

Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении нерубцовых облысений (андрогенетической, гнездовой алопеции)

А.Н. Мареева, И.Н. Кондрахина, М.Г. Абуладзе

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлены данные литературы об эффективности применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении нерубцовых видов выпадения волос (андрогенетической, гнездовой алопеции)

Ключевые слова: **нерубцовые алопеции, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия.**

Контактная информация: nastasya_66@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 62—66.

Using platelet-enriched autologous plasma for treatment of non-scarring alopecias (androgenetic and circumscribed alopecia)

A.N. Mareyeva, I.N. Kondrakhina, M.G. Abuladze

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article presents literature data on the efficacy of using platelet-enriched autologous plasma for treatment of non-scarring alopecias (androgenetic and circumscribed alopecia).

Key words: **non-scarring alopecias, platelet-enriched plasma, PRP therapy.**

Corresponding author: nastasya_66@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 62—66.

■ Нерубцовые алопеции характеризуются патологическим выпадением и поредением волос обратимого характера без формирования рубцовой ткани, включают такие наиболее распространенные нозологические формы, как андрогенетическая алопеция, гнездная алопеция, диффузное выпадение волос и др. [1]. В генезе нерубцовых алопеций принимают участие различные факторы, в то же время применяемые терапевтические методы не всегда обладают достаточной эффективностью, что приводит к поиску и внедрению новых средств и методик лечения, в том числе инъекционных.

В последние годы в различных областях медицины распространение стал получать метод введения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) [1—5]. На сегодняшний день публикаций на тему лечения волос обогащенной тромбоцитами плазмой не так много.

Механизм действия

Обогащенная тромбоцитами плазма представляет собой аутологичный концентрат плазмы с большим по сравнению с уровнем в общей крови количеством тромбоцитов [2]. Регенеративные возможности PRP обусловлены действием факторов роста [3, 6]. Основными факторами роста, которые вовлекаются при андрогенетической алопеции, являются тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и их изоформы [4, 7—9]. Факторы роста, по-видимому, действуют в области Бульже — особом выпячивании наружного влагалища волоса, где они связываются с чувствительными к ним рецепторами, расположенными в стволовых клетках. В области Бульже обнаруживаются недифференцированные стволовые клетки эктодермального происхождения, из которых развиваются клетки эпидермиса и сальные железы. В дермальном сосочке в матриксе обнаруживаются герминативные клетки мезенхимального происхождения. Взаимодействие между этими двумя типами клеток и факторами роста активирует пролиферативную фазу волос, что дает возможность росту новых фолликулярных юнитов (групп волос) [5]. Таким образом, обогащенная тромбоцитами плазма может применяться для восстановления волос при нерубцовых алопециях.

Использование обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении больных андрогенетической алопецией

Андрогенетическая алопеция представляет собой хроническое выпадение волос с прогрессирующим поредением, истончением волос в большей степени в теменной и макушечной области под действием андрогенов [10, 11]. В лечении заболевания ведущая роль в качестве стимулятора роста волос для наружного нанесения принадлежит средствам, содержащим

миноксидил. Миноксидил продлевает стадию анагена (роста), увеличивает размер волосяного фолликула путем активации калиевых каналов и простагландин-эндопероксидсинтазы-1, повышающей уровень простагландина E_2 (PGE_2) [12]. У мужчин пероральный прием финастерида, ингибитора 5α -редуктазы, способствует пролонгации роста волос, их утолщению [13, 14]. Выявлено, что применение финастерида приводит к увеличению экспрессии каспаз и ингибиторов апоптоза, что также активизирует стадию анагена. Предположительно антиапоптотический эффект PRP-терапии является одним из основных факторов, стимулирующих рост волос [15, 16]. Обогащенная тромбоцитами плазма оказывает модулирующее действие на регуляторы апоптоза, такие как Bcl-2 протеин и Akt, тем самым продлевая жизнеспособность клеток дермальной папиллы в течение цикла развития волоса [15, 17]. Кроме того, регуляция FGF-7/b-катенин сигнального пути введением обогащенной тромбоцитами плазмы также способствует росту волос [15, 18].

