

Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций

Олисова О.Ю., Егорова К.Г.

Кафедра кожных венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва

Представлен обзор литературы по лечению нерубцовых алопеций методом введения богатой тромбоцитами плазмы. Описаны клеточные механизмы функционирования волосяных фолликулов, роль стволовых клеток в жизненном цикле волоса, основные эффекты факторов роста, высвобождаемые тромбоцитами. Приведены критерии, остающиеся без оценки в рамках доказательной медицины и требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма; факторы роста; стволовые клетки; нерубцовые алопеции.

PLATELET-RICH PLASMA IN THERAPY OF NONSCARRING ALOPECIA

Olisova O.Yu., Egorova K.G.

I.M.Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

Publications on the treatment of nonscarring alopecias by injections of platelet-rich plasma are reviewed. Cellular mechanisms of hair follicle functioning, role of stem cells in the vital cycle of a hair, and basic effects of growth factors released by platelets are described. The criteria remaining not evaluated within the framework of evidence medicine and in need of further research are presented.

Key words: platelet-rich plasma; growth factors; stem cells; nonscarring alopecias

Здоровые и густые волосы являются символом здоровья и привлекательности. Чтобы понять целесообразность существующих сегодня подходов к лечению и профилактике различных видов облысения, нужно понимать основные закономерности функционирования волосяных фолликулов и знать факторы, участвующие в регуляции клеточной активности.

Волосы являются местом скопления стволовых клеток. Волосяной сосочек содержит популяцию мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Эпидермальные стволовые клетки располагаются в особом выпячивании наружного волосяного влагалища (bulge). Периоды регенерации и быстрого роста (анаген), чередуются с периодами инволюции (катаген) и покоя (телоген), заканчивающих цикл развития волос [1].

В течение цикла роста волоса эпителий и мезенхима обмениваются определенным набором молекулярных сигналов, которые уникальны для телогена, анагена и катагена. Переход волосяного фолликула из позднего телогена к активному росту в анагене инициируется сигналом от волосяного сосочка, вызывающим вертикальную миграцию стволовых клеток из bulge вниз в область герминативной зоны. Здесь под действием сигналов дермы возникает активная пролиферация и дифференцировка эпидер-

мальных клеток. Это возможно в силу анатомически близкого расположения bulge и волосяного сосочка в волосяном фолликуле [1].

Среднее соотношение волос, находящихся в стадии анагена, катагена и телогена, составляет соответственно: 90, 9–10 и менее 1% [1]. При облысении уменьшается процент волос, находящихся в анагене и катагене, но увеличивается процент телогеновых волос.

Известно, что волосяной фолликул может давать рост новых волос до 30 раз. У пациентов 20–30 лет средняя плотность волос на голове составляет 615 на 1 см², в возрасте 30–50 лет 485 на 1 см² и в возрасте 80–90 лет показатель снижается до 435 на 1 см² [2, 3]. Ежедневная физиологическая потеря волос, равномерная по всей поверхности волосистой части головы, может достигать 100 в день. Повышенное выпадение волос приводит к алопеции.

Алопеция – заболевание волосяных фолликулов, характеризующееся полным или частичным отсутствием волос, связанное с воздействием различных патологических факторов. В настоящее время различают рубцовые и нерубцовые алопеции. При нерубцовых алопециях (НА) отсутствует предшествующее поражение кожи и рубец в очаге поражения. Наиболее частые нозологические формы НА: очаговая, андрогенетическая и диффузная телогеновая алопеции. В дерматологической практике среди всех заболеваний волос на долю нерубцовых алопеций приходится более 80%. Нерубцовые алопеции поражают до 40% людей в возрасте до 50 лет.

На сегодняшний день основными методами лечения НА являются глюкокортикоиды, циклоспорин, миноксидил, контактные ирританты. Однако рост

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (Olisovaolga@mail.ru); Егорова Ксения Геннадиевна, соискатель (Drksenia87@gmail.com).

Corresponding author:

Olisova Olga, MD, PhD, DSc, prof. (olisovaolga@mail.ru).

тяжелых торпидных форм, низкая эффективность существующих методов лечения, наличие побочных эффектов, сложность соблюдения длительных курсов терапии указывают на необходимость поиска новых методов лечения.

В настоящее время, благодаря выраженному клиническому эффекту и отсутствию побочных эффектов, одним из перспективных методов лечения алопеции является применение аутологичной плазмы с высоким содержанием тромбоцитов.

В богатой тромбоцитами плазме крови (БТП) концентрация тромбоцитов превышает нормальную. В норме она составляет 150–350 тыс. кл/мкл. Доказано, что стимулирующий эффект БТП проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1 млн/мкл [4]. Тромбоциты – дериваты гемопоэтических клеток костного мозга (мегакариоцитов), срок жизни которых в кровяном русле составляет 7–10 дней [5]. Они служат богатым источником факторов роста (ФР), цитокинов и хемокинов, а также адгезивных белков (фибриногена, фибрина и др.), которые депонируются в органеллах этих клеток – α -гранулах. В последующем основные ФР высвобождаются посредством экзоцитоза после активации тромбоцитов во внесосудистую среду или при попадании тромбоцитов во внесосудистое пространство. За первые 10 мин тромбоциты секретируют около 70% ФР, а в течение часа происходит практически их полное высвобождение. Синтез дополнительного количества ФР продолжается еще не менее 7 дней, после чего тромбоциты завершают свой жизненный цикл [5].

