

Лечение перфорации барабанной перепонки плазмой крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста

А.И. Крюков^{1,2}, А.В. Гуров^{1,2}, А.Г. Ермолаев¹, З.В. Мурзаханова^{1✉}, z-u-l-4-i-k@mail.ru, Т.К. Дубовая¹, А.А. Бахтин³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

³ Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Введение. Проблема развития острого посттравматического отита не утратила своей актуальности. Длительное сохранение дефекта барабанной перепонки способствует развитию хронического воспаления в среднем ухе и ухудшению качества жизни больных.

Цель исследования. Изучить влияние плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста на регенерацию тканей барабанной перепонки у пациентов с острой посттравматической перфорацией.

Материалы и методы. Пациентов с острой посттравматической перфорацией барабанной перепонки разделили на основную (24 человека) и контрольную (19 человек) группы. Пациентам основной группы в область перфорации барабанной перепонки однократно аппликационно вводили густок аутоплазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. Пациентам контрольной группы производили динамическое наблюдение за процессами естественной регенерации тканей барабанной перепонки. На 5, 10 и 15-е сут. проводили оценку регенерации тканей барабанных перепонки субъективно (жалобы больных, аудиометрия) и объективно (отоскопия с расчетом динамики относительной площади перфорации, отоакустическая эмиссия).

Результаты. Однократная аппликация плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, на область перфорации достоверно чаще сопровождалась закрытием перфорации барабанной перепонки ($p \leq 0,01$) и уменьшением средней относительной площади перфорации барабанной перепонки на 10-е и 15-е сут. исследования ($p \leq 0,01$). Динамика средней относительной площади перфорации барабанной перепонки отражала большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки в основной группе. Лучшее заживление барабанной перепонки у пациентов основной группы сопровождалось улучшением слуховой функции пораженного уха. Качество слуха было в среднем достоверно лучше у пациентов основной группы, чем у пациентов контрольной группы, как на 10-й, так и на 15-й день наблюдения ($p \leq 0,01$).

Вывод. Клиническое применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, благоприятно влияет на скорость, интенсивность закрытия перфорации барабанной перепонки и слух.

Ключевые слова: барабанная перепонка, регенерация барабанной перепонки, травматическая перфорация барабанной перепонки, посттравматический отит, снижение слуха

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Дубовая Т.К., Бахтин А.А. Лечение перфорации барабанной перепонки плазмой крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. *Медицинский совет.* 2021;(12):110–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-110-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eardrum perforation treatment blood plasma enriched with platelet growth factors

Andrey I. Kriukov^{1,2}, Alexander V. Gurov^{1,2}, Aleksandr G. Ermolaev¹, Zulfiya V. Murzakhanova^{1✉}, z-u-l-4-i-k@mail.ru, Tatiana K. Dubovaya¹, Arthyr A. Bakhtin³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. The problem of the development of acute post-traumatic otitis media has not lost its relevance. Long-term preservation of the defect of the tympanic membrane contributes to the development of chronic inflammation in the middle ear and a deterioration in the quality of life of patients.

Objective. To study the effect of blood plasma enriched with platelet growth factors on the regeneration of the tympanic membrane tissues in patients with acute post-traumatic perforation.

Materials and methods. Patients with acute post-traumatic perforation of the tympanic membrane were divided into the main (24 people) and control (19 people) groups. Patients of the main group in the area of perforation of the tympanic membrane were injected once by application with a clot of autoplasm, enriched with platelet growth factors. The control group patients underwent dynamic observation of the processes of natural regeneration of the tympanic membrane tissues. On the 5, 10 and 15th days, the tissue regeneration of the tympanic membranes was assessed subjectively (patient complaints, audiometry) and objectively (otoscopy with the calculation of the dynamics of the relative perforation area, otoacoustic emission).

Results. A single application of blood plasma enriched with platelet growth factors to the perforation area was significantly more often accompanied by closure of the tympanic membrane perforation ($p \leq 0.01$) and a decrease in the average relative area of the tympanic membrane perforation on days 10 and 15 of the study ($p \leq 0.01$). The dynamics of the average relative area of the tympanic membrane perforation reflected a high rate of closure of the tympanic membrane defect in the main group. Better healing of the tympanic membrane in patients of the main group was accompanied by an improvement in the auditory function of the affected ear. The quality of hearing was, on average, significantly better in the patients of the main group than in the patients of the control group, both on the 10th and 15th days of observation ($p \leq 0.01$).

Conclusion. Clinical use of blood plasma enriched with platelet growth factors has a beneficial effect on the rate, intensity of closure of the tympanic membrane perforation and hearing.

Keywords: tympanic membrane, regeneration of the tympanic membrane, traumatic perforation of the tympanic membrane, post-traumatic otitis media, hearing loss

For citation: Kriukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Dubovaya T.K., Bakhtin A.A. Eardrum perforation treatment blood plasma enriched with platelet growth factors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):110–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-110-115>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Барабанная перепонка является структурой, наиболее уязвимой к резким перепадам атмосферного давления. Разница давлений снаружи и внутри перепонки всего в 0,34 атм. (34,47 Па) уже способна привести к разрыву барабанной перепонки, а при воздействии 1,02 атм. барабанная перепонка разрывается на 50% диаметра [1–4]. Подобные резкие перепады атмосферного давления возможны, помимо прямого воздействия повреждающего фактора и аутоотравматизации, при авиaperелетах, при ударе ладонью по уху, занятии дайвингом и др., что обуславливает высокую частоту встречаемости острой посттравматической перфорации барабанной перепонки [3–8].

В последнее десятилетие в США на долю заболеваний среднего уха, сопровождающихся развитием перфорации, приходится от 1 до 3% населения страны, а среди населения мира – не менее 1% [5, 6]. В то же время в 30% случаев перфорация барабанной перепонки осложняется развитием среднего отита [7–10]. В РФ в 2018 г. было зарегистрировано 37 861 случай госпитализаций пациентов с перфоративными отитами различной этиологии [4, 6].

Улучшение результатов лечения острой перфорации барабанной перепонки является важной задачей современной оториноларингологии, что обусловлено как высокой частотой встречаемости перфорации барабанной перепонки, полиэтиологичностью данного состояния, так и зачастую неудовлетворительными результатами ее хирургической коррекции [4, 7–12]. При этом продолжительность сохранения дефекта барабанной перепонки напрямую связана с частотой развития воспаления среднего уха и впоследствии с тугоухостью [13–17].

В настоящее время разработано множество различных способов консервативного и хирургического закрытия

перфорации барабанной перепонки [12, 17]. Однако, несмотря на это, существующие различные методики закрытия перфорации барабанной перепонки не всегда эффективны. В последние десятилетия тканевая инженерия и клеточная терапия находят все большее применение в клинической практике [18–21]. Так, одним из современных направлений реконструктивно-восстановительной хирургии является применение биотехнологий для ускорения регенерации поврежденных тканей [22–25]. На сегодняшний день опубликовано множество работ, подтверждающих эффективность использования плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (ПКОТФР), в травматологии, пластической хирургии, стоматологии, косметологии и др. [26–30]. В его основе лежат исследования, в которых было установлено, что в тромбоцитах содержится большое количество белков, в т.ч. ростовые факторы, регуляторные белки цитоскелета, цитокины, сигнальные молекулы, мембранные белки, некоторые факторы свертывания крови и другие биологически активные вещества [31–33].

Достижения в изучении процессов регенерации тканей путем использования тромбоцитарных факторов роста и отсутствие четких представлений о влиянии ПКОТФР на регенерацию перфорации барабанной перепонки в клинике обусловили актуальность исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентов с острой перфорацией барабанной перепонки разделили на две группы: основную (24 человека) и контрольную (19 человек), достоверно не различавшиеся по возрастным, гендерным признакам, частоте и выраженности расстройства слуха. Всем пациентам в день первичного обращения проводили комплексное обследование, включающее: общий анализ крови; общий анализ