Метод аутологичного клеточного омоложения (RegenACR) — инновационная швейцарская технология клеточного омоложения с помощью обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. При введении собственной плазмы крови пациента, обогащенной тромбоцитами, происходит биостимуляция и регенерация клеток. Все компоненты, входящие в PRP-концентрат (белковые факторы роста, фибрин, фибронектин, витронектин и др.), являются аутологичными по происхождению, что исключает риск местных иммунных реакций. Помимо этого на поверхности активированных тромбоцитов располагается большое количество сигнальных молекул, таких как CD-W17, CD31, CD41, CD9, CD42a-d, CD51, CD62P, CD63, CD-W60, CD61.

В исследовании M. Gkini и соавт. в период с октября 2012 г. по сентябрь 2013 г. участвовали 22 добровольца (20 мужчин и 2 женщины) с андрогенетической алопецией [19]. Возраст всех участников был старше 18 лет, ни один из них не получал какой-либо терапии от выпадения волос в течение 6 мес. до исследования, другие причины алопеции были исключены по результатам лабораторных методов обследования.

Для приготовления аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы использовался набор RegenKit VCT-3 (Regenlab). На первом этапе у пациентов был произведен забор цельной крови из локтевой вены (16 мл). Затем кровь помещали в две тубы (Regen VCT) и центрифугировали в течение 5 мин на центрифуге RegenA-PRPCentri. В каждой тубе находился тиксотропный гель, состоящий из смеси полимеров для отделения плазмы (элиминации красных клеток крови) и раствора цитрата натрия в качестве антикоагулянта, помещенного над гелем для сепарации. После центрифугирования наблюдалась фрагментация крови на красные клетки крови, располагавшиеся под гелем, и клеточные элементы крови на поверхно-

сти геля. После удаления 2 мл надосадочной плазмы (плазмы, бедной тромбоцитами) из каждой тубы получали 3 мл плазмы, богатой тромбоцитами, которую ресуспендировали при помощи аккуратного переворачивания тубы. Общее количество плазмы, обогащенной тромбоцитами, составляло 6 мл, для подготовки к инъекциям ее помещали в шприцы объемом 1 мл. Процесс активации включал разведение с раствором кальция глюконата в соотношении 1:9 (0,1 мл кальция глюконата, 0,9 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами). Концентрация тромбоцитов в плазме, обогащенной тромбоцитами, была примерно в 5,8 раза выше, чем в общей крови.

Плазма, обогащенная тромбоцитами, вводилась при помощи иглы 27G в объеме 0,05—0,1/см² в андрогензависимые зоны (лобную, теменную, затылочную) у мужчин и в проблемные зоны у женщин. Раствор вводили на глубину 1,5—2,5 мм. Протокол исследования включал три процедуры с интервалом 3 нед. Через 6 мес. от начала лечения была проведена поддерживающая терапия.

В исследовании была проведена оценка потери волос, густоты волос (волос/см²) и уровень удовлетворения результатом у пациентов. Все побочные явления, о которых сообщалось, были зафиксированы. Методы оценки включали тест с потягиванием волос, микрофотографические снимки дерматоскопии, макроскопические фотографии и тест-опросник удовлетворенности. Оценка проводилась 6 раз: T1 — начало исследования, T2 — третья неделя исследования, T3 — шестая неделя, T4 — через 3 мес. от начала, T5 — через 6 мес., T6 — через 1 год. Для оценки одной и той же области использовался метод V-точки (точки Канга), как было предложено Lee и соавт. [20].

Изначально в исследовании были зарегистрированы 22 человека, однако двое из них были исключены ввиду несоблюдения протокола. Таким образом, окончательно в список испытуемых были включены 20 человек (18 мужчин и 2 женщины). Средний возраст пациентов — 34 года (от 24 до 72 лет). Согласно шкале Гамильтона — Норвуда, у 5 пациентов наблюдалась II стадия андрогенетической алопеции, у 8 пациентов — III стадия, у 4 пациентов — IV и у одного — V стадия. Согласно шкале Людвига, у обеих женщин был 1—3-й тип андрогенетической алопеции. Шесть пациентов ранее обращались за медицинской помощью и получали лечение топическим применением 5% раствора миноксидила. За 6 мес. до начала исследования ни один пациент не получал какого-либо лечения. Ни один из пациентов не подвергался процедуре трансплантации волос.

