

## 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 см<sup>2</sup>, в возрасте 30–50 лет 485 на 1 см<sup>2</sup> и в возрасте 80–90 лет показатель снижается до 435 на 1 см<sup>2</sup> [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 –  $\alpha$ -гранулах. В последующем основные ФР высвобождаются посредством экзоцитоза после активации тромбоцитов во внеклеточную 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  $\alpha$ -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  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 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 см<sup>2</sup>. 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 волосных 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.