В настоящее время описано более 30 ФР, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов, среди которых особый интерес вызывают [6]:

- тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF);
- фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF);
- эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF);
- инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor 1, IGF-1);
- фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF);
- фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF);
- трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1).

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) способствует активации пролиферации и миграции мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК), фибробластов, гладкомышечных клеток, остеобластов; активации миграции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов; активации макрофагов [6].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) улучшает микроциркуляцию в коже, участвует в ангиогенезе, индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов, таким образом, поддерживая фолликулы в состоянии анагена [6].

Эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует миграцию кератиноцитов, способствует пролиферации эпителиальных, мезенхимальных клеток и фибробластов, участвует в ангиогенезе [6].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) играет важную митогенную и морфогенетическую роль в мезенхимально-эпителиальных взаимодействиях между волосяным сосочком и матриксом волоса, обеспечивая клеточную пролиферацию и дифференцировку в зрелом волосяном фолликуле. Локальное введение IGF-1 в кожу овец стимулирует синтез белка и кератина шерсти [7]. У трансгенных мышей с избыточной экспрессией IGF-1 наблюдается раннее развитие волосяных фолликулов, ускорение цикла роста волос и ускоренная репарация кожи [8].

При подкожном введении фактора роста фибробластов (FGF) мышам, волосяные фолликулы которых находятся в фазе телогена, наблюдается их трансформация в фазу анагена наряду с активацией роста волос [9].

Богатая тромбоцитами плазма применяется также в пластической хирургии, стоматологии, ревматологии, ортопедии, косметологии.

Интерес к применению БТП в трихологии появился в 2003 г., когда при лечении обширной раны у лошади, не поддающейся терапии, использовали БТП. В течение 2 мес произошло полное заживление раны и восстановление волосяного покрова [10].

F. Rinaldi и соавт. [11] провели обследование 50 пациентов. У каждого пациента было взято 12 фолликулов, из которых 4 волосяных фолликула помещали в БТП, 4 – в раствор Рингера и 4 – в стандартный раствор. Обнаружено значительное повышение митотической активности и уменьшение процессов апоптоза в волосяных фолликулах, помещенных в БТП.

По наблюдениям J. Greco и R. Brandt [12], применение БТП при пересадке волосяных фолликулов повышает процент приживаемости волос, способствует их росту с большим диаметром по сравнению с группой контроля.

S. Uebel и соавт. [13] также оценили эффективность применения БТП при трансплантации волос больным андрогенетической алопецией. Авторы наблюдали значительное повышение плотности волос и степень приживаемости волосяных фолликулов. Они предположили, что эффективность применения БТП обусловлена стимулирующим влиянием тромбоцитарных факторов роста на стволовые клетки волосяного сосочка.

M. Takikawa и соавт. [14] в своем исследовании оценили разницу между инъекциями чистой БТП и БТП, содержащей дельтапарин. Исследование проводили у 26 больных андрогенетической алопецией, которым провели 5 внутрикожных инъекций чистой БТП в одну половину волосистой части головы и БТП, содержащей дельтапарин – в другую. Существенной разницы по эффективности в результате применения препаратов авторы не обнаружили. Результаты продемонстрировали увеличение плотности волос на 16% за 12 нед.

J. Greco, R. Brandt [11] провели исследование у 10 больных андрогенетической алопецией, из которых 5 человек распределили в основную группу и 5 – в группу контроля. В первой группе больным проводили внутрикожные инъекции БТП после

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

травматизации дермороллером, в группе контроля – инъекции с солевым раствором. Группа контроля продемонстрировала уменьшение диаметра волос на 2,8% на 4-м месяце лечения и на 8-м месяце лечения уменьшение диаметра волос на 3,5%, что соответствует классическому течению андрогенетической алопеции. В основной группе авторы наблюдали увеличение диаметра волос в среднем на 9,7% на 4-м месяце лечения и на 6,1% – на 8-м месяце лечения.

A. Trink и соавт. [15] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором принимали участие 45 человек с очаговой алопецией. Лечение проводили только на одной половине волосистой части головы. 1-я группа получала инъекции БТП, 2-я группа – инъекции триамцинолона ацетонида, 3-я группа – плацебо. Всего было выполнено 3 процедуры с интервалом 1 мес. Пациенты находились под наблюдением в течение 1 года. Результаты оценивали с помощью дерматоскопии и индекса пролиферации Ki-67. В результате применения БТП обнаружено значительное увеличение роста волос. Субъективные ощущения во время проведения процедур отсутствовали у пациентов, получавших БТП, по сравнению со 2-й и 3-й группами пациентов. Ki-67 был значительно выше у пациентов, получавших лечение БТП. Никаких побочных эффектов при применении БТП не отмечено.