Густота волос (количество волос/см²) существенно увеличилась в период T3 (154,8 ± 34,39), в период T4 (170,7 ± 37,81), в период T5 (156,23 ± 37,75) и в период T6 (153,7 ± 39,92) ($p < 0,001$) по сравнению с начальным уровнем в период T1. Наибольший уровень густоты волос зафиксирован в период T4. По сравнению

с начальным уровнем процентный прирост составил 0,45, 8,18, 19,9, 9,19 и 7,41% в периоды T2, T3, T4, T5 и T6 соответственно.

В периоды T3 и T4 ни у одного из пациентов не отмечалось снижение густоты волос по сравнению с первоначальным уровнем и лишь у одного из них показатель не изменился. В периоде T5 у одного из пациентов отмечалось снижение густоты волос на 1 волос/см² по сравнению с уровнем T1, в период T6 у 30% пациентов отмечалось снижение на 2 волоса/см².

Макроскопическое фотографирование отобразило общее улучшение количества и качества волос.

По результатам оценки опросников удовлетворенности средний уровень удовлетворенности составил 7,1 по десятибалльной шкале (1 — нет результата, 10 — наилучший результат). 85% пациентов отметили улучшение качества и толщины волос, 65% — повышение густоты, побочных явлений не зарегистрировано. Во время проведения инъекций 100% пациентов отмечали незначительную болезненность, после процедуры у 25% пациентов сохранялась незначительная болезненность, которая регрессировала в течение 4 ч, у 60% сохранялась повышенная чувствительность кожи при мытье головы. Усиления выпадения волос, инфекционных осложнений или кровоизлияний не наблюдалось.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное V. Cervelli и соавт., были включены 10 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет с андрогенетической алопецией, в том числе у 4 была стадия IIa облысения по Норвуду — Гамильтону, у 3 — стадия III, у 2 — стадия III vertex (макушечная область) и у одного — IV стадия алопеции [21].

Волосистая часть головы была условно разделена на 4 области: лобную, теменную, макушечную и височные. Обогащенная тромбоцитами плазма внутривожно вводилась в области волосистой части головы в количестве 0,1мл/см². Пациентам с поредением волос в лобной и теменной областях процедура проводилась только в лобной области, в теменную область вводился физиологический раствор. Пациентам с облысением в теменной и макушечной областях введение обогащенной тромбоцитами плазмы осуществлялось только в теменную область, а в макушечную область вводили физиологический раствор.

Контроль терапии проводился через 2 нед., 6 мес. и 12 мес. с помощью обзорных фотографий, трихограммы (Trichoscan).

По данным трихограммы отмечено увеличение количества и плотности волос (с 154,5 и 237,3 до 169 и 259,6 волос/см²).

Проведение панч-биопсии и последующее гистологическое исследование до и через 2 мес. после последней процедуры введения обогащенной тромбоцитами плазмы показали увеличение толщины эпидермиса и количества волосяных фолликулов на фоне PRP-терапии ($p < 0,05$).

I. Giusti и соавт. определили, что оптимальной концентрацией тромбоцитов для усиления ангиогенеза в эндотелиальных клетках человека является 1 500 000 в 1 мкл, в то же время значительное превышение данной концентрации тромбоцитов может приводить к снижению ангиогенного потенциала [22].

В вышеизложенной работе концентрация 1 484 555 тромбоцитов/мкл в PRP-концентрате показала достоверную эффективность стимулирования фолликулярного и перифолликулярного ангиогенеза, который относится к одним из основных факторов активации роста волос [12]. Полученные данные свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте введения обогащенной тромбоцитами плазмы и отсутствии значимых побочных эффектов от процедуры при андрогенетической алопеции у мужчин.

Международным фондом исследования волос был проведен анализ эффективности PRP-терапии в лечении нерубцовых алопеций [23].