мочи; отоскопию; КТ височных костей; тональную пороговую аудиометрию в диапазоне частот от 125 до 20 000 Гц и отоакустическую эмиссию (регистрировали задержанную вызванную отоакустическую эмиссию (ЗВОАЭ) и отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (ПАОАЭ)); оценивали жалобы пациентов на изменение слуха по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие или отсутствие болезненных ощущений в пораженном ухе, а также наличие или отсутствие высокочастотного шума в пораженном ухе. Сравнивали показатели аудиологического исследования на пораженной и интактной стороне. Степень снижения слуха оценивали согласно Международной классификации ВОЗ на частотах 500, 1 000, 2 000, 4 000 Гц. Через 15 дней после первичного обращения проводили контрольную тональную пороговую аудиометрию и регистрировали отоакустическую эмиссию. На 5, 10 и 15-е сут. проводили отоскопическую оценку регенерации барабанной перепонки. Изображение фотографировали, в программе ImageJ 1.52 производили расчет динамики относительной площади перфорации барабанной перепонки и оценивали следующие критерии: закрытие перфорации барабанной перепонки; сохранение перфорации барабанной перепонки без признаков воспалительных изменений; наличие признаков воспалительных изменений тканей барабанной перепонки (клинические признаки отита). В те же сроки в динамике оценивали жалобы пациентов на изменения слуха на стороне перфорации с использованием ВАШ. Также оценивали наличие либо отсутствие жалоб на болезненные ощущения и высокочастотный шум в пораженном ухе.

Пациентам основной группы непосредственно перед манипуляцией произвели забор 2 мл аутокрови из вены. После этапа центрифугирования в режиме 230 грт 8 мин происходило разделение крови на три составляющие: слой с плазмой крови и тромбоцитами, слой лейкоцитов и слой эритроцитов. Верхний слой, содержащий аутоплазму крови с тромбоцитами, селективно отбирали с помощью стерильной пипетки Пастера, добавляли катализатор (10%-ный раствор CaCl_2), через 15 мин происходило образование сгустка ПКОТФР. Полученный сгусток ПКОТФР вводили однократно аппликационно в область перфорации барабанной перепонки с помощью стерильной пипетки Пастера только пациентам основной группы. Введенный тромбоцитарный сгусток подвергался резорбции на следующие сутки после введения в область перфорации барабанной перепонки. Пациентам контрольной группы проводили лишь динамическое наблюдение за самостоятельными процессами регенерации барабанной перепонки.

Статистическую обработку клинических данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA. Переменные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении переменных их представляли как средние арифметические величины (M) со средним квадратичным отклонением (s). Для определения статистической значимости нормально распределенных переменных применяли t -критерий Стьюдента. Определение значимости отличий переменных, не получивших нормального распределения,

проводили с использованием U -критерия Вилкоксона либо Манна – Уитни (для независимых групп). Статистическую значимость различий принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении тональной пороговой аудиометрии в день первичного обращения у всех пациентов обеих групп выявили снижение слуха на стороне поражения по кондуктивному типу легкой или I степени. Также у всех пациентов обеих групп в день обращения не удалось зарегистрировать отоакустическую эмиссию в окне исследования в диапазоне 0,5–10 000 Гц в связи с наличием перфорации барабанной перепонки.

На 5-е сут. наблюдения закрытие перфорации барабанной перепонки отметили при отоскопии только у пациентов основной группы в 4 случаях из 24 ($p \leq 0,05$).

На 10-е сут. наблюдения у 12 из 24 пациентов основной группы регистрировали закрытие перфорации барабанной перепонки, в то время как у пациентов контрольной группы закрытия перфорации не наблюдали ($p \leq 0,01$).

На 15-е сут. наблюдения закрытие перфорации барабанной перепонки регистрировали только у пациентов основной группы в 18 случаях из 24 в сравнении с пациентами контрольной группы, где закрытия перфорации не происходило ($p \leq 0,01$).

На 15-е сут. наблюдения у пациентов основной группы регистрировали достоверно меньшее количество случаев с сохранением перфорации барабанной перепонки в сравнении с пациентами контрольной группы (6 из 24 случаев в основной группе при отсутствии случаев закрытия перфорации в контрольной группе) ($p \leq 0,05$). Закрытие перфорации барабанной перепонки у пациентов основной группы происходило достоверно чаще к 15-м сут. (в 4 случаях на 5-е сут. и в 18 случаях на 15-е сут.) ($p \leq 0,05$).

Необходимо отметить, что у пациентов основной группы не регистрировали ни одного случая воспалительных изменений тканей барабанной перепонки на всем протяжении исследования, в то время как у пациентов контрольной группы наблюдали три подобных случая ($p^3 \geq 0,05$).

При первичном обращении и через 5 дней наблюдения достоверно значимой разницы размеров средней относительной площади перфорации барабанной перепонки у пациентов основной и контрольной групп не отметили. Однако уже через 10 дней после первичного осмотра средняя относительная площадь перфорации барабанной перепонки у пациентов основной группы составила $5,1 \pm 5,7\%$, что было достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы – $10,9 \pm 2,9\%$ ($p \leq 0,01$). Через 15 дней этот показатель у пациентов основной группы составил $1,5 \pm 2,7\%$, что было также достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы – $6,0 \pm 2,9\%$ ($p \leq 0,01$), и отражает разницу между скоростью и интенсивностью закрытия дефекта барабанной перепонки в группах (табл.).

Достоверную разницу показателей средней относительной площади перфорации барабанной перепонки

● **Таблица.** Динамика относительной площади перфорации барабанной перепонки у пациентов основной (n = 24) и контрольной (n = 19) групп

● **Table.** Dynamics of the relative area of tympanic membrane perforation in patients of the main (n = 24) and control (n = 19) groups

Группа	Показатели относительной площади ПБП (%) в сроки наблюдения			
	День обращения	5-й день	10-й день	15-й день
Основная	20,5 ± 5,8	11,9 ± 8,23	5,1 ± 5,7**	1,5 ± 2,7**
Контрольная	18,5 ± 3,2	15,1 ± 3,3	10,9 ± 2,9	6,0 ± 2,9

p < 0,01 достоверность между группами в тот же период наблюдения.

отмечали также между этапами исследования в обеих группах. Так, к 15-м сут. наблюдали уменьшение диаметра перфорации барабанной перепонки (p < 0,05). Однако у пациентов основной группы уменьшение относительной площади перфорации барабанной перепонки в 1,7 раза произошло уже на 5-е сут., в 4,02 раза – на 10-е сут. и в 13,64 раза на 15-е сут. наблюдения (p < 0,05). У пациентов контрольной группы на 5-е сут. наблюдения уменьшение относительной площади перфорации барабанной перепонки произошло в 1,22 раза, на 10-е сут. – в 1,69 раза и в 3,05 раза на 15-е сут. наблюдения (p < 0,05). Приведенные показатели отражают большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки у пациентов основной группы.

Лучшее заживление барабанной перепонки у пациентов основной группы сопровождалось улучшением слуховой функции пораженного уха.

Качество слуха по ВАШ уже на 10-е и 15-е сут. исследования было лучше у пациентов основной группы. Так, 7 пациентов отметили улучшение слуха по ВАШ до 0 баллов (отсутствие жалоб на снижение слуха) на 10-е сут. и 18 – на 15-е сут., что было достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы (p < 0,01). Все больные контрольной группы отмечали улучшение слуха на 15-е сут. наблюдения и оценили его в среднем на 2 балла по ВАШ (наличие незначительного снижения слуха).

Параллельно с оценкой жалоб пациентов изучали динамику показателей тональной пороговой аудиометрии в диапазоне частот от 125 до 20 кГц. У пациентов основной группы на 15-е сут. наблюдения показатели

интенсивности слуховой функции при аудиологическом исследовании на частотах от 250 до 4 000 Гц были достоверно ниже (лучше), чем показатели интенсивности при первичном исследовании (p < 0,05). У пациентов контрольной группы на 15-е сут. наблюдения показатели интенсивности слуховой функции при проведении аудиологического исследования были также ниже (лучше), чем показатели интенсивности при первичном исследовании, но достоверно различались (p < 0,05) только на частотах от 250 до 2 000 Гц включительно.

Помимо субъективного исследования слуховой функции в динамике, пациентам обеих групп провели объективное исследование. В качестве объективного исследования слуховой функции применили отоакустическую эмиссию (регистривали ЗВОАЭ и ПИОАЭ) на 15-й день наблюдения.

Через 15 дней после первичной явки у 18 пациентов (75%) основной группы выявляли отоакустическую эмиссию на всех частотах при стимуляции в окне исследования в диапазоне 0,5–10 000 Гц (p < 0,05). Наряду с этим, у пациентов контрольной группы отоакустическую эмиссию зарегистрировать не удалось в связи с сохраняющейся перфорацией барабанной перепонки.

ВЫВОДЫ

Из полученных результатов исследования следует, что использование однократной аппликации ПКOTФР в область перфорации достоверно чаще сопровождалось закрытием перфорации барабанной перепонки (p < 0,01) и уменьшением средней относительной площади перфорации барабанной перепонки на 10-е и 15-е сут. исследования (p < 0,01). Закрытие дефекта барабанной перепонки отмечали только в основной группе. Поэтапная динамика средней относительной площади перфорации барабанной перепонки в каждой группе отражала большую скорость закрытия дефекта барабанной перепонки в основной группе.

Таким образом, клиническое применение ПКOTФР благоприятно влияет на скорость, интенсивность закрытия перфорации барабанной перепонки и слуховую функцию, что было подтверждено нами с помощью как субъективных, так и объективных методов исследования.



Поступила / Received 20.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

- Ritenour A.E., Wickley A., Ritenour J.S., Kriete B.R., Blackburn L.H., Holcomb J.B., Wade C.E. Tympanic Membrane Perforation and Hearing Loss from Blast Overpressure in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom wounded. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S174–S178. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181660773e>.
- Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. *Заболевания среднего уха: руководство для врачей*. М.: Медицина; 1988. 288 с.
- Родионова О.И., Ярута А.В. Травматическая перфорация барабанной перепонки. *Военная медицина*. 2018;(2):31–32. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/files/b6b0029da087a477737c29e43973a45a/>.
- Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., Сидорина Н.Г., Калюшина А.С. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9–15. <https://doi.org/10.17116/otirino20178249-15>.
- Feidt H., Federspil P. Personal Studies on the Current Spectrum of Pathogenic Bacteria in Otitis Externa and Chronic Otitis Media. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(7):401–406. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2007-998363>.
- Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursoy S.T., Gokce H. A Multivariate Analysis of otological, Surgical and Patient-Related Factors in Determining Success in Myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x>.
- Амонов Ш.Э., Саидов С.Х., Амонов А.Ш. Комплексная диагностика экссудативного среднего отита у детей. *Российская оториноларингология*. 2012;(5):14–16. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2012/05/j_rus_LOR_5_2012.pdf.
- Староха А.В., Давыдов А.В., Кочеров С.Н. Способ мирингопластики без заполнения барабанной полости рассасывающимися материалами.

- Российская оториноларингология. 2012;(3):115–119. Режим доступа: http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2012.pdf.
- Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Попова Б.А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. *Российская оториноларингология*. 2009;(4):114–118. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 - Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Миронов А.А. Подготовка больного хроническим гнойным мезотимпанитом к операции на ухе. В: *Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха: материалы российской научно-практической конференции*. М.; 2002. С. 107–108.
 - Pannu K.K., Chadha S., Kumar D., Preeti. Evaluation of Hearing Loss in Tympanic Membrane Perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(3):208–213. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0129-6>.
 - Свистушкин В.М., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т., Артамонова П.С. Возможности закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки: от исторических аспектов до современных методов. *Медицинский совет*. 2020;(6):122–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-122-126>.
 - Семенов Ф.В. Отомикроскопическое обследование больных с патологией среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2001;(4):48–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
 - Крюков А.И., Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В., Муратов Д.Л. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):17–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406117>.
 - Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т. Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019;(8):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.
 - Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Попова Б.А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. *Российская оториноларингология*. 2009;(4):114–118. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 - Гаров Е.В., Крюков А.И., Зеленкова В.Н., Сидорина Н.Г., Калюшина А.С. Атипичное течение воспаления в среднем ухе. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(4):9–15. <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
 - Anitua E., Aguirre J., Algorta J., Ayerdi E., Cabezasa A.I., Orive G., Andia I. Effectiveness of Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Chronic Cutaneous Ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84B(2):415–421. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>.
 - Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y. Can Platelet-Rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424–431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
 - Zhou S., Estrera A., Miller C., Ignacio C., Panthayi S., Loubser P. et al. Analysis of Autologous Platelet-Rich Plasma during Ascending and Transverse Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1525–1530. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.054>.
 - Цепколенко В.А., Суровяк П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование *in vivo*. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350>.
 - Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E., Yaacobi E., Mann G. et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) as Atreatment for High Ankle Sprain in Elite Athletes: A Randomized Control Trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383–3392. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3119-x>.
 - Хелминская Н.М., Кравец В.И., Гончарова А.В., Краснов Н.М. Об эффективности и перспективах использования плазмы крови в комплексном замещении ограниченных костных дефектов челюстей. *Медицинский альманах*. 2015;(3):199–202. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
 - Saliba I., Alzahrani M., Zhu T., Chemtob S. Growth Factors Expression in Hyaluronic Acid Fat Graft Myringoplasty. *Laryngoscope*. 2014;124(6):224–230. <https://doi.org/10.1002/lary.24468>.
 - Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466. <https://doi.org/10.3390/cells8050466>.
 - Hajjioannou J.K., Bizakis A., Fragiadakis G., Bourolia C., Spanakis I., Chlouverakis G., Bizakis J. Optimal Time for nasal Packing Removal after Septoplasty A Comparative Study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=609>.
 - Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147–159. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>.
 - Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2019;(20):108–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-108-114>.
 - Requel C.A., Requel S., Granja P.L. Fibroblasts as Maestros Orchestrating Tissue Regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. <https://doi.org/10.1002/term.2405>.
 - Yaşar, M., Kaya A., Karaman H., Kavugudumaz M., Polat H., Sağıt M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. <https://doi.org/10.5152/iao.2016.1612>.
 - Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M., Kammar H., Mann G. et al. Standardization of the Functional Syndesmosis Widening by Dynamic U.S Examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-9>.
 - Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein Synthesis by Platelets: Historical and New Perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7856.2008.03211.x>.
 - Werner S., Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.

References

- Ritenour A.E., Wickley A., Ritenour J.S., Kriete B.R., Blackbourne L.H., Holcomb J.B., Wade C.E. Tympanic Membrane Perforation and Hearing Loss from Blast Overpressure in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom wounded. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S174–S178. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160773e>.
- Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. *Middle Ear Diseases: A Guide for Doctors*. Moscow: Meditsina; 1988. 288 p. (In Russ.).
- Rodionova O.I., Yaruta A.V. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. *Voennaya meditsina = Military Medicine*. 2018;(2):31–32. (In Russ.) Available at: <https://www.bsmu.by/files/b6b0029da087a477737c29e43973a45a/>.
- Garov E.V., Kryukov A.I., Zelenkova V.N., Sidorina N.G., Kaloshina A.S. Atypical Inflammation of the Middle Ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
- Feidt H., Federspil P. Personal Studies on the Current Spectrum of Pathogenic Bacteria in Otitis Externa and Chronic Otitis Media. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(7):401–406. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2007-998363>.
- Onal K., Kazikdas K.C., Uğuz M.Z., Gursoy S.T., Gokce H. A Multivariate Analysis of otological, Surgical and Patient-Related Factors in Determining Success in Myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x>.
- Amonov Sh.E., Saidov S.H., Amonov A.Sh. Comprehensive Diagnosis of Exudative Otitis Media in Children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(5):14–16. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2012/05/j_rus_LOR_5_2012.pdf.
- Starokha A.V., Davydov A.V., Kocherov S.N. Myringoplasty without Filling the Tympanic Cavity Absorbable Materials. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(3):115–119. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2012.pdf.
- Polyakova S.D., Bateneva N.N., Popova E.A. Complex Method for Diagnostics and Treatment of Traumatic Otitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(4):114–118. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
- Pal'chun V.T., Luchihin L.A., Mironov A.A. Preparation of a Patient with Chronic Purulent Mesotympanitis for Ear Surgery. In: *Modern Problems of Upper Respiratory Tract and Ear diseases: Materials of the Russian Scientific and Practical Conference*. Moscow; 2002; pp. 107–108. (In Russ.).
- Pannu K.K., Chadha S., Kumar D., Preeti. Evaluation of Hearing Loss in Tympanic Membrane Perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(3):208–213. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0129-6>.
- Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T., Artamonova P.S. Chronic Tympanic Membrane Perforation Closure: From Historical Aspects to Modern Methods. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-122-126>.
- Seменов V.F. Otomicroscopic Examination of Patients with Middle Ear Pathology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2001;(4):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19730876>.
- Kryukov A.I., Gurov A.V., Elchaninov A.V., Murzahanova Z.V., Muratov D.L. The Use of Blood Plasma Enriched with Platelet Growth Factors during Experimental Perforation of the Tympanic Membrane. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406117>.
- Svistushkin V.M., Timashev P.S., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T. Tissue-Engineering Approach to Closure of Persistent Eardrum Perforations. *Meditsinskiy*

- sovet = Medical Council. 2019;(8):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.
16. Polyakova S.D., Bateneva N.N., Popova E.A. Complex Method for Diagnostics and Treatment of Traumatic Otitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(4):114–118. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2009/04/j_rus_LOR_4_2009.pdf.
 17. Garov E.V., Kryukov A.I., Zelenkova V.N., Sidorina N.G., Kaloshina A.S. Atypical Inflammation of the Middle Ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(4):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20178249-15>.
 18. Anitua E., Aguirre J., Algorta J., Ayerdi E., Cabezas A.I., Orive G., Andia I. Effectiveness of Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Chronic Cutaneous Ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84B(2):415–421. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30886>.
 19. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., Seo Y.J., Lee Y. Can Platelet-Rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):424–431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
 20. Zhou S., Estrera A., Miller C., Ignacio C., Panthayi S., Loubser P. et al. Analysis of Autologous Platelet-Rich Plasma during Ascending and Transverse Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1525–1530. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.054>.
 21. Tsepikolenko V.A., Surovyak P. Type I Collagen Synthesis PRP-Stimulation in Human Skin: Placebo-Controlled *in vivo* Research. *Vestnik esteticcheskoy meditsiny = Journal of Aesthetic Medicine*. 2012;11(3):17–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079350>.
 22. Laver L., Carmont M.R., McConkey M.O., Palmanovich E., Yaacobi E., Mann G. et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) as Atreatment for High Ankle Sprain in Elite Athletes: A Randomized Control Trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3383–3392. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3119-x>.
 23. Khelminskaya N.M., Kravets V.I., Goncharova A.V., Krasnov N.M. On Efficiency and Prospects of Use of Blood Plasma in Complex Substitution and Limitation of Bone Defects of Jaws. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2015;(3):199–202. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24361078>.
 24. Saliba I., Alzahrani M., Zhu T., Chemtob S. Growth Factors Expression in Hyaluronic Acid Fat Graft Myringoplasty. *Laryngoscope*. 2014;124(6):224–230. <https://doi.org/10.1002/lary.24468>.
 25. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development. *Cells*. 2019;8(5):466. <https://doi.org/10.3390/cells8050466>.
 26. Hajioannou J.K., Bizaki A., Fragiadakis G., Bourolis C., Spanakis I., Chlouverakis G., Bizakis J. Optimal Time for nasal Packing Removal after Septoplasty A Comparative Study. *Rhinology*. 2007;45(1):68–71. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=609>.
 27. Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147–159. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>.
 28. Gurov A.V., Elchaninov A.V., Murzakanova Z.V. Application of Blood Plasma Enriched with Platelet Derived Growth Factors in Experimental Perforation of the Tympanic Membrane. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-108-114>.
 29. Requel C.A., Requel S., Granja P.L. Fibroblasts as Maestros Orchestrating Tissue Regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):240–251. <https://doi.org/10.1002/term.2405>.
 30. Yaşar, M., Kaya A., Karaman H., Kavugudurmaz M., Polat H., Sağıt M., Özcan İ. Potential Curative Role of Hypericum Perforatum in an Experimental Rat Model of Tympanic Membrane Perforation. *J Int Adv Otol*. 2016;12(3):252–256. <https://doi.org/10.5152/iao.2016.1612>.
 31. Mei-Dan O., Carmont M., Laver L., Nyska M., Kammur H., Mann G. et al. Standardization of the Functional Syndesmosis Widening by Dynamic U.S Examination. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5:9. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-9>.
 32. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein Synthesis by Platelets: Historical and New Perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x>.
 33. Werner S., Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>.

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-8483-2530

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9811-8397; alex9999@inbox.ru

Ермолаев Александр Владимирович, врач-аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-2642-5173; ermolaev2009@yandex.ru

Мурзаканова Зулфия Ваизовна, врач-аспирант, кафедра оториноларингологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7412-6448; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Бахтин Артур Александрович, к.м.н., заведующий отделением патологической анатомии, Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ORCID: 0000-0003-0232-0545; otolar@fmbamail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kriukov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-8483-2530

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; ORCID: 0000-0001-9811-8397; alex9999@inbox.ru

Aleksandr G. Ermolaev, Postgraduate Physician, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2642-5173; ermolaev2009@yandex.ru

Zulfiya V. Murzakanova, Postgraduate Physician, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7412-6448; z-u-l-4-i-k@mail.ru

Tatiana K. Dubovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7936-180X

Arthyr A. Bakhtin, Cand. Sci. (Med.), Head of Division, Head of Department of Pathological Anatomy, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0000-0003-0232-0545; otolar@fmbamail.ru