

PRP в косметологии. Что нового? (Обзор. Часть 2)

5 ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PRP В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Концентрированные препараты тромбоцитов начали использовать в медицине в начале 70-х годов прошлого столетия для лечения геморагий (вследствие тяжелой тромбопении при медуллярной аплазии, острой лейкемии и др.) и профилактики их образования, а также при значительной потере крови во время хирургических вмешательств [38, 39]. В последующие годы открытие в α -гранулах тромбоцитов трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) способствовало использованию этого деривата крови для регенерации костной и других тканей [40]. В последнее время PRP стали широко использовать при целом ряде патологических состояний, включая хронические раны различного генеза [41], ортопедические, стоматологические и офтальмологические заболевания [5, 42–44].

Появились работы, подтверждающие возможность применения PRP и в эстетической медицине. Так, в клеточных культурах в присутствии PRP выявлена индукция пролиферации фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток, образования капилляров [45–49]. При

совместном культивировании мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (ММСК), выделенных из жировой ткани (СКЖТ), и PRP был обнаружен стимулирующий эффект последней на пролиферацию СКЖТ [50, 51]. N. Kakudo и соавт. (2008) [50] также показали, что «активированная» PRP содержит большое количество PDGF-AB и TGF- β , которые усиливают пролиферацию фибробластов кожи человека и СКЖТ.

В ряде работ была выявлена антибактериальная активность PRP, в частности против метициллин-чувствительного (MSSA) и метициллин-резистентного (MRSA) золотистого стафилококка (*St. Aureus*) и кишечной палочки (*E. coli*) [52, 53]. Следует отметить, что механизм антибактериального действия PRP до конца не изучен. Предполагают, что оно связано с содержащимися в тромбоцитах антимикробными пептидами (к настоящему времени выделено 7 таких пептидов – fibrinopeptide A, fibrinopeptide B, thymosin b-4, platelet basic protein, connective tissue activating peptide 3, RANTES, platelet factor 4) [37] – и лейкоцитами (которые также входят в состав некоторых препаратов PRP). И те, и другие способны оказывать как прямой, так и опосредованный антибактериальный эффект за счет участия в антиген-специфических иммунных реакциях.

В экспериментах на животных также было продемонстрировано усиление основополагающих процессов репарации поврежденных тканей под действием препаратов PRP: отмечены стимуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, индукция неоваскуляризации и ангиогенеза, увеличение синтеза коллагена I типа [45, 54, 55].

Целесообразность и перспективность применения препаратов PRP в медицине, в том числе в косметологии и пластической хирургии, подтверждаются и результатами целого ряда клинических наблюдений. Так, I. Andia и

А. Зорина, кандидат медицинских наук, главный специалист по применению клеточных технологий,

В. Зорин, кандидат биологических наук, руководитель отдела регенеративной медицины,

Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

PRP в косметологии. Что нового? (Обзор. Часть 2)

соавт. (2006) [22] показали, что PRP, участвуя в генерации фибрина и тромбина, оказывает существенное воздействие на гемостаз и может быть успешно использована для остановки кровотечения при проведении хирургических вмешательств. S. Zhou и соавт. (2012) [56] показали, что благодаря секреции большого ряда аутологических ФР, цитокинов и хемокинов PRP оказывает хемотаксическое паракринное действие на модуляцию воспаления и болевой реакции. В других исследованиях [57, 58] выявлено регулирующее влияние содержащихся в PRP про- и антиангиогенных факторов на ангиогенез, что подтверждает целесообразность применения PRP в хирургии, например при краевом некрозе. Иммуногистохимический анализ срезов кожи, проведенный В.А. Цепколенко и соавт. (2012) [59], показал существенное усиление экспрессии проколлагена I типа в коже при использовании PRP у добровольцев с признаками возрастных изменений кожных покровов.

На сегодняшний день механизм действия PRP на ткани, особенно на здоровую кожу (например, при применении с целью коррекции ее возрастных изменений), не вполне ясен. Однако известно, что ФР и цитокины, содержащиеся в PRP, оказывают существенное нормализующее влияние на биологические процессы, лежащие в основе регенерации и репарации тканей – пролиферацию клеток и их миграцию, воспаление, ангиогенез, а также адекватный синтез компонентов межклеточного матрикса (МКМ) [22, 31, 32].