По полученным данным, результативность использования обогащенной тромбоцитами плазмы у больных андрогенетической алопецией достаточно высокая. Пролечено 1033 пациента с данным заболеванием, среди которых 568 (56%) мужчин в возрасте от 18 до 72 лет и 465 (44%) женщин в возрасте от 16 до 78 лет. PRP-терапия проводилась в 2—3 сеанса на протяжении 4 мес. У 80% пациентов (и мужчин, и женщин) увеличилось количество волос, в 93% случаев отмечалось снижение выпадения и истончения волос, зуда и выраженности триходинии. При лечении 312 больных андрогенетической алопецией, которым проводили процедуры введения обогащенной тромбоцитами плазмы в течение 38 мес., возобновление клинических проявлений заболевания (выпадение и истончение волос) отмечалось у 21% пациентов в среднем через 14 мес. после последней процедуры.

Использование обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении больных гнездой алопецией

Международным фондом исследования волос оценена эффективность PRP-терапии для восстановления роста волос при гнездой алопеции [23].

Гнездая алопеция (гнездая плешивость, alopecia areata, круговидное облысение) — хроническое аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся формированием очагов облысения на волосистой части головы, в области бороды, бровей, ресниц и туловища, характеризующееся образованием воспалительного инфильтрата вокруг волосяных фолликулов, состоящего из CD8+ и CD4+ лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса [24, 25]. Различают очаговую (локальную), лентовидную (офиазис), субтотальную, тотальную и универсальную формы заболевания.

Пролечено 335 больных гнездой алопецией, в том числе 239 — с очаговой формой, 86 — с тотальной и 10 — с универсальной алопецией. У всех пациентов

гнездая алопеция протекала не менее 1 года. Введение обогащенной тромбоцитами плазмы не является методом первой линии терапии гнездой алопеции и может применяться в качестве альтернативного метода терапии у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию заболевания (глюкокортикостероидные средства, циклоспорин, миноксидил и др.).

На фоне PRP-терапии значительное улучшение (значимое отрастание волос в очагах алопеции) отмечалось в 63% случаев. В 74% случаев терапевтический эффект выражался в снижении выпадения волос, уменьшении интенсивности зуда, жжения в очагах, количества обломанных волос и волос «по типу восклицательного знака». Количество процедур составляет от 3 до 4 с интервалом 1—2 мес. У 103 пациентов также проводилось введение обогащенной тромбоцитами плазмы в область бровей, в 63% случаев с положительным результатом.

У 34% пациентов в дальнейшем появились новые очаги алопеции по истечении 10 мес. (в среднем через 5—17 мес.), у 22% больных — через 26 мес. (в среднем), а у 44% больных обострения заболевания не наблюдалось.

К сожалению, PRP-терапия неэффективна у пациентов с универсальной алопецией, только у 1 больной на фоне лечения рост волос восстановился.

В работе A. Trink и соавт. представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности PRP-терапии в лечении гнездой алопеции [26].

Были рандомизированы 45 пациентов, которым проводилось внутривенное введение PRP-концентрата, триамценолона ацетонида или плацебо в одну область волосистой части головы, другая область медикаментозной терапии не подвергалась. С интервалом 1 мес. были проведены 3 процедуры на курс. Установлено, что введение обогащенной тромбоцитами плазмы способствует возобновлению роста волос, уменьшает интенсивность зуда и жжения по сравнению с применением глюкокортикостероидной терапии (триамценолона ацетонида) и плацебо. На фоне терапии не наблюдалось никаких побочных эффектов, ведение пациентов осуществлялось в течение года.

Заключение

Введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы стимулирует дифференцировку стволовых клеток волосяного фолликула посредством регуляции транскрипционной активности β-катенина. Помимо этого *in vitro* происходят индукция пролиферации клеток дермального гребня и их рост за счет активации киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK). Обогащенная тромбоцитами плазма продлевает анагеновую фазу роста волос посредством повышения экспрессии фактора роста фибробластов-7 (FGF-7) и увеличения длительности существования клеток

за счет ингибирования апоптоза (что связано с увеличением количества белка-регулятора апоптоза Bcl-2 и повышением количества сигналов протеинкиназы B) [27]. PRP-терапия усиливает рост перифолликулярной васкулярной сети за счет увеличения уровня фактора

роста эндотелия сосудов и фактора роста тромбоцитов, которые обладают ангиогенным потенциалом.

