирової тканини в два шари. Примітки: 1 - аутожирова тканина, 2 - кістка основи черепа, 3 - гідрогелевий клей.

Перевагами даної методики є більш герметичне закриття кісткового дефекту за рахунок того, що аутожирова тканина частково заходить за краї кісткового дефекту в порожнину черепа і фіксується в «кістковому вікні». Додаткова жирова підкладка з другого шару аутожирової тканини перешкоджає зсуву основного першого шару трансплантата, в результаті чого забезпечується адгезія основного шару пластичної конструкції. До того ж при використанні цього способу забезпечується збереження внутрішньоносних структур (середня носова раковина), зберігається архітектоніка порожнини носа, що негативно не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа і, в кінцевому підсумку, на якість життя пацієнта. Також цей спосіб пластики технічно простий у виконанні в порівнянні з використанням техніки клаптів слизової оболонки з порожнини носа на живильної судинній ніжці.

Ефективність запропонованої методики пластики лікворної фістули порівнювалась з загальноприйнятими методиками пластики (використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа) через 1 міс., 3 міс., та 6 місяців після хірургічного втручання (пацієнти підгруп 1А та 1Б), з проведенням ольфактометрії, визначенням транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа, ендоскопічним дослідженням порожнини носа та оцінкою стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kenndy, наявністю рецидиву ліквореї.

Через 1 міс. після хірургічного втручання в результаті оцінки нюхової функції за методом Воячека гострота нюху 1 ступеня відзначалася у пацієнтів підгрупи 1А у 4 (20%) пацієнтів, гострота нюху 2 ступеня (сприйняття запахів середньої інтенсивності і сильніше) у 10 (50%) пацієнтів, 3 ступінь відзначалася у 6 (30%) пацієнтів. Через 3 міс. після хірургічного втручання гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 14 (73,68%) пацієнтів, гострота нюху 2 ступеня у 26,31% пацієнтів, 3 ступінь гостроти нюху відзначалася тільки у (13,04%) пацієнтів. Через 6 міс. після хірургічного лікування гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 17 (89,47%) пацієнтів, гострота нюху 2 ступеня у 2 (10,52%) пацієнтів. В той час як у пацієнтів 1Б підгрупи через 1 міс. після хірургічного втручання гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 10 (38,46%) пацієнтів, гострота нюху 2 ступеня у 13 (50,0%) пацієнтів, 3 ступінь відзначався у 11,53% пацієнтів. Через 3 міс після хірургічного втручання гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 10 (65,21%) пацієнтів, гострота нюху 2 ступеня у 5 (21,17%). 3 ступінь гостроти нюху відзначався тільки у (13,04%) пацієнтів 1Б підгрупи. Через 6 міс. після хірургічного втручання гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 15 (71,42%) пацієнтів. Гострота нюху 2 ступеня у 4 (19,04%) 1Б групи. 3 ступінь гостроти нюху відзначався у 2 (9,52%) пацієнтів 1Б підгрупи. Таким чином, порушення нюху зазначалося у достовірно меншій кількості пацієнтів в підгрупі 1А - 2 (10,52%) в порівнянні з підгрупою 1Б - 6 (28,57%) ( $p < 0,05$ ).

При оцінці стану функції миготливого епітелію порожнини носа за визначенням сахаринового часу через 1 міс. транспортна функція миготливого епітелію у пацієнтів обох підгруп порушилася, в нормі сахариновий час відмічався у 4 (20,0%) 1А підгрупи, у 13 (65,0%) хворих сахариновий час

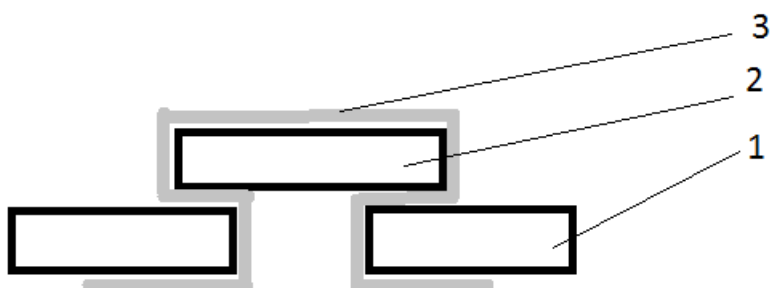
визначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 3 (15,0%) випадках відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня. При цьому, статистично достовірних відмінностей між середніми значеннями за Т-критерієм Ст'юдента немає - 0,95 (+/- 0,6) для підгрупи 1А проти 0,92 (+/- 0,69) для підгрупи 1Б. Через 3 міс. після хірургічного втручання сахариний час зменшився до норми у 13 (68,42%) пацієнтів 1А підгрупи, у 5 (26,31%) хворих сахариний час зазначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 1 (5,26%) з випадків відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня. При цьому, середнє значення у підгрупі 1А за шкалою достовірно менше, ніж для підгрупи 1Б - 0,37 (+/- 0,6) та 0,83 (+/- 0,83) відповідно, що свідчить про кращий стан слизової оболонки пацієнтів підгрупи 1А. Через 6 міс. після хірургічного втручання сахариний час зменшився до норми у 14 (66,66%) пацієнтів. У 6 (28,57%) пацієнтів сахариний час зазначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 1 (4,76%) випадку відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня. Таким чином, транспортна функція миготливого епітелію в підгрупі 1А - 1 (5,27%) достовірно менше порушилася в порівнянні з підгрупою 1Б - 7 (33,33%). ( $p < 0,05$ ).