6 ПРИМЕНЕНИЕ PRP В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

Старение кожи (оба его вида - хроно- и фотостарение) представляет собой сложный биологический процесс, в котором участвует множество факторов, включая генетические, эпигенетические, факторы окружающей среды (прежде всего ультрафиолетовое излучение) и др. [60–62]. Несмотря на разную этиологию, хроно- и фотостарение имеют общие фунда-

ментальные молекулярные механизмы, ассоциированные с изменениями гомеостаза коллагена, основного структурного компонента кожи, что приводит к нарушению ее опорного каркаса и формированию морщин. Логично предположить, что для восстановления гомеостаза коллагена в дерме необходимо увеличить количество и синтетическую активность фибробластов – клеток, продуцирующих этот структурный белок и играющих ключевую роль в биологии кожи.

Фибробласты, будучи источником практически всех компонентов МКМ дермы, контролируют межклеточное взаимодействие между фибробластами, кератиноцитами и эндотелиоцитами, а также обеспечивают гомеостаз и морфофункциональную организацию кожи [63]. Именно по этой причине в центре внимания современной антивозрастной терапии кожи находятся методы активации функциональной активности фибробластов дермы в целях увеличения синтеза МКМ и восстановления гомеостаза коллагена. И применение PRP, которая является источником клеточных митогенов (PDGF, TGF, VEGF и IGF), индуцирующих пролиферативную и синтетическую активность фибробластов дермы [64], можно рассматривать как один из эффективных методов коррекции возрастных изменений кожи.

Результаты ряда клинических исследований подтверждают данное предположение. Так, при инъекционном введении PRP в кожу наблюдается увеличение толщины эпидермиса, усиление пролиферации фибробластов, увеличение синтеза коллагена [7, 59, 64–67].

A. Redaelli и соавт. (2008г.) [64] провели клиническое исследование по применению препаратов PRP для коррекции морщин в области лица и шеи, а также рубцов постакне. В исследовании принимали участие 23 добровольца, средний возраст которых – 47 лет. Была использована технология получения PRP Regenlab, в качестве активатора тромбоцитов использовали хлорид кальция. Общий объем введенной каждому добровольцу PRP составлял 4 мл. Препарат инъецировали интрадермально, микропапулами, в области носогубных складок – линейно ретроградно, трехкратно с интервалом в месяц. Пациентов наблюдали в течение трех месяцев. Результаты оценивали визуально, с применением фотодокументирования и дерматоскопии. Исследование показало, что при использовании PRP происходит улучшение текстуры кожи

лица и шеи, уменьшение выраженности мелких пигментных пятен, количества и/или глубины мелких морщин, выравнивание тона кожи, увеличение ее эластичности. Не было отмечено ни одного случая осложнений. Наблюдались стандартные при интрадермальных инъекциях побочные явления: у 3% пациентов были выявлены экхимозы и отеки, 70% пациентов испытывали в течение нескольких минут после процедуры жжение (возможно, из-за применения хлорида кальция).

Заслуживает внимания анализ многолетнего (2006–2010 годы) клинического опыта использования технологии «Плазмолифтинг», представленный Р. Ахмеровым [7]. Данная технология получения PRP предусматривает двойное центрифугирование без активации тромбоцитов. Курс плазмолифтинга был проведен 560 пациентам (в возрасте от 15 до 72 лет) с целью коррекции проявлений хроно- и фотостарения кожи лица. Каждому пациенту были выполнены 4 процедуры с интервалом 7–10 дней. Препарат вводили интрадермально использовали стандартную мезотерапевтическую технику. Оценка результатов применения плазмолифтинга показала улучшение микрорельефа, тургора и цвета кожи, уменьшение количества и глубины мелких морщин и выраженности пигментных пятен. Положительный клинический эффект, сохранявшийся в течение 6–8 месяцев, был отмечен в 70% случаев и при лечении пациентов с различными видами алопеции.

А. Sclafani (2009–2011) [65–67] использовал препарат PRFM (обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс). Для получения препарата PRP с трехмерным фибриновым матриксом эта технология предусматривает использование устройства Selphyl (разрешенного к применению FDA), позволяющего обогащать плазму и тромбоцитами, и фибриногеном и проводить последующую активацию тромбоцитов. При этом сепарация компонентов крови происходит без добавления антикоагулянтов с помощью тиксотропного геля при низких оборотах центрифуги, а для последующей активации тромбоцитов используется хлорид кальция. Исследователь применял PRFM для коррекции мелких, средних и глубоких морщин и рубцов постакне (с одновременной субцизией рубцовой ткани) (рис. 3) [65–67].

