

ВЛИЯНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА СРОКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ МАЛОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПОЛОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СРЕДНЕМ УХЕ ПО ОТКРЫТОМУ ТИПУ

THE EFFECT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR ON THE HEALING TIME OF THE SMALL POSTOPERATIVE CAVITY AFTER CANAL WALL DOWN MASTOIDECTOMY

**V. Isachenko
S. Ognetrov**

Summary. The article discusses the problem of chronic suppurative otitis media in ear surgery and how to solve it. The advantages and disadvantages of the solution methods are described. Literature data are presented. The proposed method — the use of epidermal growth factor.

Objective of the study. To compare the rate of wound healing (epidermisation) in the small postoperative cavity of the temporal bone (less than 2 cc) obtained during sanitizing surgery on the middle ear in an open type with and without epidermal growth factor.

Materials and Methods. The study involved 105 patients. All participants in the statistical observation underwent general cavity sanitizing surgery on the middle ear. Then the patients were divided into 3 groups of 35 people. In some of the study participants, the drug “Ebermin” containing epidermal growth factor (group 1) was used in local treatment, while in others, local treatment was not used (group 2). In the third group of patients, silver sulfadiazine was used in local treatment. The preparations were applied to the postoperative cavity on the eighth day after the operation on the quilted jacket with a layer of 1 mm. The morphological state of the postoperative cavity (complete or incomplete epidermisation) was assessed using otomicroscopy.

The results of the study showed a significant positive effect of the epidermal growth factor on the rate of wound healing (epidermisation) in the small postoperative cavity of the temporal bone obtained during sanitizing surgery on the middle ear in an open manner.

Keywords: epidermal growth factor, wound healing.

Исаченко Вадим Сергеевич

Доктор медицинских наук, доцент
ФГБУ по хирургии «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург
v.isachenko@niilor.ru

Огнетов Сергей Юрьевич

Кандидат медицинских наук
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская
академия Минздрава России», г. Ижевск
ognetrovlor@rambler.ru

Аннотация. В статье обсуждается проблема хронического гнойного среднего отита в хирургии уха и способы ее решения. Описаны преимущества и недостатки методов решения. Приведены данные литературы. Предложен свой метод — использование эпидермального фактора роста.

Цель исследования. Сравнить скорость ранозаживления (эпидермизации) в малой послеоперационной полости височной кости (объемом менее 2-х куб. см), полученной в ходе санитизирующей операции на среднем ухе по открытому типу с использованием эпидермального фактора роста и без него.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 105 пациентов. Всем участникам статистического наблюдения была произведена общеполостная санитизирующая операция на среднем ухе. Затем пациенты были разделены на 3 группы по 35 человек. У одних участников исследования был использован в местном лечении препарат «Эбермин», содержащий эпидермальный фактор роста (1-я группа), у других — местное лечение не использовалось (2-я группа). В третьей группе пациентов — в местном лечении использовался сульфадиазин серебра. Препараты наносились в послеоперационную полость на восьмые сутки после операции на ватнике слоем 1 мм. Морфологическое состояние послеоперационной полости (полная или неполная эпидермизация) оценивалось при помощи отомикроскопии.

Результаты исследования показали значительное положительное влияние эпидермального фактора роста на скорость ранозаживления (эпидермизации) в малой послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе санитизирующей операции на среднем ухе по открытому типу.

Ключевые слова: эпидермальный фактор роста, ранозаживление.

Введение

Актуальность проблемы хронического гнойного среднего отита в человеческой популяции не вызывает сомнений. И она будет всегда, по крайней мере, пока существует человек и вербальный способ передачи информации. Единственным радикальным и действенным способом решения этой проблемы хронического гнойного среднего отита является хирургическое лечение в полном объёме. Зачастую течение хронического среднего отита осложняется врастанием эпидермиса наружного слухового прохода в барабанную полость и формированием холестеатомы. Данная опухолеподобная структура содержит некротизированные эпидермальные клетки, массы кератина, кристаллы холестерина, и покрыта соединительнотканной капсулой. Холестеатома имеет тенденцию к разрушению структур височной кости за счёт различных патогенетических механизмов, таких как пассивный рост и ферментативная активность периматрикса, что в свою очередь приводит к развитию витальных осложнений. [1, 2]

Принципиальных вариантов операций на среднем ухе при хроническом отите существует два: по открытому (общеполостная saniрующая операция, canal wall down) или закрытому типу (консервативная или щадящая saniрующая операция, canal wall up). Золотой стандарт хирургического доступа в общемировой практике отсутствует, что отчасти связано с разнообразием анатомических особенностей каждого конкретного пациента. Выбор хирургической тактики лечения основывается на локализации и распространённости патологического процесса, предоперационном уровне слуха, функции лицевого нерва, типа пневматизации височной кости, возраста и социально-демографических условий проживания пациента. [3] (Аникин И.А., Бокучава Т.А., Хамгушкеева Н.Н., Князев А.Д. Влияние патологии протимпанума на результаты хирургического лечения пациентов с приобретенной холестеатомой среднего уха. Российская оториноларингология. 2020;19(5):25–35. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-25-35>) Каждый отохирург назовет массу доводов в пользу одной операции и минусов против других вариантов. Обычно доводы «За» называются в защиту той конкретной операции, которую практикует данный конкретный отохирург. Соответственно «минусы» остаются на стороне других типов хирургического лечения.

В ходе настоящего исследования в лечении больных хроническим гнойным средним отитом, осложнённых холестеатомой, применялась тимпаноластика по открытому типу. Существенным преимуществом данного способа является тот факт, что риск рецидива холестеатомы значительно ниже. Так, в исследовании Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха,

горла, носа и речи установлено, что предикторами развития рекуррентной холестеатомы в обеих возрастных группах (взрослые и дети) явились такие факторы риска, как состояние тимпанального устья слуховой трубы (его obtурация и/или анатомическое сужение) и закрытая методика операции. [3]

Чтобы быть объективными нужно указать и существенный недостаток открытого типа операции. Послеоперационная полость не способна к самоочищению, соответственно там (в полости) накапливаются эпидермальные массы, ушная сера. Один раз в полгода — год необходимо производить туалет уха, следовательно, пациент зависим от ЛОР-врача, что в свою очередь снижает качество жизни пациента. Почему же выбор был сделан в пользу открытого типа saniрующей операции на среднем ухе? Научно-практический эксперимент был проведен в отделение оториноларингологии первой республиканской клинической больницы республики Удмуртия (БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»). Соответственно пациенты были из других городов и районов республики, что в свою очередь затрудняло повторные наблюдения в силу больших расстояний. Такие социально-экономические факторы, как кадровый дефицит ЛОР-врачей и трудности с проведением МРТ-диагностики (для исключения резидуальной и рекуррентной холестеатомы) также являлись аргументом в пользу выполнения тимпаноластики по открытому типу.

В процессе мастоидэктомии по открытому типу на месте saniрованных поражённых структур среднего уха образуется послеоперационная полость. Эта полость при благоприятном процессе репарации покрывается сначала грануляционной тканью, а затем эпителием (эпидермис). На данном этапе послеоперационного течения раневого процесса наиболее вероятно возникновение проблем. Заживление послеоперационной полости может протекать длительно, с образованием избыточных грануляций, рубцов и экссудацией, иногда требующих повторного вмешательства. [4] Полноценная эпителизация послеоперационной полости височной кости возникает только в 65–87% случаев [1]. Некоторые авторы приводят еще более низкие цифры. По данным Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи полная эпидермизация послеоперационной полости после saniрующей операции на ухе наступает только в 46,5% случаев. Значит результат операции каждого второго пациента является неудовлетворительным (и даже чуть реже)! [6]

Использование эпидермального фактора роста, на наш взгляд, позволяет решить эту проблему. [7, 8]. Эпидермальный фактор роста (ЭФР) был первым ростовым фактором, обнаруженным еще в 1962 г. и до сих

пор рассматривается как классический представитель этих биологически активных веществ. Он состоит из 53 аминокислот, соединенных тремя дисульфидными связями, имеет молекулярный вес 6 кДа и действует как сильный митоген на различные клетки эндодермального, эктодермального и мезодермального происхождения. [9] Эпидермальный фактор роста усиливает миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, которые принимают непосредственное участие в репарации, тем самым ускоряя процесс эпителизации. ЭФР как сам, так и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза. Эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный является активным компонентом препарата «Эбермин» (Эбер Биотек С.А., Куба; номер регистрации П N012569/01, от 01.10.2007) и по своей сути является высокоочищенным пептидом. Он выделяется определенным штаммом дрожжей *Saccharomyces Cerevisiae*, в ДНК которого внедрён ген эпидермального фактора роста человека. Рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (рчЭФР), полученный в процессе технологии рекомбинантной ДНК, по своей структуре и активности полностью соответствует эндогенному эпидермальному фактору роста, который существует в человеческом организме.

Эбермин, который содержит рчЭФР и сульфадиазин серебра, оказывает комплексное репаративное и бактерицидное действие, рчЭФР усиливает миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, которые принимают непосредственное участие в ранозаживлении, активизируя процессы эпидермизации, рубцевания и восстановления эластичности тканей.

Сульфадиазин серебра имеет широкий спектр антибактериального действия; он лизирует грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также грибы рода *Candida* и дерматофиты.

Гидрофильная основа лекарства оказывает дегидратирующее действие, понижает болевой симптом, создает и сохраняет необходимые лечебные концентрации лекарственных компонентов в месте воспаления. Эбермин оказывает положительное косметическое действие, уменьшает толщину и плотность рубца благодаря правильной ориентации и созревания коллагеновых волокон, снижая риск патологического рубцевания.

В результате предыдущих наших исследований было выявлено, что в группе пациентов, у которых после операции использовался цитокин («Эбермин»)

у всех (пациентов) была достигнута полная эпидермизация трепанационной полости. В контрольной же группе (без использования эпидермального фактора роста) у 18 пациентов ($20,45 \pm 4,2\%$) к сроку 1 год после операции так и не была достигнута полная эпидермизация послеоперационной полости. [8]

Затем возник научный интерес сравнить скорости эпителизации послеоперационной полости с использованием эпидермального фактора роста и без него. Процесс эпидермизации или ранозаживления послеоперационной полости зависит от многих факторов. Сюда можно отнести возраст пациента — чем моложе пациент, тем лучше и быстрее идёт процесс ранозаживления; наличие тяжелых сопутствующих хронических заболеваний; индивидуальные физиологические особенности и так далее. Размеры полости среднего уха, полученной вследствие операции, существенно влияют на постоперационный период. Чем больше размеры полости, тем дольше и хуже протекает эпителизация костной полости. [10, 11] Чтобы нивелировать этот фактор мы разделили полости на большие и малые. К малой послеоперационной полости мы определили пространства объемом менее 2 мл. К большой постоперационной полости мы отнесли пространства объемом более 2 мл. [12]

Цель исследования

Сравнить скорость ранозаживления (эпидермизации) в малой послеоперационной полости височной кости (объемом менее 2-х куб. см), полученной в ходе санлирующей операции на среднем ухе по открытому типу с использованием эпидермального фактора роста и без него.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 105 пациентов, из них 55 мужчин и 50 женщин, в возрасте от 18 до 55 лет. Эксперимент проводился в отделении оториноларингологии БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР». В группу исследования отбирались пациенты с диагнозом: хронический гнойный средний отит с холестеатомой, кариесом кости. Из исследования исключались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, которая могла повлиять на процессы ранозаживления. Например — сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая легочная недостаточность, хронические почечная и печеночная недостаточности.

Всем пациентам научно-практического эксперимента была произведена общеполостная санлирующая операция на среднем ухе (санлирующая операция по от-

Таблица 1. Демографические и клинические параметры в группах с использованием эпидермального фактора роста, без использования и с использованием сульфадиазина серебра.

	Группа в которой использовался эпидермальный фактор роста, n=35	Группа без использования эпидермального фактора роста, n=35	Группа в которой использовался сульфадиазин серебра, n=35
Пол (М: Ж)	17:18	17:18	18:17
Возраст, лет, среднее значение	41,2	40,1	42,4
Сторона (правая: левая)	16:19	18:17	17:18

Таблица 2. Сроки ранозаживления (эпидермизации) послеоперационной полости в трёх группах в днях.

Время (среднее значение в днях) от операции до полной эпидермизации полости	Медианный тест, общ. медиана = 26,0000; Время (среднее значение в днях) от операции до полной эпидермизации полости. Группы Хи-квадрат = 45,99490 сс = 2 p = 0,0000		
	Группа в которой использовался эпидермальный фактор роста (I).	Группа без использования эпидермального фактора роста (II).	Группа в которой использовался сульфадиазин серебра (III).
Среднее значение в днях	19,11	28,03	27,29
≤ Медианы: наблюдений	35,00	10,00	11,00
Ожидаемые	18,66	18,66	18,66
Набл.-ожид.	16,33	-8,66	-7,66
> Медианы: наблюдений	0,00	25,00	24,00
Ожидаемые	16,33	16,33	16,33
Набл.-ожид.	-16,33	8,66	7,66

крытому типу, canal wall-down). Все оперативные вмешательства выполнял один и тот же доктор, используя типичные методы. В процессе хирургического вмешательства бормашиной резецировалась задняя костная стенка наружного слухового прохода и внешняя стенка эпитимпанума. Кроме того, осуществлялась тимпанотомия (исследование барабанной полости). Все патологическое (холестеатома, грануляции и другое) удалялось. Тимпанопластика осуществлялась либо сразу, либо в последующем через 6 или 12 месяцев. Из структур барабанной полости и сосцевидного отростка образовывалась общая трепанационная полость. В ходе операции производилось измерение объема послеоперационной полости. Если размер пространства был

менее 2-х куб. см., значит больной включался в наш эксперимент. После этого мягкие ткани наружного слухового прохода разрезались скальпелем и помещались в полученную полость. Затем в полость была уложена силиконовая пленка и произведена тампонада коллегеновой губкой. На 7 день после хирургического вмешательства тампон удалялся из уха.

Затем пациенты были разделены на 3 группы по 35 человек. У одних участников исследования был использован в местном лечении препарат «Эбермин» (1-я группа), у других — местное лечение не использовалось (2-я группа). Для определения степени влияния компонентов лекарственного препарата на ранозажив-

ление была сформирована третья группа пациентов, в местном лечении которых использовался «Дермазин» (сульфадиазин серебра). Препараты наносились в послеоперационную полость на восьмые сутки после операции на ватнике слоем 1 мм.

Морфологическое состояние послеоперационной полости (полная или неполная эпидермизация) оценивалось при помощи отомикроскопии (микроскоп ОРМІ Sensera) каждый день после удаления тампона в стационаре и один раз в неделю после выписки пациента на амбулаторный этап. На амбулаторном этапе, если при осмотре полости обнаруживалось, что эпидермизация близка к завершению — на следующие осмотры пациент приглашался с частотой один раз в три дня. Следует добавить, что при возникновении гнойно-воспалительных осложнений в ухе в послеоперационном периоде, помимо системной антибиотикотерапии, использовалось и местное лечение, исключая препараты, содержащие эпидермальный фактор роста и сульфадиазин серебра. После исчезновения симптомов воспаления местное лечение прекращалось, и пациенты наблюдались до полной эпителизации полости

Результаты и анализ исследований

Значимых различий по полу, среднему возрасту, стороне проведения операции (правое ухо: левое ухо) между тремя группами не было.

В результате проведенного дисперсионного анализа методом Краскела-Уоллиса и медианного теста, мы

можем утверждать, что с учетом числа наблюдений в каждой экспериментальной группе, которые лежат ниже (или равны) общей медианы и числа наблюдений, лежащих выше общей медианы, наиболее высокая скорость ранозаживления послеоперационной полости отмечается в I группе исследования, где применялся эпидермальный фактор роста.

Как отражает коробочная диаграмма размаха, с учетом минимальной асимметрии выброса, оптимальное время от операции до полной эпидермизации полости происходит в I группе исследования, где используется эпидермальный фактор роста.

Выводы

1. Проведя сравнительный анализ результатов трех групп, то становится видно выгодное отличие первой группы (среднее значение 19,11 дней). Отсюда можно сделать вывод о значительном положительном влиянии эпидермального фактора роста на скорость ранозаживления (эпидермизации) в малой послеоперационной полости височной кости (объемом менее 2-х куб. см), полученной в ходе санлирующей операции на среднем ухе по открытому типу.
2. Результаты регенерации эпителия из второй и третьей групп схожи. На основании этого можно утверждать, что сульфадиазин серебра принципиально не влияет на скорость эпидермизации послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе санлирующей операции на среднем ухе по открытому типу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Часть I. Российская оториноларингология. 2016;3:115–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-115-124>
2. Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатома среднего уха (часть II): особенности клинической картины и диагностики (обзор литературных данных). Российская оториноларингология. 2016;4:82–92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-4-82-92>
3. Аникин И.А., Бокучава Т.А., Хамгушкеева Н.Н., Князев А.Д. Влияние патологии протимпанума на результаты хирургического лечения пациентов с приобретенной холестеатомой среднего уха. Российская оториноларингология. 2020;19(5):25–35. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-25-35>
4. Стяжкин Д.Д., Дворянчиков В.В., Сыроежкин Ф.А., Коровин П.А. Актуальные вопросы мастоидопластики при реконструктивных операциях на среднем ухе. Российская оториноларингология. 2019;18(5):82–88. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-82-88>
5. Семенов Ф.В., Ридненко В.А., Немцева С.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде. // Вестник оториноларингологии. 2005. № 3. С. 48–49 URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9187159>
6. Янов Ю.К., Ситников В.П., Аникин И.А. [и др.] Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование // Российская оториноларингология. 2005. № 4. С. 149–154 URL: <http://entru.org/archiv.html>
7. Огнетов С.Ю., Кравчук А.П. Способ эпидермизации послеоперационной полости у пациентов, перенесших общеполостную санлирующую операцию на среднем ухе // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sposob-epidermizatsii-posleoperatsionnoy-polosti-u-patsientov-perenessih-obshchepolostnuyu-saniruyuschuyu-operatsiyu-na-srednem-uhe> (дата обращения: 19.12.2021).
8. Огнетов С.Ю. Проблема ранозаживления в хирургии уха и способы ее решения // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10, № 2. С. 43–47. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).43-47

9. Никитина З.К. Научно-методические основы комплексной технологии получения биологически активных веществ из рекомбинантных штаммов — продуцентов эпидермального фактора роста.: дис. . . . д-р биол.наук Москва, 2000. 299 с.
10. Николаев М.П., Пуряев А.С. Биокмпозиционные материалы для мастоидопластики послеоперационной полости при хроническом деструктивном среднем отите //Российская оториноларингология. 2006. № .2(21). С. 63–65 URL: <http://entru.org/archiv.html>
11. В.П. Ситников, Эль-Рефай Хусам, Е.С. Ядченко Эволюция взглядов на реконструктивную хирургию уха при хроническом гнойном среднем отите (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 2 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-vzglyadov-na-rekonstruktivnyuyu-hirurgiyu-uha-pri-hronicheskom-gnoynom-srednem-otite-obzor-literatury> (дата обращения: 19.12.2021).
12. Огнетов С.Ю., Кравчук А.П. Влияние объема трепанационной полости височной кости на послеоперационный период у пациентов, перенесших общеполостную санирующую операцию на среднем ухе // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-obema-trepanatsionnoy-polosti-visochnoy-kosti-na-posleoperatsionnyy-period-u-patsientov-perenessih-obschepolostnyuyu> (дата обращения: 19.12.2021).

© Исаченко Вадим Сергеевич (v.isachenko@niilor.ru), Огнетов Сергей Юрьевич (ognetovlor@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Ижевск