При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 1 міс., відзначається, що загальна середня оцінка за шкалою для підгрупи 1А складає 0,45 (+/- 0,6) та достовірно не відрізняється від середнього значення у підгрупі 1Б - 0,6 (+/- 0,63). При цьому при оцінці за окремими параметрами шкали, так само відзначається що середній бал в підгрупі 1А нижче ніж в підгрупі 1Б, що говорить про кращий стан слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів підгрупи 1А. При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 3 міс. відзначається, що середній бал в підгрупі 1А склав 0,2 (+/- 0,4), а середній бал в підгрупі 1Б склав 0,45 (+/- 0,64), що достовірно більше. При цьому, при оцінці за окремими параметрами шкали, так само відзначається що середній бал в підгрупі 1А нижчий ніж в підгрупі 1Б, що говорить про кращий стан слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів підгрупи 1А в порівнянні з пацієнтами 1Б підгрупи на даному етапі. При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 6 міс., відзначається, що середнє значення в підгрупі 1А склало 0,01 (+/- 0,11) а середній бал в підгрупі 1Б склав 0,29 (+/- 0,5). Погіршення стану функції слизової оболонки порожнини носа після хірургічного лікування відзначалося у достовірно меншій кількості пацієнтів в підгрупі 1А в порівнянні з підгрупою 1Б.

Рецидив в підгрупі 1А відзначався у 1 (5,00%) пацієнта, а в підгрупі 1Б у 5 (19,23%). Застосування запропонованого нами способу пластики лікворної фістули забезпечує надійне закриття лікворної фістули в порівнянні з методикою використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа.

Для закриття дефектів основи черепа більше 0,6 см нами була розроблена методика пластики основи черепа з використанням фрагмента аутокістки і

фрагмента широкої фасції стегна (патент № 7795 від 20.01.2020), яка полягала в наступному. Фрагмент широкої фасції стегна заводився інтракраніально, а краї фасції виводилися в просвіт порожнини носа, фасція фіксувалася в кістковому вікні фрагментом аутокістки, як показано на (мал. 2). Після цього вся пластична конструкція накривалася зверху назо-септальним клаптом, який фіксувався роздуванням балона катетера Фоллея, так само як і при використанні загальноприйнятої методики.



Мал. 2. Фіксація фрагмента широкої фасції стегна аутокісткою за типом «засувки». Примітки: 1 - кістка основи черепа, 2 - фрагмент аутокістки, 3 - фрагмент широкої фасції стегна.

Ефективність запропонованої методики пластики лікворної фістули оцінювалася з загальноприйнятими методиками пластики (використання тільки фасції та назо-септального клаптя) через 1 міс., 3 міс., та 6 місяців після хірургічного втручання (пацієнти підгруп 2А та 2Б).

Перевагою даної методики є більш надійне і герметичне закриття дефекту. Аутокістка в даному випадку є екраном, який гасить струм пульсової хвилі і забезпечує фіксацію фрагмента широкої фасції стегна. Так само таке обгортання аутокістки перешкоджає травмуванню її гострими краями таких життєво важливих структур, як кавернозний синус, внутрішня сонна артерія і зоровий нерв.

Через 1 міс. після хірургічного втручання в результаті оцінки нюхової функції гострота нюху 1 ступеня відзначалася у пацієнтів підгрупи 2А у 2 (11,11%) пацієнтів, у пацієнтів 2Б підгрупи гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 3 (13,63%) пацієнтів. Гострота нюху 2 ступеня (сприйняття запахів середньої інтенсивності і сильніше) у 13 (72,72%) 2-й А підгрупи і у 16 (72,72%) 2-й Б групи. 3 ступінь відзначалася у 3 (16,6%) пацієнтів 2А підгрупи та у 3 (13,63%) пацієнтів 2Б підгрупи. Через 3 міс. гострота нюху 1 ступеня відзначалася у пацієнтів підгрупи 2А у 5 (31,25%) пацієнтів, у пацієнтів 2Б підгрупи гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 7 (31,81%) пацієнтів. Гострота нюху 2 ступеня (сприйняття запахів середньої інтенсивності і сильніше) у 9 (56,25%) 2А підгрупи і у 13 (59,09%) 2Б групи. 3 ступінь відзначалася у 2 (12,5%) пацієнтів 2А групи та у 2 (9,09%) пацієнтів 2Б підгрупи. В результаті оцінки нюхової функції через 6 міс. гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 10 (66,66%) пацієнтів підгрупи 2А, гострота нюху 1 ступеня відзначалася у 14 (63,63%) пацієнтів 2Б підгрупи. Гострота нюху 2 ступеня (сприйняття запахів середньої інтенсивності і сильніше) - у 4 (26,66%) пацієнтів 2А підгрупи і у 6 (27,27%) 2Б підгрупи. 3 ступінь відзначалася у 1 (6,66%) з пацієнтів 2А підгрупи та у 2 (9,09%) пацієнтів 2Б

підгрупи. Таким чином стан нюхової функції після хірургічного втручання достовірно не відрізнявся у пацієнтів обох підгруп.

Транспортна функція миготливого епітелію через 1 міс. після хірургічного втручання у пацієнтів обох підгруп порушилася, причому в нормі сахариновий час залишився тільки у 3 (16,66%) пацієнтів 2А підгрупи і 4 (18,18%) пацієнтів 2Б підгрупи. У 10 (55,55%) хворих 2А підгрупи і 14 (63,63%) пацієнтів 2Б підгрупи сахариновий час зазначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 5 (27,77%) і 6 (27,27%) випадків 2А і 2Б підгруп відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня. Для пацієнтів підгрупи 2А середня оцінка за шкалою складає 1.11 (+/- 0.68) та достовірно не відрізняється від значення для підгрупи 2Б - 1.08 (+/- 0.65).

Через 3 міс. транспортна функція миготливого епітелію в нормі була у 8 (50,00%) пацієнтів 2А підгрупи і 9 (40,90%) пацієнтів 2Б підгрупи. У 6 (37,50%) хворих 2А підгрупи і 11 (50,00%) пацієнтів 2Б підгрупи сахариновий час зазначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 2 (12,50%) і 2 (9,09%) випадках 2А і 2Б підгруп відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня. Середня оцінка за шкалою для пацієнтів підгруп 2А та 2Б статистично не відрізняється та дорівнює 0.63 (+/- 0.72) та 0.68 (+/- 0.65) відповідно.

Транспортна функція миготливого епітелію через 6 міс. в нормі була у 10 (66,66%) пацієнтів 2А підгрупи і 15 (68,18%) пацієнтів 2Б підгрупи. У 4 (26,66%) хворих 2А підгрупи і 5 (22,72%) пацієнтів 2Б підгрупи сахариновий час зазначався в межах від 21 до 30 хвилин (1 ступінь порушення транспортної функції миготливого епітелію). І в 1 (6,66%) і 2 (9,09%) випадків 2А і 2Б підгруп відзначалося порушення транспортної функції до 2 ступеня, а середні значення не відрізняються достовірно - 0,4 (+/- 0,63) для підгрупи 2А порівняно з 0,41 (+/- 0,67) для підгрупи 2Б.

При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 1 міс. відзначається, що середній бал в підгрупі 2А склав 0,53 (+/- 0,6), а середній бал в підгрупі 2Б склав 0,52 (+/- 0,61). При цьому при оцінці за окремими параметрами шкали, так само відзначається що середній бал в підгрупах 2А та 2Б практично рівні, що говорить про те, що процес забору аутокістки з порожнини носа практично не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа і архітектоніки порожнини носа в цілому.

При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 3 міс. відзначається, що середній бал в обох підгрупах складає 0,36 (+/- 0,55). При цьому при оцінці за окремими параметрами шкали, так само відзначається що середній бал в підгрупах 2А та 2Б рівні, що говорить про те, що процес забору аутокістки з порожнини носа не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа і архітектоніки порожнини носа в цілому.

При оцінці стану слизової оболонки порожнини носа при ендоскопічному огляді за шкалою Lund-Kennedy через 6 міс. відзначається, що середній бал в підгрупі 2А склав 0,31 (+/- 0,56), а середній бал в підгрупі 2Б склав 0,3 (+/- 0,57). При цьому при оцінці за окремими параметрами шкали, так само відзначається

що середній бал в підгрупах 2А та 2Б практично рівні, що говорить про те, що процес забору аутокістки з порожнини носа практично не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа і архітекtonіки порожнини носа в цілому .