Препарат вводили пациентам сразу после активации тромбоцитов (до его полимеризации) от 1 до 5 раз, линейно, интра- и субдер-

мально. Автор описывает 46 случаев клинических наблюдений применения PRFM: 30 – для коррекции носогубных складок, 10 – мелких поверхностных морщин, 6 – рубцов постакне [65]. Результаты исследований показали клинически значимое уменьшение глубины морщин после применения PRFM. А в исследовании, проведенном в 2010 году [66], А. Sclafani продемонстрировал выраженное уменьшение носогубных складок после однократного введения PRFM (рис. 4). При этом улучшение состояния кожи и носогубных складок отмечалось уже через 2 недели после проведения терапии, а эффект сохранялся не менее 10 недель.

По мнению А. Sclafani, при использовании PRFM устойчивый клинический эффект достигается за счет образования в препарате трехмерной фибриновой сети, которая служит естественным скаффолдом (матриксом-носителем) для тромбоцитов и ФР, интегрированных в фибриновую сеть во время полимеризации препарата. Этот процесс аналогичен протекающему в естественных условиях, в частности при ранозаживлении. Такой естественный фибри-

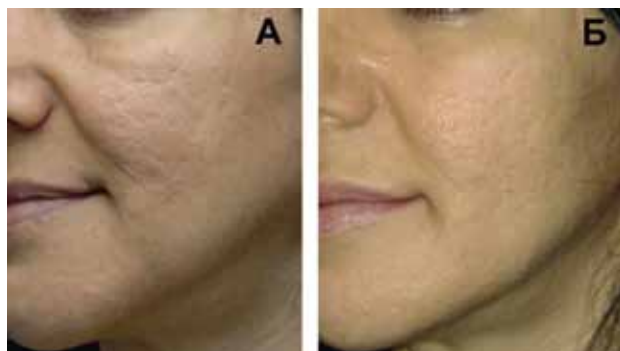


Рис. 3. Коррекция атрофических рубцов постакне (с субцизией) и носогубных складок. Вид до (А) и через 3 недели после применения PRF (В). Фото А. Sclafani (2009) [67]



Рис. 4. Коррекция носогубных складок. Вид пациентки до (А) и через 12 недель после применения PRF (В). Фото А. Sclafani (2010) [66]

PRP в косметологии. Что нового? (Обзор. Часть 2)

► новый скаффолд, считает исследователь, позволяет существенно увеличить локальную концентрацию ФР в зоне коррекции дефектов кожи. Как отмечалось выше, интегрированные в PRFM тромбоциты продолжают секретировать биоактивные ФР и цитокины не менее 7 дней. Совокупность этих факторов (увеличения локальной концентрации ФР и длительно-го секретирования тромбоцитами факторов роста), по мнению A. Sclafani, способствует развитию устойчивого клинического эффекта.

При гистологическом исследовании срезов кожи неоколлагеногенез регистрировался в течение 7 дней, а новообразованные коллагеновые волокна – и через 10 недель после применения PRFM. Таким образом, благодаря локальному распределению тромбоцитов и ФР и оказываемому ими относительно долговременному биологическому эффекту PRFM способствует направленному ремоделированию дермы и достижению устойчивого клинического результата.

В ряде работ [68, 69] показана эффективность применения препаратов PRP для репарации кожи после косметологических лазерных процедур. Так, исследователи отмечают благоприятное влияние PRP на процессы восстановления кожи после использования фракционного фототермолиза (как абляционного, так и неабляционного). Лазерные технологии являются одними из наиболее эффективных в коррекции инволюционных и других структурных изменений кожи, включая глубокие морщины и фотоповреждения. Но использование лазера (особенно абляционного CO₂-лазера) сопровождается риском возникновения осложнений и побочных эффектов, например гиперпигментации кожи [70]. Одной из основных причин развития гиперпигментации, по всей видимости, служит длительный (в течение 6 и более недель) воспалительный процесс, сопровождающийся выраженной эритемой.

В последних исследованиях корейских ученых получены положительные результаты комбинированного воздействия – применения лазерных технологий и введения препаратов PRP. Так, J.-I. Na и соавт. (2011) [68] провели

контролируемое клиническое исследование, в котором процедура с применением абляционного CO₂-лазера (Lutronic, Seoul, Korea) была выполнена 25 пациентам билатерально на внутренних поверхностях обеих рук. На одну руку сразу после обработки CO₂-лазером местно наносили препарат PRP, активированный хлоридом кальция; на другой руке аналогичный участок кожи (как контрольная зона) подвергался только воздействию лазера. Исследования продемонстрировали, что при комбинированном использовании CO₂-лазера и PRP наблюдается значительное снижение индексов эритемы и меланина. Гистологический анализ, проведенный через месяц после процедуры, выявил на срезах кожи, обработанной PRP, большую толщину эпидермиса, более организованный роговой слой и более толстые пучки коллагеновых волокон (по сравнению с тем, что наблюдалось в контрольных образцах) (рис. 5)

Аналогичная картина наблюдалась и при использовании комбинации из инъекций препарата PRP и неабляционного фракционного фототермолиза с помощью эрбиевого лазера (Mosaic, Lutronic Corp., Korea). Исследование M.-K. Shin и соавт. (2012) [69], проведенное с участием 22 добровольцев, выявило в коже пациентов, получивших комбинированную терапию, большее количество фибробластов и большую плотность коллагена. При этом такие показатели, как выраженность моделирующего эффекта и эластичность кожи были также более высокими, а индекс эритемы в группе наблюдения был ниже, чем в контрольной группе, где использовали только лазерную технологию.

Механизм действия PRP при ее применении после лазерной обработки кожи до конца не

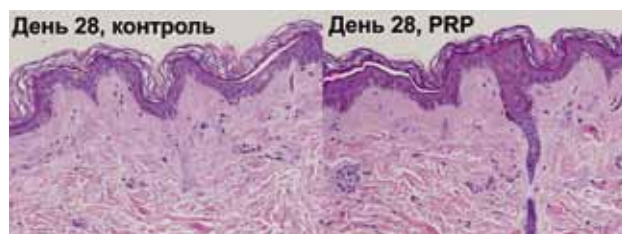


Рис. 5. Гистологические срезы кожи после применения CO₂-лазера без (а) и с использованием PRP (б). На срезе кожи, обработанной PRP, регистрируются большая толщина эпидермиса, более организованный роговой слой, большая плотность коллагена. Окраска гематоксилином и эозином [68]

изучен. Предполагается, что ключевую роль здесь играет паракринный эффект – за счет действия проангиогенных факторов, индуцирующих ангиогенез и соответственно образование/стабилизацию кровеносных сосудов, неизбежно повреждающихся под воздействием лазера [70]. Ранний ангиогенез, по всей видимости, способствует редукции эритемы, что, в свою очередь, приводит к снижению риска развития гиперпигментации. Известно также, что присутствующий в PRP ростовой фактор TGF- β способен также влиять и на нормализацию в коже процессов меланогенеза [71].

Поскольку лазеро- и PRP-терапия используют разные биологические механизмы воздействия на инволюционно измененную кожу, их суммарный эффект может быть оценен как синергический [72].

Таким образом, результаты приведенных выше пилотных исследований подтверждают хороший клинический потенциал применения препаратов PRP в терапевтической косметологии. Однако в некоторых работах констатируется отсутствие положительного эффекта при использовании PRP-препаратов для эстетической коррекции кожных нарушений [73]. На наш взгляд, эта тема требует дальнейшего и более глубокого изучения, поскольку на сегодняшний день нет ответов на многие вопросы, касающиеся применения PRP в косметологической практике. К сожалению, пока не проведены рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности воздействия PRP на инволюционно измененную кожу. Нет четкого ответа на многие вопросы, в том числе на следующие:

- какой тип препарата использовать предпочтительнее – P-PRP или L-PRP?
- как сильно отличается клинический эффект при использовании активированного препарата от неактивированного?
- будет ли воздействие PRP на кожу с признаками фотоповреждения так же эффективно, как и на кожу с преимущественным проявлением признаков инволюционных изменений?

Научные дискуссии и обсуждение практического опыта будут способствовать совершенствованию технологии PRP, которая может внести существенный вклад в коррекцию возрастных и приобретенных изменений кожи благодаря высокому содержанию в ней аутологических биоактивных факторов роста.

В заключение подчеркнем, что PRP-терапия, вне сомнения, представляет большой практический интерес в плане ее применения в эстетической медицине. Однако нерешенность таких задач, как стандартизация процессинга препаратов PRP, научная и практическая обоснованность применения той или иной формы препарата, получение статистически достоверных данных, требует анализа практического опыта и продолжения научных исследований в этой области в рамках доказательной медицины.

Литература

5. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:489–496.
7. Ахмеров Р, Загудий Р, Рычкова И, Бочкова О. Плазмолифтинг (Plasmolifting) – лечение возрастной атрофии кожи, богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстетическая медицина*, 2011;10(2):3–9.
22. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*, 2013;8(5):645–658.
31. Freymiller E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1046.
32. Wrotniak M, Bielecki T, Ga dzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2007;9:227–238.
38. Matras H: The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1982;40:617.
39. Matras H: Fibrin seal: The state of the art. *J Oral Maxillofac Surg*, 1985;43:605.
40. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, et al. Transforming growth factor-beta in human platelets: Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem*, 1983;10:258.
41. Leon J, Driver V, Fylling C, et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care*, 2011;24(8):357–368.
42. Kim K, Shin Y, Kim H. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol*, 2012;56(6):544–550.
43. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, et al. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:766.
44. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, et al. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment

PRP в косметологии. Что нового? (Обзор. Часть 2)

after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005;63:766.

45. Kim D, Je Y, Kim C, et al. 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.

46. Sanchez A, Sheridan P, Kupp L. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18:93.

47. Hom D, Maisel R. Angiogenic growth factors: their effects and potential in soft tissue wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992;101:349.

48. Driver V, Hanft J, Fylling C, Beriou J. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manag*, 2006;52(6):68–87.

49. Driver V, Hanft J, Fylling C, Beriou J. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manag*, 2006;52(6):68–87.

50. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, et al. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*, 2008;22:1352–1360.

51. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, et al. Application of platelet rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods*, 2009;15(4):625–634.

52. Bielecki T, Gazdzik T, Arendt J, et al. Antibacterial effect of autologous platelet gelatin-rich with growth factors and other active substances. In vitro study. *J Bone Joint Surg*, 2007;89(3):417–420.

53. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun*, 2002;70:6524–6533.

54. Bir S, Esaki J, Marui A, et al. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in vitro and in the ischemic hind limb of the mouse. *J Vasc Surg*, 2009;50(4):870–879.

55. Pietramaggiore G, Kaipainen A, Czczuga J, et al. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. *Wound Repair Regen*, 2006;14(5):573–580.

56. Zhou S, Estrera A, Miller C, et al. Analysis of autologous platelet-rich plasma during ascending and transverse aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012;95(5):1525–1530.

57. Margolis D, Kantor J, Santanna J, et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*, 2001;24(3):483–488.

58. Anitua E, Aguirre J, Algorta J, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res (B Appl. Biomater)*, 2008;84(2):415–421.

59. Цепколенко В, Суrowяк П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование in vivo. *Вестник эстетической медицины*, 2012;11(3):17–24.

60. Sorrell M, Caplan AI. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2009;276:161–214.

61. Varani J, Dame M, Rittie L, et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation. *AJP*, 2006;168(6):1861–1868.

62. Fisher G, Varani J, Voorhees J. Looking older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Arch Dermatol*, 2008;144(5):666–672.

63. Kim W, Park B, Park S, et al. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci*, 2009;53:96–102.

64. Redaelli A, Romano D, Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*, 2010;9(5):466–472.

65. Sclafani A. Safety, Efficacy and Utility of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. *Arch Facial Plast Surg*, 2011;13(4):247–250.

66. Sclafani A. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosm Dermatol*, 2010;9:66–71.

67. Sclafani A. Applications of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. *Facial Plast Surg*, 2009;25(4):271–276.

68. Na J, Choi M, Choi H, Jeong J, 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;37:463–468.

69. Shin M, Lee J, Lee S, Kim N. Platelet-Rich Plasma Combined with Fractional Laser Therapy for Skin Rejuvenation. *Dermatol Surg*, 2012;38:623–630.

70. Fife D, Fitzpatrick R, Zachary C. Complications of fractional CO2 laser resurfacing: four cases. *Lasers Surg Med*, 2009;41:179–184.

71. Lacz N, Vafaie J, Kihiczak N, et al. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int J Dermatol*, 2004;43:362–365.

72. Burd A, Zhu N, Poon VK. A study of Q-switched Nd:YAG laser irradiation and paracrine function in human skin cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005;21:131–137.

73. Чайковская Е. Плазма, обогащенная тромбоцитами: через тернии к звездам и... обратно. *Инъекционные методы в косметологии*, 2011;(3):2–20.