В исследовании [16] оценили эффективность БТП при лечении тяжелых форм очаговой алопеции. Протокол исследования был почти аналогичным исследованию A. Trink и соавт. [17], включал в себя внутривенные инъекции БТП не менее 3 раз каждые 45–60 дней в затылочную или лобную зону размером 15–20 см². В исследовании принимали участие 25 пациентов, из которых только 9 человек завершили лечение. Наиболее распространенной причиной для прекращения лечения была высокая болезненность при введении препарата и отсутствие выраженного клинического эффекта на 2-м и 4-м месяце лечения. По мнению авторов, эффективность терапии можно повысить, увеличивая частоту процедур. У 6 из 8 пациентов на 8-м месяце лечения отмечен рост стержневых волос, у 1 – вновь выросшие волосы выпали, у 1 – при внутривенных инъекциях БТП зарегистрировано выпадение волос на прилегающих участках. Авторы описали это явление как феномен Кебнера.

Таким образом, БТП представляет большой практический интерес в лечении различных видов алопеции, однако на сегодняшний день получены противоречивые данные по эффективности данного метода. Для достоверности результатов лечения количество наблюдений должно быть увеличено, при этом результаты терапии необходимо оценивать с помощью трихоскопии и фотосъемки. Остаются нерешенными такие вопросы как стандартизация процесса получения БТП, оптимальная методика введения препарата для достижения максимального клинического эффекта, оценка отдаленных результатов лечения, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших научных исследований в рамках доказательной медицины.

1. Воротеяк Е.А. Регенеративный потенциал волосяных фолликулов. Обзор научных изысканий. *Пластическая хирургия и косметология*. 2010; 1: 118–123.
- [Vorotelyak E.A. Hair follicle restorative capacity. Review of scientific studies. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010; 1: 118–123]. (in Russian)
2. Баткаев Э.А., Галлямова Ю.А., Хассан Аль-Хадж Халед. *Диффузная алопеция. Методическое пособие*. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2010.
- [Batkaev E.A., Gallyamova Yu.A., Hassan Al'-Hadzh Haled. *Diffuse alopecia. Methodical manual*. Moscow: Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya; 2010]. (in Russian)
3. Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В. Алопеция: диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2010; 5–6: 87–91.
- [Nazhmutdinova D.K., Taha T.V. Alopecia: diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet*. 2010; 5–6: 87–91]. (in Russian)
4. Fernandez-Barbero J. E., Galindo-Moreno P., A'vila-Ortiz G., Caba O., Sa'nchez-Ferna'ndez E., Hom-Lay W., et al. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin. Oral. Implants Res.* 2006; 17(6): 687–93.
5. Robert E. Marx. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62(4): 489–96.
6. Sommeling C., Heyneman A., Hoeksema H., Verbelen J., Stillaert F.B., Monstrey S., et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aest. Surg.* 2013; 40(5): 301–4.
7. Weger N., Schlake T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(5): 873–82.
8. Semenova E., Koegel H., Hasse S., Klatte J.E., Slonimsky E., Bilbao D., et al. Overexpression of mIGF-1 in keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice. *Am. J. Pathol.* 2008; 173(1): 14–24.
9. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M., Suzuki M., Oki J., Jiang J., et al. Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124(5): 877–85.
10. Carter C.A., Jolly D.G., Worden C.E. Sr., Hendren D.G., Kane C.J. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp. Mol. Pathol.* 2003; 74(3): 244–55.
11. Rinaldi F., Sorbellini E., Bezzola P. The role of up-stimulation of growth factors in hair transplantation: improve the revascularization of transplanted hair growth mediated by angiogenesis. *Hair Transplant. Forum Int.* 2007; 17(4): 125–7.
12. Greco J., Brandt R. Our experience utilizing autologous platelet rich plasma in all phases of hair transplant surgery. *Hair Transplant. Forum Int.* 2007; 17(4): 131–2.
13. Uebel C.O., da Silva J.B., Cantarelli D., Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 118(6): 1458–66.
14. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S., Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol. Surg.* 2011; 37(12): 1721–9.
15. Trink A., Sorbellini E., Bezzola P., Rodella L., Rezzani R., Ramot Y., 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(3): 690–4.
16. d'Ovidio R., Roberto M. Limited effectiveness of platelet-rich plasma treatment on chronic severe alopecia areata. *Hair Ther. Transplant.* 2014; 4: 116. <http://omicsgroup.org/journals/limited-effectiveness-of-plateletrichplasma-treatment-on-chronic-severe-alopecia-areata-2167-0951.1000116.pdf>.
17. D'Ovidio R. Koebner phenomenon in alopecia areata: rapid appearance after trichogram. Implications for the pathogenesis and therapy. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148(2): 225–9.

Поступила 12.11.14

Received 12.11.14