

УДК 616.5-039.77-08-06:[615.382:612.111.7](048)

Обзор

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ (ОБЗОР)

Т.О. Поляева – ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, клиника кожных и венерических болезней, врач-дерматовенеролог; С.Р. Утц – ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук.

THE USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN DERMATOCOSMETOLOGY (REVIEW)

T.O. Polyayeva – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Clinic for Skin and Venereal Diseases, Dermatologist; S.R. Utz – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 27.08.2016 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2016 г.

Поляева Т.О., Утц С.Р. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в дерматокосметологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12(3): 518–520.

Обзор литературных данных посвящен применению плазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях медицины, а также методам ее приготовления и вариантам использования в дерматокосметологии.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста, гнездная алопеция, андрогенетическая алопеция.

Polyayeva TO, Utz SR. The use of platelet-rich plasma in dermatocosmetology (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12(3): 518–520.

There is an overview of the literature is carried out reflecting the use of platelet-rich plasma in various fields of medicine, methods of preparation and its use in dermatology.

Key words: platelet-rich plasma, growth factors, alopecia areata, androgenetic alopecia.

В последние годы появляется все больше сообщений, посвященных аутологичной плазме, обогащенной тромбоцитами (PRP – platelet-rich plasma). Метод PRP-терапии широко используется в регенеративной медицине в качестве лечебного средства, и интерес к нему только растет. Методика основана на получении плазмы из цельной крови пациента. После центрифугирования происходит разделение форменных элементов крови, остается плазма с тромбоцитами, которые в итоге центрифугирования превышают исходное значение в среднем в 3-6 раз. Использование аутокрови делает этот метод абсолютно безопасным в плане трансмиссивных болезней. PRP представляет сложную смесь факторов роста, цитокинов, хемокинов, и все эти биологически активные вещества представлены в плазме в физиологической концентрации, что выгодно отличает PRP от использования рекомбинантных факторов роста. Кроме того, отсутствует действие на ядро клетки, поэтому PRP лишена мутагенного эффекта [1].

Убедительные данные свидетельствуют о тесной связи коагуляции с восстановлением тканей. С этой целью PRP была разработана в качестве метода гемостаза. В 1970 г. Matras впервые использовал фибриновый клей для заживления раны на коже в эксперименте с мышами [2]. В конце 1980-х гг. PRP начали применять в качестве аутологичной альтернативы фибриновых герметиков, которые были широко известны в нескольких областях хирургии в Европе. В 1980-х гг. PRP также была использована в качестве ранозаживляющего средства при хронических язвах путем ускорения образования грануляционной ткани [3]. Позже Whitman и Marx популяризовали концепцию факторов роста в челюстно-лицевой хирургии для регенерации тканей [4, 5].

В настоящее время PRP применяется во многих отраслях медицины. За счет содержания тромбина и фибрина PRP играет важную роль в процессах гемостаза и используется в хирургии во время операций

для предотвращения потери крови и аллогенного переливания [3]. Экспериментально инъекции PRP в ишемическую область после инфаркта миокарда у крыс способствовали ангиогенезу и артериогенезу, что открывает новые возможности для кардиохирургии [6]. Bosh с соавт. исследовали влияние PRP на неоваскуляризацию в эксперименте с травмами сухожилий у лошадей и сообщили, что PRP способствует ангиогенезу больше, чем плацебо [7]. Все проведенные исследования показывают снижение времени заживления и регенерации поврежденных тканей. В офтальмологии PRP применяют местно при язвах роговицы для уменьшения воспаления и субъективных ощущений, особенно боли [8]. В пластической хирургии с помощью инъекций PRP можно предотвратить серьезные осложнения, такие как некроз лоскута, а также повысить эффективность трансплантации жировой ткани, ускорить заживление после вмешательства, и усилить регенерацию не только мягких тканей, но и костной и хрящевой тканей [9, 10]. В косметологии PRP применяется для уменьшения глубины морщин, лечения патологии жирной кожи, уменьшения пигментации, а также для лучшего заживления после аблятивного CO₂-лазера и профилактики эритемы и рубцевания [11]. В дерматологии большое применение данный метод нашел для лечения нерубцовых алопеций.

В настоящее время нет единого способа приготовления PRP. При заборе крови используются несколько вариантов антикоагулянтов. Наиболее распространенными являются цитрат натрия, соли цитрата натрия и раствор глюкозы с аденином ACD (acid citrate dextrose), CPD (citrat phosphat dextrose) и без аденина (ACD-A, CPD-A). Описано много методов получения PRP в результате центрифугирования собственной крови пациента [12]. Для этой цели используется различное оборудование, позволяющее получать разные виды PRP [13].

Ehrenfest [14] предложил классифицировать PRP на четыре категории в зависимости от наличия лейкоцитов и фибрина: L-PRP (leucocyte and platelet-rich plasma) – плазма, богатая тромбоцитами и лейкоцитами; P-PRP (pure platelet-rich plasma) – чистая

Ответственный автор – Поляева Татьяна Олеговна
Тел.: +79878128538
E-mail: tatillik@mail.ru

Основные функции и эффекты факторов роста

Фактор роста	Механизм действия
IGF – инсулиноподобный фактор роста	Стимуляция пролиферации фибробластов, синтез коллагена
PDGF – тромбоцитарный фактор роста	Активация пролиферации и миграции фибробластов, активация моноцитов и макрофагов
TGF-β1 – трансформирующий фактор роста	Регуляция пролиферации кератиноцитов, синтез коллагена, подавление апоптоза
VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия	Влияние на проницаемость сосудистой стенки, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток
EGF – эпидермальный фактор роста	Стимуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, стимуляция миграции кератиноцитов
FGF – фактор роста фибробластов	Увеличение количества фибробластов, стимуляция роста эндотелиальных клеток, усиление роста сетки кровеносных сосудов

обогащенная тромбоцитами плазма; P-PRF (pure platelet-rich fibrin) – чистый обогащенный тромбоцитами фибрин, L-PRF (leucocyte and platelet-rich fibrin) – обогащенный тромбоцитами и лейкоцитами фибрин. Тем самым методы приготовления PRP отличаются по композиции, характеру и сроку активации. Целью любой методики является реализация факторов роста, цитокинов, а также плазматических белков, представленных в альфа-гранулах тромбоцитов и лизосомах. На данный момент описано более 30 факторов роста. Особый интерес представляют следующие факторы: инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (ЭФР) и фактор роста фибробластов (FGF). Основные функции этих факторов роста представлены в таблице.

Все эти биологически активные вещества создают оптимальную среду для регенерации и репарации тканей, влияя на пролиферацию клеток и их миграцию, а также на воспаление, ангиогенез и синтез компонентов внеклеточного матрикса.

Для оптимизации процесса секреции факторов роста из альфа-гранул разные авторы предлагают использовать активаторы. К наиболее часто встречающимся относятся Ca^{2+} (в виде глюконата или хлорида кальция) или собственный тромбин. Дегрануляция после активации происходит быстро, поэтому активированная PRP должна быть использована сразу после приготовления [14].

Активно обращаются к PRP для решения многих проблем в трихологии, таких как андрогенетическая алопеция (АГА), диффузное телогеновое выпадение волос, гнездная алопеция, себорейный дерматит, а также во время трансплантации волос. Предполагается, что факторы роста, высвобождающиеся из тромбоцитов, могут воздействовать на стволовые клетки в области фолликула, стимулируя развитие новых фолликулов, содействовать неоваскуляризации и продлевать фазу анагена [15]. Использование PRP для восстановления волос исследовалось многократно. Rinaldi с соавт. [16] описали эффективность и безопасность PRP в лечении гнездной алопеции в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. 45 пациентов с диагнозом «очаговая алопеция» были отобраны для лечения с помощью инъекции PRP, триамцинолона ацетонида (TrA) и плацебо. После трех процедур с интервалами в один месяц у пациентов, получавших PRP, значительно увеличился рост волос по сравнению с теми, кого обрабатывали TrA. У

27% пациентов, пролеченных с помощью TrA, была достигнута полная ремиссия в течение 12 месяцев по сравнению с 60% пациентов, которым были выполнены инъекции PRP. В последующие 6 месяцев 38% пациентов в группе TRA имели рецидив, в то время как ни один пациент из группы PRP не имел рецидива в это время. Через 12 месяцев у 71% пациентов в группе эксперимента TrA был рецидив заболевания, а в группе PRP только у 31%. Доклад об успешном лечении очаговой алопеции и ее тяжелой формы – описания Jeff Donovan, MD, опубликован в 2015 г. [17]. Им была пролечена пациентка, которая имела давность заболевания более десяти лет и была резистентна к стандартному лечению гормональными препаратами и миноксидилом. Отрастание волос отмечалось уже после первой процедуры.

Mubki при лечении очаговой алопеции провел сравнение применения комбинации инъекций TrA (4 процедуры) и плазмы, обогащенной тромбоцитами, (4 процедуры) с интервалом в две недели в течение 16 недель на правой половине головы и 4 процедуры TrA на левой половине головы с 4-недельным интервалом. Проанализировав результаты, он пришел к выводу, что комбинация двух методов дала лучшие показатели увеличения среднего диаметра стержня волоса, тогда как количество терминальных волос по сравнению с исходным уровнем не продемонстрировало значительных различий [18].

Эти пилотные исследования позволяют предположить, что методика PRP может служить безопасным и эффективным методом терапии очаговой алопеции и требует более обширных контролируемых исследований.

Уэбель с соавт. показали, что предварительная обработка фолликулярных графтов с помощью PRP перед трансплантацией приводит к улучшению роста и плотности волос [19].

Тем не менее большинство исследований в дерматологии направлены на изучение андрогенетической алопеции (АГА) [20]. Лечение АГА представляет особый интерес, так как, по данным разных авторов, этой патологией в мире страдают от 30 до 80% населения и эффективная специфическая профилактика и терапия отсутствуют. В настоящее время лечение АГА ограничивается назначением миноксидила и финастериды, одобренных FDA. Уровень удовлетворенности пациентов и нежелательные явления от применения данных средств не позволяют считать их универсальными [21]. В последнее время появляются сообщения о применении плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве эффективной монотерапии АГА.

V. Cervelli с соавт. [22] в 2014 г. провели исследование с клинической и гистоморфологической оценкой. В исследовании принимали участие 10 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет с андрогенетической алопецией (II-IV ст. по Норвуду–Гамельтону). PRP получали центрифугированием крови при 1100 g в течение 10 минут и активирования с помощью Ca^{2+} . Половину проблемной зоны обрабатывали с помощью плазмы, во вторую половину вводился только физиологический раствор в качестве плацебо. Всего было проведено три процедуры с интервалом в месяц. Через 3 месяца результаты этого исследования показали значительное увеличение среднего количества волос в зоне обработки PRP на 18,0 волос/см² в этой области по сравнению с исходным, в то время как в зоне контроля фиксировалось среднее снижение. Микроскопическая оценка показала увеличение толщины эпидермиса в зоне PRP. После двух недель лечения наблюдалось большее количество базальных кератиноцитов и повышение мелких кровеносных сосудов вокруг волосяных фолликулов по сравнению с исходным уровнем.

Gkini с соавт. [23] оценивали эффективность применения PRP у 20 пациентов с андрогенетической алопецией (18 мужчин и 2 женщины). Центрифугировали 16 мл крови при 1500 g в течение пяти минут; полученную плазму, богатую тромбоцитами, в количестве 6 мл активировали с помощью Ca^{2+} (глюконат кальция) и вводили троекратно с интервалом в три недели. Для оценки эффективности применяли pull-test. В начале исследования при проведении теста среднее число потерянных составляло 8 волос, в то время как через 6 недель и через 3 месяца от начала лечения менее чем три волоса вытягивались при аналогичном тесте, составляя нормальную потерю волос. Через 6 месяцев и 1 год средняя потеря увеличилась до 5-6 волос. Несмотря на то что это не объективный метод оценки, он дает представление об общей тенденции выпадения волос. Средняя плотность волос (волосы/см²) выросла через 6 недель (154,80±34,39), через 3 месяца (170,70±37,81), через 6 месяцев (156,23±37,75) и через 1 год (153,70±39,92) по сравнению с началом терапии. Все пациенты отметили улучшение состояния волос.

PRP-инъекции, по мнению многих авторов, оказывают позитивный эффект в лечении андрогенетической алопеции как у мужчин, так и у женщин, без заметных побочных эффектов. Несмотря на пролиферативный и неоваскуляризирующий эффекты, в настоящее время в литературе нет никаких доказательств роли PRP в канцерогенезе, а также опухолевой трансформации при применении данной методики у онкологических больных [3]. Описанные побочные эффекты встречаются при инъекционном применении плазмы и представляют собой боль во время инъекций и эритему.

В заключение следует отметить, что знания о механизмах действия PRP не совершенны. Требуются новые исследования для оптимизации приготовления и использования данной методики при различных патологиях. Неясными остаются и возможные противопоказания и ограничения применения.

Авторский вклад: написание статьи – Т.О. Поляева; утверждение рукописи для публикации – С.Р. Утц.

References (Литература)

1. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4): 489-496.
2. Cheena L, Vivek M. Platelet-Rich Plasma in Dermatology. *JK Science* 2014; 16(4): 147-150.
3. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine* 2013; 8(5): 645-658.
4. Whitman D, Berry R, Green D. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg* 1997; (55): 1294-1299.
5. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; (85): 638-646.
6. Li X, Zhou X, Zeng S, et al. Effects of intramyocardial injection of platelet-rich plasma on the healing process after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 19(5); 363-370.
7. Bosch G, Moleman M, Barneveld A, et al. The effects of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. *Scand J Med Sci Sports* 2011; 21(4): 554-561.
8. Lopes-Plandolit, Morales M, et al. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2010; 29 (8): 843-848.
9. Gentile P, Pasquali C, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mix with platelet-rich plasma. *Surg Innov* 2012; 20(4): 370-376.
10. Sommeling C, Heyneman A, et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery* 2012; 66(3): 301-311.
11. Na J, Choi J, Choi H, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg* 2011; 37(4): 463-468.
12. Hua Lei, Lai Gui, et al. The effect of anticoagulant on the quality and biological efficacy of platelet-rich plasma. *Clinical Biochemistry* 2009; 1452-1460.
13. Dhurat R, Sukesh M, et al. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and authors perspective. *Cutan Aesthetic Surgery* 2014; (7): 189-197.
14. Ehrenfest D, et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte – and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology* 2009; 27(3): 158-167.
15. Li Z, Choi H, Choi D, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 2 (38):1040-1046.
16. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; 169: 690-694.
17. Donovan J. Successful treatment of corticosteroid-resistant ophiasis-type alopecia areata with platelet-rich plasma. *JAAD Case reports* 2015; 1(5): 305-307.
18. Thamer Mubki, et al. Platelet-rich plasma combined with intralesional triamcinolone acetonide for the treatment of Alopecia Areata: A case report. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery* 2016; (20): 87-90.
19. Uebel C, et al. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plastic Reconstructive Surgery* 2006; 118: 1458-1466; discussion 1467.
20. Khaty S, et al. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: myth or an effective tool. *Cutan Aesthetic Surgery* 2014; (7): 107-110.
21. McElwee K, Shapiro J. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Let* 2012; 17: 1-4.
22. Cervelli V, Garcovich S, et al. The effect of Autologous Activated platelet-rich plasma (AA-PRP) injections on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Reserch International* 2014; 760-709.
23. Gkini M, Kouskoukis A, et al. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *Aesthetic Surgery* 2014; 7: 213-219.