Таким образом, PRP-терапию можно рассматривать в качестве перспективного современного метода восстановления роста волос при нерубцовых алопециях. ■

Литература

1. Elston D.M., Ferringer T., Dalton S., Fillman E., Tyler W. A comparison of vertical versus transverse sections in the evaluation of alopecia biopsy specimens. *J Am Acad Dermatol* 2005 Aug; 53 (2): 267—72.
2. Sciafani A.P. Application of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2009; 25: 270—6.
3. Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1502—8.
4. Arshdeep, Kumaran M.S. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 5—14.
5. 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: 1458—67.
6. Weibrich G., Kleis W.K., Hafner G., Hitzler W.E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30: 97—102.
7. Sánchez-González D.J., Méndez-Bolaina E., Trejo-Bahena N.I. Platelet-rich plasma peptides: Key for regeneration. *Int J Pept* 2012; 2012: 532519.
8. Su H.Y., Hickford J.G., The P.H., Hill A.M., Frampton C.M., Bickerstaffe R. Increased vibrissa growth in transgenic mice expressing insulin-like growth factor 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 245—8.
9. Tavakkol A., Elder J.T., Griffiths C.E., Cooper K.D., Talwar H., Fisher G.J. et al. Expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor mRNA and proteins in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 343—9.
10. McElwee K.J., Shapiro J.S. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 1—4.
11. Leavitt M. Understanding and management of female pattern alopecia. *Facial Plast Surg* 2008; 24: 414—27.
12. Semalty M., Semalty A., Joshi G.P., Rawat MSM. Hair growth and rejuvenation: an overview. *J Dermatol Treat* 2011; 22 (3): 123—132.
13. Sawaya M.E., Blume-Peytavi U., Mullins D.L. et al. Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cutan Med Surg* 2002; 6 (1): 1—9.
14. Vaccari JPDR, Sawaya M.E., Brand F., III et al. Caspase-1 level is higher in the scalp in androgenic alopecia. *Dermatol Surg* 2012; 38 (7, part 11): 1033—1039.
15. Li Z.J., Choi H-I, Choi D-K. et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 38 (7, part 11): 1040—1046.
16. Ferraris C., Cooklis M., Polakowska R.R., Haake A.R. Induction of apoptosis through the PKC pathway in cultured dermal papilla fibroblasts. *Experimental Cell Research* 1997; 234 (1): 37—46.
17. Kwon O.S., Pyo H.K., Oh Y.J. et al. Promotive effect of minoxidil combined with all-trans retinoic acid (tretinoin) on human hair growth *in vitro*. *J Korean Medi Sci* 2007; 22 (2): 283—289.
18. Sohn K.-C., Shi G., Jang S. et al. Pitx2, a β -catenin-regulated transcription factor, regulates the differentiation of outer root sheath cells cultured *in vitro*. *J Dermatol Sci* 2009; 54 (1): 6—11.
19. Gkini M., Kouskoukis A., Tripsianis G. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenic alopecia through an one-year period. *J Cutan Aesthet Surg* 2014 Oct—Dec; 7(4): 213—219.
20. Lee E.H., Kang J.S., Kang D.S., Han C.S., Oh S.H., Cho S.B. Facilitated scalp measuring using phototrichogram with a headband and tapeline. *Dermatol Surg* 2011; 37: 1150—2.
21. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A. et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (aa-prp) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 760709.
22. Giusti I., Rughetti A., D'Ascenzo S. et al. Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion* 2009; 49 (4): 771—778.
23. International Hair Research Foundation. PRP: An upgrading of our hair treatment experience. Figures, statistics, scientific findings. International Congress, January 2011, Milan, Italy.
24. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; Aug 1; 117 (8): 2019—2027.
25. Price V. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 207—211.
26. Trink A., Sorbellini E., Bezzola P. 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 Sep; 169 (3): 690—4.
27. Li Z.J., Choi H.I., Choi D.K., Sohn K.C., Im M., Seo Y.J. et al. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1040—6.

об авторах:

А.Н. Мареева — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.Н. Кондрахина — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим центром ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.Г. Абуладзе — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье