

Результаты

Спустя 6 мес. от начала лечения отмечалось снижение доли тонких волос (40–60 мкм) — 31%, увеличение доли средних (60–80 мкм) и толстых волос (>80 мкм) — 39% и 30% соответственно в теменной зоне; в затылочной области также наблюдалось снижение доли тонких волос (40–60 мкм) — 25%, увеличение доли средних (60–80 мкм) и толстых волос (>80 мкм) — 43% и 35% соответственно (рис. 4). Одиночные фолликулярные юниты присутствовали в соотношении 1:1, анизотрихоз и количество желтых точек во фронтальной зоне оценивалось как 9,6% и 1% соответственно. Перифолликулярное воспаление составляло 15% (рис. 1б, 2б, 4).

Следует отметить, что при применении лосьона Неоптид Мен (Neoptide Men) аллергических реакций и других побочных эффектов не наблюдалось. Пациенты отмечали приятный запах, текстуру, а также легкость применения препарата.

Заключение

Таким образом, лосьон Неоптид Мен (Neoptide Men) для мужчин является эффективным и безопасным средством для лечения АГА III–IV степени. Эффективность препарата подтверждается объективными данными три-

хоскопии и ФТГ, демонстрирующими по окончании курса терапии увеличение плотности волос, снижение процента анизотрихоза, тонких волос, желтых точек и перипиллярных признаков.

Литература

1. Tsuboi R., Arano O., Nishikawa T. et al. Randomized clinical trial comparing 5% and 1% topical minoxidil for the treatment of androgenetic alopecia in Japanese men // *J Dermatol.* 2009. Vol. 36 (8). P.437–446.
2. Blume-Peytavi U., Blume A., Tosti A. et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents // *Br J Dermatol.* 2011. Vol. 164 (1). P.5–15.
3. Inui S., Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives // *Exp Dermatol.* 2013. Vol. 22 (3). P.168–171.
4. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L.M., Paus R., Nöthen M.M. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? // *Exp Dermatol.* 2016. Vol. 25 (4). P.251–257.
5. Cela E., Robertson C., Rush K. et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia // *Eur J Endocrinol.* 2003. Vol. 149 (5). P.439–442.
6. Blume A., Tosti A., Messenger A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011. Vol. 9. Suppl. 6. P.S1–57.
7. Bhamla S.A., Dhurat R.S., Saraogi P.P. Is Trichoscopy a Reliable Tool to Diagnose Early Female Pattern Hair Loss? // *Int J Trichology.* 2013. Vol. 5 (3). P.121–125.
8. Adil A., Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 77 (1). P.136–141.
9. Orfanos C.E., Vogels L. Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol. A controlled, randomized double-blind study (author's transl) // *Dermatologica.* 1980. Vol. 161 (2). P.124–132.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка клинической эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в лечении витилиго

Ю.Г. Мельникова, профессор К.М. Ломоносов, Л.Г. Герейханова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность инъекций богатой тромбоцитами плазмы (БТП) в лечении ограниченных форм витилиго.

Материал и методы: обследовано 68 больных витилиго в возрасте от 19 до 59 лет (49 женщин и 19 мужчин) с длительностью заболевания от 6 мес. до 22 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (сравнения) — 36 больных витилиго, в лечении которых использовалась фотодинамическая терапия; группа 2 (основная) — 32 пациента, которым в рамках комплексной терапии выполнялись инъекции БТП. Для сравнения результатов лабораторных исследований использовали данные 40 здоровых доноров (контрольная группа).

Результаты исследования: показана сходная эффективность фототерапии и БТП в лечении ограниченных форм витилиго. Установлено, что применение БТП позволяет получить клиническую ремиссию (полный, выраженный и умеренный эффект) в 87,5% случаев. Анализ содержания провоспалительных цитокинов показал, что использование БТП в лечении витилиго является патогенетически обоснованным, что подтвердилось достоверным снижением концентраций интерлейкинов 1, 8, 10 и фактора некроза опухоли α в плазме крови пациентов обеих групп относительно исходных значений. После проведенного лечения в обеих группах больных витилиго наблюдалось достоверное снижение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) относительно исходного уровня. Использование БТП приводило к достоверному повышению содержания уровня меланина в 2,1–2,2 раза в очагах заболевания, аналогично увеличивался этот показатель в группе пациентов, которым проводилась фототерапия. Нежелательные явления отсутствовали в обеих группах пациентов в течение периода наблюдения. Было установлено, что использование БТП в лечении витилиго безопасно, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.

Заключение: метод лечения витилиго с использованием БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку позволяет получить клиническую ремиссию у 87,5% пациентов, не вызывая побочных реакций.

Ключевые слова: витилиго, депигментация, меланин, богатая тромбоцитами плазма, иммунная система, фотодинамическая терапия, мексаметрия, цитокины, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для цитирования: Мельникова Ю.Г., Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Оценка клинической эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в лечении витилиго // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. № 5. С. 51–54.

ABSTRACT

Evaluation of the clinical efficacy of the use of platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo

Yu.G. Melnikova, K.M. Lomonosov, L.G. Gereykhanova

Sechenov University, Moscow

Aim: to study the clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) injection in the treatment of restricted vitiligo.

Patients and Methods: 68 patients with vitiligo aged from 19 to 59 years (49 women and 19 men) with the duration of the disease from 6 months to 22 years were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 (comparison group) — 36 vitiligo patients, treated with photodynamic therapy; group 2 (primary group) — 32 patients, who received PRP injections as part of complex therapy. To compare laboratory studies, data from 40 healthy donors (control group) were used.

Results: the study showed a similar effectiveness of the use of phototherapy and PRP in the treatment of restricted forms of vitiligo in both methods. It was found that the use of PRP allows to obtain clinical remission (full, pronounced and moderate effect) in 87.5% of cases. Analysis of levels of proinflammatory cytokines showed that the use of this method in the treatment of vitiligo is pathogenetically justified, which was confirmed by a significant decrease in the concentrations of interleukins 1, 8, 10 and tumor necrosis factor α in patients with both groups of blood relative to baseline values. The assessment of the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF) showed that the level of the indicator was significantly higher than the control level before the start of treatment, then after a treatment in both groups of vitiligo patients there was a significant decrease in the VEGF concentration as compared to the baseline level. It was found that the use of PRP resulted in a significant increase in the level of melanin in 2.1–2.2 times in the foci of the disease, similar was the increase in this parameter in the group of patients who received phototherapy. The absence of undesirable phenomena in both groups of patients during the observation period was noted. It was found that the use of PRP in the treatment of vitiligo is safe, not accompanied by side effects, allergic and toxic reactions.

Conclusions: the method of using platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo is clinically effective and safe, as its use makes it possible to obtain clinical remission in 87.5% of patients.

Key words: vitiligo, depigmentation, melanin, platelet-rich plasma, immune system, photodynamic therapy, mexametry, cytokines, vascular endothelial growth factor.

For citation: Melnikova Yu.G., Lomonosov K.M., Gereykhanova L.G. Evaluation of the clinical efficacy of the use of platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 51–54.

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — заболевание, проявляющееся нарушением пигментации и появлением депигментированных пятен с тенденцией к периферическому росту [1–3]. Многофакторная концепция патогенеза и те нарушения, которые обнаруживаются при клинико-лабораторном обследовании, обосновывают необходимость использования в лечении витилиго широкого спектра мероприятий. Целью лечения витилиго являются остановка прогрессирования заболевания и регресс его клинических проявлений. При этом исход заболевания во многом определяется адекватным выбором методов лечения с индивидуальным подходом [3, 4].

К настоящему времени предложен ряд новых методов лечения витилиго, как один из наиболее перспективных подходов рассматривается терапия богатой тромбоцитами плазмой (БТП) [5–7]. Материалы опубликованных исследований указывают на высокий потенциал данного метода, однако сообщения о его применении при рассматриваемой патологии единичны, показания к применению БТП при витилиго не разработаны. Доступная литература не содержит оценки клинической эффективности и безопасности применения метода в сравнении с другими подходами к лечению витилиго.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность инъекций БТП в лечении ограниченных форм витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Обследовано 68 больных витилиго в возрасте от 19 до 59 лет (49 женщин и 19 мужчин) с длительностью заболевания от 6 мес. до 22 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (сравнения) — 36 больных витилиго, в лечении которых использовались стандартные подходы к терапии заболевания; группа 2 (основная) — 32 пациента, которым в рамках комплексной терапии выполнялись инъекции БТП. Для сравнения лабораторных исследований использовали данные 40 здоровых доноров (контрольная группа).

Стандартное клиническое обследование больных витилиго включало изучение анамнеза заболевания и жизни, жалоб пациентов, оценку дерматологического статуса, осмотр с использованием люминесцентной лампы Вуда, измерение площади депигментированных очагов с использованием линейки.

Клиническую эффективность использованных методов лечения оценивали по признаку стабилизации процесса и по площади в виде диффузной или точечной репигментации, уменьшения площади депигментированных пятен или полного закрытия очагов.

Всем пациентам было проведено иммунологическое исследование содержания фактора роста эндотелия сосудов, цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Цитокиновый статус больных витилиго, а также содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) оценивали с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета из наборов тест-систем.

Определялось содержание меланина в пораженных участках с помощью неинвазивного метода диагностики — мексаметрии. Исследование было выполнено с помощью аппарата Cutometer MPA 580 SK Electronic (Германия) с насадкой Mexameter MX 18.

В качестве фоновой терапии в обеих группах пациентов было использовано минимальное медикаментозное воздействие (витамины, гепатопротекторы, сосудистые препараты).

Лечение в группе 1 (сравнения) было проведено с использованием узкополосной фототерапии ультрафиолетовыми лучами (УФ) спектра В с длиной волны 311 нм. Количество процедур на курс — 16–48 (в среднем — 32). Максимальная доза варьировала от 0,5 до 2,4 Дж/см² (в среднем 1,45 Дж/см²), курсовая доза — от 2,2 до 32 Дж/см² (в среднем 14,7 Дж/см²).

Пациентам группы 2 (основной) в комплексе лечения была использована БТП. Процедура включала забор крови, получение аутоплазмы (БТП), введение аутоплазмы пациенту. Забор крови осуществляли стандартно, с помощью периферического венозного катетера либо иглы большого диаметра, чтобы не повредить форменные элементы крови. Объем крови обычно составлял 35–50 мл и не зависел от предполагаемой площади введения. После забора кровь помещали в стандартные стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт, плазму получали методом разделения на фракции с помощью центрифугирования. Далее проводили основной этап — внутрикожные инъекции полученного плазменного концентрата с помощью классической мезотерапевтической техники «микропапул». Выполняли по 5 процедур каждому пациенту с интервалом 10–14 дней.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Statistica для Windows 10.0 с помощью методов параметрической и непараметрической

статистики. Рассчитывали среднее арифметическое и ошибку среднего значения, оценивали достоверность различий между качественными показателями по критерию χ^2 .

При выявлении различий количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента (после оценки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения) либо непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Принимали критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, равный 0,05.

Результаты

Клиническая картина витилиго характеризовалась пятнами белого цвета размером от 3 мм до нескольких сантиметров в диаметре, разнообразными по очертаниям (чаще округлые или овальные) и количеству, с гладкой поверхностью. Контрастность окраски очагов витилиго и здоровой кожи варьировала в зависимости от фототипа пациента и наличия предшествующей инсоляции.

Результаты лечения больных показали сходную эффективность применения обоих методов. Как видно из таблицы 1, после окончания лечения у большинства больных наблюдалась полная, выраженная или умеренная эффективность лечения. Общие доли пациентов с такой эффективностью составили 83,2% в группе сравнения и 87,5% в основной группе.

В ходе лечения нежелательных явлений у пациентов обеих групп не отмечено.

Таким образом, метод лечения витилиго с применением БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку его использование позволяет получить клиническую ремиссию (полный, выраженный или умеренный эффект) в 87,5% случаев. Сравнение частоты различных оценок эффективности в зависимости от использованного метода лечения по критерию χ^2 не выявило значимых межгрупповых различий.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов показал, что использование данного метода в лечении витилиго является патогенетически обоснованным, что подтвердилось достоверным снижением ($p < 0,05$) концентраций ИЛ-1, 8, 10 и ФНО- α в плазме крови пациентов обеих групп относительно исходных значений (табл. 2).

Динамика VEGF показала, что если до начала лечения его уровень был существенно выше контрольного, то после проведенного лечения в обеих группах больных витилиго наблюдалось достоверное снижение концентрации VEGF относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

Таблица 1. Оценка эффективности лечения больных витилиго

Эффективность	Группа сравнения, n=36		Основная группа, n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
Полная (100%)	5	13,9	5	15,6
Выраженная (51–99%)	17	47,2	17	53,1
Умеренная (25–50%)	8	22,2	6	18,8
Слабая (менее 25%)	4	11,1	3	9,4
Отсутствие эффекта	2	5,6	1	3,1

Таблица 2. Уровни цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста до и после лечения в группах больных витилиго и здоровых доноров

Показатель, пг/мл	Группа контроля, n=40	До лечения		После лечения	
		Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32
ИЛ-1	2,8±0,4	6,2±1,1	5,9±0,9	4,9±0,6	3,8±0,4 ^{1,2}
ИЛ-6	3,9±0,8	5,9±0,8	5,8±0,5	5,2±0,5	5,0±0,3
ИЛ-8	4,1±1,5	7,1±0,6	7,4±0,5	5,9±0,3 ¹	5,5±0,6 ¹
ИЛ-10	7,9±1,3	12,6±2,8	13,0±3,5	9,4±1,3	8,0±1,8
ФНО- α	9,1±2,1	17,2±3,9	17,8±2,5	12,7±2,1 ¹	10,3±1,1 ¹
VEGF	102,3±18,4	186,2±21,3	192,3±17,9	126,9±18,2 ¹	119,2±15,0 ¹

¹Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя до лечения (по критерию Уилкоксона).

²Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе сравнения (по критерию Манна — Уитни)

Таблица 3. Уровень меланина в очагах поражения до и после лечения в группах больных витилиго

Локализация очагов	Неизменная кожа, ед.	До лечения, ед.		После лечения, ед.	
		Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32
Лицо, шея	214±10	105±4	103±9	208±12 ¹	217±14 ¹
Грудь, живот	206±8	95±7	92±5	196±25 ¹	209±21 ¹

¹Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя до лечения (по критерию Уилкоксона)

Использование БТП приводило к достоверному ($p < 0,05$) повышению содержания уровня меланина в 2,1–2,2 раза в очагах заболевания, аналогичным было увеличение этого показателя в группе пациентов, которым проводилась фототерапия (табл. 3). Клинически выявленная динамика данного показателя проявлялась репигментацией пораженных участков кожи. При этом значимых межгрупповых различий в уровне меланина не выявлено.

Следует отметить, что в течение периода наблюдения нежелательные явления в обеих исследуемых группах отсутствовали. Было установлено, что использование БТП в лечении витилиго является безопасным, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Витилиго — многофакторное заболевание, которое развивается при совокупности генетических, метаболических и иммунологических нарушений. Нарушение процессов регенерации и пролиферации меланоцитов свидетельствует о наличии дефектов в этих клетках [1, 7]. Поскольку ни иммунологическая, ни генетическая, ни метаболическая гипотезы по отдельности не могут объяснить все аспекты патогенеза этого заболевания, современное представление о патогенезе витилиго основывается на комплексном подходе. Известно, что в ответ на повреждение меланоцитов происходит активация натуральных киллеров и усиливается экспрессия провоспалительных белков, в частности белков теплового шока (HSP), и провоспалительных цитокинов, основными из которых являются ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [1, 2, 8]. Результаты нашего исследования подтвердили, что в плазме крови больных витилиго отмечается повышение концентраций этих цитокинов.

В настоящее время ведение пациентов с витилиго имеет несколько направлений — осветление или устранение очагов дисхромий, фотохимиотерапия местная и общая, медикаментозная терапия [4]. Одним из потенциально эффективных методов лечения данной патологии является применение БТП, ближайшую и отдаленную эффективность которой в полной мере еще предстоит изучить в клинических исследованиях.

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в сообщениях других авторов. Так, в исследовании Z. A. Ibrahim et al. [9] оценивалось влияние инъекций БТП на результаты краткосрочной УФ-терапии у пациентов с витилиго. В исследовании были включены 60 больных с общим симметричным поражением. Каждому пациенту левую сторону тела обрабатывали только УФ, в то время как воздействие на правую сторону дополняли внутрикожной инъекцией БТП через каждые 2 нед. в течение 4-х месяцев. Выявлено статистически значимое улучшение пигментации в группе комбинированного лечения по сравнению с группой

УФ-терапии. Авторы делают вывод, что внутрикожное введение БТП в комбинации с УФ-воздействием можно рассматривать в качестве простого, безопасного и дешевого метода лечения витилиго.

В исследовании R. Abdelghani et al. [10] приняли участие 80 пациентов с несегментарным витилиго. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от метода лечения: 1) терапия углекислотным лазером; 2) инъекции БТП; 3) терапия углекислотным лазером и инъекции БТП; 4) применение углекислотного лазера в сочетании с узкополосным УФ-излучением. Лечение длилось 2 мес. Наилучшие результаты были отмечены в 3-й группе, получавшей лазерную терапию в сочетании с инъекциями БТП.

Выводы

1. Метод лечения витилиго с использованием БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку позволяет получить клиническую ремиссию у 87,5% пациентов.
2. Лечение витилиго с использованием БТП патогенетически обоснованно, вызывает у больных нормализацию уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови — ИЛ-1, 8, 10, ФНО- α и VEGF.
3. Отсутствие нежелательных явлений, связанных с предложенным методом лечения витилиго, свидетельствует, что применение БТП является безопасным, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.
4. Применение БТП в лечении витилиго приводит к повышению содержания уровня меланина в 2,0–2,2 раза в очагах заболевания, что клинически проявляется репигментацией пораженных участков кожи.

Литература

1. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3. С.37–41 [Babeshko O.A., Lomonosov K.M., Gilyadova N.I. Rol' citokinov v patogeneze vitiligo // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012. № 3. С.37–41 (in Russian)].
2. Ломоносов К.М. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при различных заболеваниях кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 2. С.27–30 [Lomonosov K.M. Okislitel'nyj stress i antioksidantnaya terapiya pri razlichnyh zabolevaniyah kozhi // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2009. № 2. С.27–30 (in Russian)].
3. Esmat S., Hegazy R. A., Shalaby S. et al. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo // Dermatol. Clin. 2017. Vol. 35. № 2. P.171–192. doi: 10.1016/j.det.2016.11.008
4. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. Современные аспекты топической терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 5. С.40–45 [Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M. Sovremennye aspekty topicheskoj terapii vitiligo // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2014. № 5. С.40–45 (in Russian)].
5. Толстов Д.А., Богдан В.Г. Комбинированный тромбоцитарно-фибриновый комплекс и обогащенная тромбоцитами плазма в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии // Хирургия. Восточная Европа. 2014. № 3. С.45–56 [Tolstov D.A., Bogdan V.G. Kombinirovannyj trombocitarno-fibrinovyj kompleks i obogashchennaya trombocitami plazma v kompleksnom lechenii troficheskikh yazv vnoznoj etiolologii // Hirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2014. № 3. С.45–56 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>