При оцінці ефективності хірургічного лікування в усі терміни спостереження, відзначається, що в підгрупі 2А зазначалося 6 (28,57%) пацієнтів з рецидивом ліквореї. А в підгрупі 2Б - 1 (4,34%) пацієнт, що достовірно менше ( $p < 0,05$ ).

#### **Дані експериментальних досліджень**

Проведені морфологічні дослідження гістопрепаратів із зони дефекту черепа І групи тварин, через 2 тижні після імплантації аутоканини і введення ГАП гелю в ложе материнської кістки в місцях розміщення фасції та залишків введеного гелю, виявляється розвиток запального процесу з незначною клітинною інфільтрацією, активацією фібробластів, волокноутворення і формування кровоносних судин поряд з потовщенням ТМО та появою зони регенерації кісткової тканини.

Через 1-1,5 місяців в місцях контакту імплантованого матеріалу та материнської кістки особливу увагу привертає виявлення залишків ГАП-гелю і фасції та їх контакт з кістковою тканиною поряд з ознаками активації окістя і також твердої мозкової оболонки, з проліферацією клітин та формуванням новоствореної кісткової тканини.

Через 3 місяці після операції з використанням ГАП гелю на препаратах І дослідної групи спостерігаються ділянки заповнення дефекту кістки новоствореною кістковою тканиною з активацією кісткового мозку та поряд з цим виявляються ділянки грубоволокнистої тканини, і неповного відновлення архітекtonіки утвореної пластинчастої кістки.

При використанні аутокістки виявлено залежність відновлення кісткової тканини від відповідності геометрії розміщення імплантату в зоні дефекту, що супроводжується зростанням кісток в зоні щільного прилягання та регенерації з утворенням волокнистої сполучної тканини в ділянках збільшення відстані між кістковими структурами.

У тварин ІІ групи через 2 тижні після операції в зоні дефекту виявляються залишки введеної фасції з активацією судинної реакції і розвитком грануляційної тканини. Виявляються реактивні зміни ауто- і материнської кісток з появою в оточуючих ділянках підвищеної щільності упаковки структур. При цьому зростає кількість судин, фібробластів, волокнистих утворень, макрофагів та світлих порожніх ділянок, що може бути пов'язано з явищами лізису компонентів імплантованого ГАП гелю після його модифікації. В цей же час виявляються порожні ділянки характерної глобулярної форми, що можуть відповідати залишкам ГАП-гелю, а також наявність остеокластів і остеобластів в прилеглих ділянках. Навколо зони контакту імплантату з материнською кісткою спостерігається тісне прилягання щільних структур з волокнистими утвореннями до введених ауто-трансплантатів і до материнської кістки, а в самих кісткових структурах виявляються численні активні остеокласти та остеобласти.

Через 1-1,5 міс у тварин ІІ-ої групи відзначається інтенсифікація остеогенезу на тлі зменшення залишків імплантованого матеріалу. При цьому новостворені

ділянки знаходяться в оточенні щільного імплантованого матеріалу з ознаками лізису останнього, що додатково свідчить про його інтерналізацію при остеогенезі. Через 3 місяці після операції спостерігається загоєння зони дефекту з відновленням кісткових структур, хоча при цьому, в окремих ділянках, ще не відмічається повне відновлення характерної для кісток черепа пластинчастої архітекτονіки.

Найменш виражені та активні регенеративні процеси характерні для III групи тварин. Через 2 тижні після операції вони супроводжуються збереженням залишків введеної аутофасції у вигляді окремих ділянок сполучної тканини та проявом в зоні дефекту кісток часткової резорбції введеної. Через 1-1.5 місяці спостерігається розвиток процесів реструктуризації імплантованого аутоматеріалу, однак темп і вираженість таких процесів істотно знижені відносно тварин дослідних груп. Через 3 місяці для даної групи характерна наявність ділянок зрощення імплантованої і материнської кісток поряд із заростанням дефектів сполучною тканиною.

Проведення порівняльних кількісних досліджень з використанням як найбільш інтегрального та вагомого з точки зору оцінки репаративних процесів показника товщини шару новоутвореної кістки в досліджуваних групах свідчать, що через 2 тижні та 1,5 міс має місце характерний розвиток репаративних процесів з появою новоутвореної кісткової тканини, однак товщина шару такої кістки достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася як в обох дослідних групах, так і в порівнянні з контролем. Найбільш виражене та статистично достовірне збільшення товщини новоутвореної кісткової тканини спостерігалось в II дослідній групі при застосуванні аутофрагментів широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки та ГАП гелю після модифікації хітозаном, колагеном, хондроїтином з додаванням бета-гліцерофосфату та ербісолу. При цьому товщина новоутвореної кістки через 2 тижні на 20% більше товщини в контрольній групі та через 1,5 місяців - на 70% від К2. В той же час при порівнянні показників II групи дані показники відповідно в 2 рази перевищують такі в контрольній групі як через 2 тижні, так і через 1,5 місяці.

Виявлені факти переконливо свідчать про виражену стимулюючу дію використаного комплексу імплантаційного матеріалу на загоєння дефектів кісток черепа та найбільшу ефективність відновних процесів при застосуванні аутофрагментів широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки та ГАП гелю після модифікації.

Отримані дані експериментальних досліджень вказують на те, що введення трансплантатів аутокістки і фасції з додаванням ГАП гелю в зону дефекту кісток склепіння черепа ініціює розвиток регенеративних процесів та загоєння пошкодження через 3-3,5 міс, хоча і без повного відновлення пластинчастої архітекτονіки кістки.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено обґрунтування та вирішення актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності ендоназального хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю шляхом розробки методики пластики

лікворної фістули в залежності від розмірів кісткового дефекту та попередження рецидиву ліквореї.

1. Назальна лікворея незалежно від етіології, частіше зустрічається у жінок 40-60 років, з індексом маси тіла понад 25 кг / м<sup>2</sup> (86,66% хворих).

2. Розвиток гнійно-запальних ускладнень – менінгіту, менінгоенцефаліту, безпосередньо залежить від тривалості ліквореї.

3. Для визначення локалізації лікворної фістули, використання мультиспіральної комп'ютерної томографії дозволяє встановити локалізацію фістули тільки в 53,57% випадків, а при виконанні магнітно-резонансної цистернографії локалізація фістули визначається в 100% випадків.

4. Достовірним діагностичним методом підтвердження або уточнення фістулотопіки при лабораторно підтвердженому діагнозі назальної ліквореї є магнітно-резонансна цистернографія в комбінації з мультиспіральною комп'ютерною томографією.

5. Запропонована нами методика пластики з використанням аутожирової тканини при застосуванні ендоскопічного ендоназального доступу дозволяє знизити кількість рецидивів назальної ліквореї до 5,0% в порівнянні з 19,23% рецидивів при виконанні пластики з використанням клаптя слизової оболонки з порожнини носа.

6. Запропонована нами методика пластики лікворної фістули з розмірами кісткового дефекту менше 0,6 см дозволяє повністю зберегти архітекtonіку порожнини носа, тим самим достовірно знизити кількість випадків з наявністю порушення нюху, транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа в порівнянні з методикою використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа ( $p < 0,05$ ).

7. Запропонована нами методика пластики дефектів основи черепа більше 0,6 см, які супроводжуються назальною ліквореєю, достовірно дозволяє знизити рецидив ліквореї в достовірно більшій кількості випадків, ніж при використанні загальноприйнятої методики пластики ( $p < 0,05$ ).

8. Використання запропонованої нами методики пластики лікворної фістули при розмірах кісткового дефекту більше 0,6 см достовірно не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа, носового дихання та нюхової функції в порівнянні з загальноприйнятими методиками пластики.

9. Проведені в експерименті на щурах макро- і мікроскопічні дослідження свідчать про те, що введення аутотрансплантатів фасції і кістки з додаванням ГАП гелю в зону дефекту забезпечує закриття дефекту та позитивно впливає на перебіг репаративних процесів та остеогенезу з появою новоутвореної кістки впродовж терміну дослідження (1,5 місяці) та загоєнню дефекту до 3-х місяців, хоча і без повного відновлення пластинчастої кісткової структури.

10. Проведення кількісних вивчень показників товщини кісткової мозолі досліджуваних груп виявило найбільш виражену стимуляцію остеосинтезу та закриття дефекту при застосуванні ГАП гелю після модифікації. При цьому товщина новоутвореної кістки при додаванні лише ГАП гелю через 2 тижні на 20% більше товщини в контрольній групі та через 1,5 місяців - на 70% від



контрольної групи, в той же час при порівнянні даних II групи після застосування модифікованого ГАП гелю дані показники достовірно перевищують такі в контрольній групі як через 0,5, так і 1,5 та 3,5 місяці ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для підтвердження наявності ліквору в виділеннях з порожнини носа необхідно досліджувати носовий секрет на наявність глюкози, а при позитивній відповіді – використовувати променеві методи діагностики для визначення локалізації фістули.

2. Використання магнітно-резонансної цистернографії дозволяє верифікувати наявність лікворної фістули навіть при дефектах основи черепа. Доцільно виконувати магнітно-резонансну цистернографію, а не мультиспіральну комп'ютерну цистернографію для верифікації розташування лікворної фістули.

3. Розроблена методика пластики лікворної фістули з використанням аутожирової тканини і розташуванням її в два шари, технічно більш проста у виконанні, ніж загальноприйнята методика з використанням клаптів слизової оболонки з порожнини носа. Виконання цієї методики дозволяє швидко і герметично провести реконструкцію дефекту основи черепа, що супроводжується ліквореєю.

4. Запропонована нами методика пластики виключає порушення архітектоники порожнини носа, що сприяє ранньому відновленню фізіологічних функцій порожнини носа, таких як стан слизової оболонки, нюхова функція.

5. Метод фіксації фрагмента широкої фасції стегна інтракраніально аутокісткою перешкоджає зсуву трансплантата і розвитку рецидиву ліквореї.

6. Отримані дані свідчать про перспективність застосування ГАП гелю для закриття дефекту твердої мозкової оболонки і кісток черепа та вказують на більш виражену ефективність його застосування після модифікації і мають важливе значення для вдосконалення реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

### **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України:**

1. Исмагилов Э.Р., Заболотная Д.Д., Паламар О.И., Оконский Д.И., Назальная ликворея при хирургическом лечении пациентов с аденомой гипофиза // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – №4. – С. 71-76. (Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, аналіз даних, написання статті).

2. Исмагилов Э.Р. Пластика дефектов основания черепа у пациентов со спонтанной назальной ликвореей // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. –Т. 8, №3.– С. 277-287. ( Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, аналіз даних, написання статті).

3. Заболотный Д.И., Заболотная Д.Д., Исмагилов Э.Р., Преимущества использования аутожировой ткани при реконструкции дефектов основания черепа

у пациентов с назальной ликвореей // Оториноларингология. – 2018. – №2. – С. 18-24. (Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті)

4. Заболотная Д.Д., Исмагилов Э.Р., Преимущества использования фрагмента широкой фасции бедра и аутокости при реконструкции дефектов основания черепа у пациентов с назальной ликвореей // Оториноларингология. – 2019. – №2-3. – С. 14-21. (Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті)

5. Заболотный Д.И., Заболотная Д.Д., Исмагилов Э.Р., Особенности хирургического лечения пациентов с назальной ликвореей из клиновидной пазухи // Світ медицини та біології.- 2019.-№2(68).-С. 53-62. (Дисертантом проведено відбір хворих, клінічні обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті)

**Статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу:**

6. Ismagilov E.R., Karas A.F., Karas G.A., Experimental study of skull bones reconstruction with the use of autografts and hydroxyapatite gel. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(7):644-656 (Польща). (Дисертантом самостійно проведені операції на лабораторних тваринах, статистична обробка отриманих даних, аналіз даних, написання статті).

### Тези

1. Заболотный Д.И., Исмагилов Э.Р., Шафинский О.В. Пластика дефектов основания черепа с использованием аутожировой ткани у пациентов с назальной ликвореей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – №5-с. – С. 43.

2. Заболотная Д.Д., Паламар О.И., Исмагилов Э.Р. Наш опыт хирургического лечения назальной ликвореи // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – №5-с. – С. 131

3. Заболотная Д.Д., Паламар О.И., Исмагилов Э.Р. Наш опыт использования назо-септального лоскута при закрытии дефектов основания черепа у пациентов с назальной ликвореей // Матеріали спільної конференції нейрохірургів і оториноларингологів «Актуальні проблеми нейрохірургії і оториноларингології». – К., 2016. – С. 10.

4. Заболотная Д.Д Паламар О.И., Исмагилов Э.Р. Наш досвід лікування хворих на менингоцеле та менингоцефалоцеле основи черепа // Матеріали XII з'їзду оториноларингологів України. – Львів, 2015. – С. 52.

5. Паламар О.И., Исмагилов Э.Р. Шафинский О.В. Лечение пациентов с назальной ликвореей сопровождающейся персистенцией канала Штернберга // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – №3-с. – С. 103

### Патенти

1. Пат. на кор. модель 132428 UA.МПК (A61B17/00;). Спосіб лікування назальної ліквореї при малих дефектах основи черепа/ Заболотний Д.І., Заболотна Д.Д., Ісмагілов Е.Р./ Заявник і патентовласник ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». – u201809680, опубл. 25.02.19, Бюл. №4.

2. Пат. на кор. модель 136232 UA.МПК (A61B17/56;). Спосіб закриття дефектів кісток черепа та твердої мозкової оболонки, які супроводжуються ліквореєю в експерименті/ Ісмагілов Е.Р. Карась А.Ф., Карась Г.А., Дубок В.А. / Заявник і патентовласник ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». – u201901905, опубл. 12.08.19, Бюл. №15.

3. Пат. на кор. модель 142782 UA.МПК (A61B17/00;). Спосіб реконструкції дефектів основи черепа, які супроводжуються ліквореєю/ Заявник і патентовласник ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». – u202000293, опубл. 25.06.20, Бюл. № 12.

### АНОТАЦІЯ

**Ісмагілов Е.Р. Підвищення ефективності ендоназального хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія (222 – Медицина). – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена проблемі ефективності лікування шляхом удосконалення ендоскопічної ендоназальної методики пластики лікворної фістули.

Вперше запропонована методика пластики лікворної фістули з розмірами кісткового дефекту до 0,6 см з використанням аутожирової тканини в два шари. Вперше запропонована методика використання аутокістки з фрагментом широкої фасції стегна при розмірі дефекту основи черепа більше 0,6 см. В експерименті досліджена біологічна дія ГАП гелю при застосуванні його разом з аутофіксацією та аутокісткою при закритті лікворної фістули, показані переваги застосування аутофрагментів фасції та кістки разом з ГАП гелем після модифікації шляхом використання композиції хітозану, з додаванням колагену, хондроїтину, бета-гліцерофосфату та ербісолу. Встановлено, що запропонована методика пластики з використанням аутожирової тканини дозволяє знизити кількість рецидивів назальної ліквореї з 19,23% при виконанні пластики з використанням клапотя слизової оболонки з порожнини носа до 5,0%. Ця методика дозволяє зберегти всі внутрішньоносові структури і архітектоніку порожнини носа, тим самим достовірно знизити кількість пацієнтів з наявністю порушення нюху, транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа в порівнянні з методикою використання клапотя слизової оболонки з порожнини носа. Запропонована методика пластики дефектів основи черепа більше 0,6 см, дозволяє знизити ризик рецидиву ліквореї в достовірно меншій кількості

випадків, ніж при використанні загальноприйнятої методики. Використання запропонованої методики достовірно не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа, функцію нюху, і стану носового дихання в порівнянні з загальноприйнятими методиками пластики.

Аналіз кількісних показників товщини кісткової мозолі досліджуваних груп тварин виявило найбільш виражену стимуляцію остеосинтезу та закриття дефекту при застосуванні ГАП гелю після модифікації. Після застосування модифікованого ГАП гелю дані показники достовірно перевищують такі в контрольній групі так і в групі де використовувався лише ГАП гель.

Проведені експериментальні дослідження є доклінічними та можуть бути рекомендовані для організації клінічних випробувань.

**Ключові слова:** назальна лікворея, пластика лікворної фістули, рецидив ліквореї, гідроксиапатит кальцію.

## АННОТАЦІЯ

**Исмагилов Э.Р. Повышение эффективности эндоназального хирургического лечения пациентов с назальной ликвореей. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностью 14.01.19 - оториноларингология (222 - Медицина). - ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», Киев, 2020.

Диссертация посвящена проблеме эффективности лечения путем усовершенствования эндоскопической эндоназальной методики пластики ликворной фистулы.

Впервые предложена методика пластики ликворной фистулы с размерами костного дефекта до 0,6 см с использованием аутожировой ткани в два слоя. Впервые предложена методика использования аутокости с фрагментом широкой фасции бедра при размере дефекта основания черепа более 0,6 см.

В эксперименте исследована биологическое действие ГАП геля при применении его вместе с аутофиксацией и аутокостью при закрытии ликворной фистулы, показаны преимущества применения аутофрагментив фасции и кости вместе с ГАП гелем после модификации путем использования композиции хитозана с добавлением коллагена, хондроитина, бета глицерофосфата и эрбисола. Установлено, что предложенная методика пластики с использованием аутожировой ткани позволяет снизить количество рецидивов назальной ликворея с 19,23% при выполнении пластики с использованием лоскут слизистой оболочки из полости носа до 5,0%. Эта методика позволяет сохранить все внутриносые структуры и архитектонику полости носа, тем самым достоверно снизить количество пациентов с наличием нарушение обоняния, транспортной функции мерцательного эпителия полости носа по сравнению с методикой использования лоскут слизистой оболочки из полости носа. Предложенная методика пластики дефектов основания черепа более 0,6 см, позволяет снизить риск рецидива ликвореи в достоверно меньшем количестве случаев, чем при использовании общепринятой методики. Использование предложенной методики достоверно не

влияет на состояние слизистой оболочки полости носа, функцию обоняния и состояния носового дыхания по сравнению с общепринятыми методиками пластики

Анализ количественных показателей толщины костной мозоли исследуемых групп животных выявило наиболее выраженную стимуляцию остеосинтеза и закрытия дефекта при применении ГАП геля после модификации. После применения модифицированного ГАП геля данные показатели достоверно превышают таковые в контрольной группе так и в группе где использовался только ГАП гель.

Проведенные экспериментальные исследования является доклиническими и могут быть рекомендованы для организации клинических испытаний.

Ключевые слова: назальная ликворея, пластика ликворной фистулы, рецидив ликвореи, гидроксиапатит кальция.

## SUMMARY

**Ismagilov E. R. Improving the effectiveness of endonasal surgical treatment of the patients with nasal cerebrospinal fluid. - Qualifying research work on the rights of the manuscript.**

Thesis for a Candidate Degree in Medicine, Specialty 14.01.19 - otorhinolaryngology (222 - Medicine). - SI "Institute of Otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomiychenko of the NAMS of Ukraine", Kyiv, 2020.

The research is based on a complex clinical and instrumental study of 90 patients with nasal cerebrospinal fluid. The 1st group (46 people) included patients whose size of the bone defect did not exceed 0.6 cm; the 2nd group included 44 patients with the size of the bone defect more than 0.6 cm.

Patients from the 1st group were divided into 2 subgroups. Subgroup 1A consisted of 20 patients who underwent plastic surgery with auto-adipose tissue according to the method we offered (patent № 132428 from 25.02.2019). Subgroup 1B included 26 patients who underwent plastic surgery of the defect of the skull base according to the generally accepted method of "overlay" by using a flap of mucous membrane from the nasal cavity on the feeding vascular leg.

Patients from the 2nd group were divided into 2 subgroups. Subgroup 2A included 21 patients who underwent cerebrospinal fluid fistula plastic surgery according to the generally accepted method by using a fragment of the broad fascia of the thigh and subsequent additional closure of the nasal cavity with a naso-septal flap. Subgroup 2B included 23 patients who underwent cerebrospinal fluid fistula plastic surgery according to our offered method (patent № 7795 from 20.01.2020).

Experimental studies have been carried out on 56 mature nonlinear rats of both sexes aged 3-6 months with weight 190-275 g. Bone defect plasticity was performed by using autobone and fragment of wide femoral fascia (control group), autobone, fragment of wide fascia of femur and by adding calcium hydroxyapatite in the form of gel (the 1st experimental group), and by using autobone, fragment of wide fascia

of femur and by adding of hydroxy calcium in the form of gel with modifiers (the 2nd experimental group).

It is established that our offered technique of plasticity of using auto adipose tissue can reduce the number of recurrences of nasal cerebrospinal fluid while using endoscopic endonasal access from 19.23% when performing plastic surgery using a flap of mucous membrane from the nasal cavity to 5.0% by using our offered technique. The offered technique of cerebrospinal fluid fistula with bone defect size less than 0.6 cm allows to preserve all intranasal structures and architectonics of the nasal cavity, thereby significantly reducing the number of patients with olfactory disorders, transport function of the ciliated epithelium of the nasal cavity in comparison with the method of mucosal flap from the nasal cavity. Our method of the skull base defects more than 0.6 cm, accompanied by nasal cerebrospinal fluid can reduce the risk of recurrence of cerebrospinal fluid in significantly fewer cases than when using the generally accepted plastic method.

Quantitative studies of the callus bone thickness of the studied groups revealed the most evident stimulation of osteosynthesis and closure of the defect when using HAP gel after modification. The thickness of the newly formed bone by the adding only HAP gel in the control group is 20% more in 2 weeks and after 1.5 months – 70%. While if to compare with the data of the group 2 after the application of the modified HAP gel, these indicators significantly exceed those in the control group.

The conducted experimental researches are preclinical and can be recommended for the organization of clinical trials.

**Key words:** nasal cerebrospinal fluid, cerebrospinal fluid fistula plasticity, cerebrospinal fluid recurrence, calcium hydroxyapatite.

## **СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

НЛ – назальна лікворея

СНЛ – спонтанна назальна лікворея

ТМО – тверда мозкова оболонка

ІМТ – індекс маси тіла

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

СКТЦ - спіральна комп'ютерна цистернографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МРЦГ – магнітно-резонансна цистернографія

ГАП - гідроксиапатит кальцію

