

Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склероатрофического лишена

А. В. Игнатовский, к.м.н., доцент
А. О. Желонкина, клинический ординатор
А. Р. Желонкин, клинический ординатор

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of scleroatrophic lichen

A. V. Ignatovsky, A. O. Zhelonkina, A. R. Zhelonkin
 Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлена обзорная информация по использованию плазмы, обогащенной тромбоцитами для лечения склероатрофического лишена вульвы. Приведены определение и принцип действия плазмы, обогащенной тромбоцитами. Проанализированы исследования, в которых показана эффективность метода плазмы, обогащенной тромбоцитами. Основываясь на наших исследованиях, полагаем, что плазма, обогащенная тромбоцитами, может быть альтернативой лечению топическими кортикостероидами. Метод является новым способом лечения склероатрофического лишена вульвы, который требует дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: склероатрофический лишень вульвы; плазма, обогащенная тромбоцитами; топические кортикостероиды; лечение склероатрофического лишена вульвы; терапия аутологичной плазмой.

Summary

The article provides an overview of the use of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of lichen sclerosus (LS). The definition, principle of operation and main characteristics of this method are given. Studies showing the effectiveness of PRP method were analyzed. Based on our research, we believe that PRP may be an alternative to treatment with topical corticosteroids. The method is a new treatment method for LS, which requires further randomized controlled trials.

Key words: vulvar lichen sclerosus, PRP, topical corticosteroids, treatment of the vulvar lichen sclerosus, treatment of autologous blood plasma.

Склероатрофический лишень с поражением генитальной области в последние годы стал привлекать все большее внимание специалистов, что обусловлено как увеличением числа пациентов, так и появлением новых подходов к лечению. Подобный интерес к альтернативным методам обусловлен поиском методик, которые позволят сократить сроки применения топических кортикостероидов или топических ингибиторов кальциневрина, длительное назначение которых чревато рисками малигнизации. Среди альтернативных методов, продемонстрировавших эффективность, следует отметить терапию аутологичной плазмой.

Открытие плазмы и роли тромбоцитов, как естественного резервуара факторов роста, позволило не только расширить представления о функциональной роли тромбоцитов и установить опосредованную ими тесную взаимосвязь процессов гемостаза и репарации в поврежденных тканях, но и сформировало предпосылки для научно-обоснованного применения компонентов аутологичной крови пациента

в лечебной практике и положило начало разработке терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) [1, 2, 3].

Идея использования собственной крови больного в лечебных целях возникла задолго до формирования современных представлений о ее терапевтических свойствах, и берет начало в глубокой древности, о чем свидетельствует анализ литературных источников. Однако длительное время подобное лечение носило исключительно эмпирический характер, вплоть до середины XX века, когда были представлены первые убедительные доказательства, оправдывающие использование крови в медицине [4]. Научные достижения в области физиологии, биохимии и иммунологии позволили не только выявить специфические морфофункциональные свойства отдельных компонентов крови, но и описать протекающие с их участием сложные механизмы гуморальной регуляции межклеточных и межтканевых взаимодействий на молекулярно-генетическом уровне.

В середине 60-х годов прошлого столетия была окончательно установ-

лена роль тромбоцитов в процессе гемокоагуляции, и подробно изложены этапы реализации их гемостатической функции [5, 6]. А 20 лет спустя свершилось уникальное открытие, удостоенное в 1986 году Нобелевской премии «в знак признания открытий, имеющих важнейшее значение для раскрытия механизмов регуляции роста клеток и органов». Стэнли Коэн и Рита Леви-Монтальчини идентифицировали ранее неизвестные молекулы, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток в культуре – факторы роста. Первыми представителями данной группы сигнальных белков стали фактор роста нервов (NGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), а впоследствии были описаны десятки других [7, 8].

Применение аутологичной плазмы в наши дни нашло широкое применение в косметологии, однако вслед за врачами-косметологами по мере расширения знаний о терапевтических эффектах аутоплазмы этот метод лечения внедрили в практику дерматологи, травматологи, стоматологи, гинекологи, трихологи, неврологи.

Проведенные исследования позволили авторам этих работ сформулировать концепцию мультиструктурного воздействия аутологичной плазмы на ткани человека, объединяющего нутриентное влияние компонентов плазмы (цитокинов, факторов роста, макро-и микроэлементов, витаминов, белков) и комплексного воздействия тромбоцитов и выделяемых ими цитокинов. По мнению некоторых авторов, введение плазмы стимулирует развитие естественных патофизиологических реакций, характерных для процесса образования тканевой гематомы. В результате регенераторно-восстановительных реакций организма развиваются основные терапевтические эффекты, наблюдаемые после введения аутологичной плазмы. Таким образом, аутологичная плазма может выступать как поставщик биологически активных веществ в ткани и как катализатор разнообразных тканевых реакций, активатор регенераторных и восстановительных процессов.

Широкие перспективы в терапии возрастных изменений кожи открывают фундаментальные исследования в области регенеративной медицины [9, 3]. Особое внимание привлекают методы, ориентированные на восстановление кожи за счет реализации ее собственного биологического регенераторного потенциала [10]. В наши дни в дерматокосметологии, ставшей авангардом применения клеточных технологий, на первый план выходят технологии, основанные на двух принципиально различных подходах [11]. Первый направлен на обновление стареющего фибробластического дифферона путем внутрикожной трансплантации культивированных *in vitro* жизнеспособных аутологичных дермальных фибробластов, которые активно включаются в репаративный процесс. Вторая стратегия предусматривает стимуляцию пролиферативной и синтетической активности резидентных клеточных популяций факторами роста и цитокинами [12, 13, 14].

Одним из наиболее физиологически активных соединений в настоящее время является аутологичная плазма крови человека с тромбоцитами (БоТП; в англоязычной литературе используется аббревиатура PRP от platelet rich plasma) [3, 15]. По данным клиничес-

ких исследований, обе технологии продемонстрировали высокую эффективность в коррекции инволютивных изменений кожи [16, 17, 18].

Интересно, что при сопоставимой результативности терапии трансплантация аутологичных фибробластов (SPRS®-терапия, Россия; LaViv®-терапия, США) сопряжена с большими сложностями в приготовлении препарата, которые заключаются в необходимости проведения биопсии кожи для забора материала, компетентной оценки его свойств и культивировании фибробластов в строго регламентированных условиях. На этом фоне процесс получения препарата PRP является преимущественно менее травматичным, трудоемким и дорогостоящим, поскольку он ограничивается проведением сравнительно простой и общедоступной процедурой центрифугирования цельной крови пациента, получаемой в присутствии антикоагулянта в ходе классической венопункции, и последующей активацией дегрануляции тромбоцитов непосредственно перед введением в ткань [19, 20].

Терапевтические эффекты аутологичной плазмы обусловлены эффектами активированных тромбоцитов на ткани как непосредственно в зоне введения, так и на близлежащие участки. Следует отметить одну из значимых работ 2005 года, когда была опубликована статья «Применение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы для лечения фотодерматоза» в журнале «Регенеративная хирургия» [21]. Авторы – д. м. н. Ренат Рашитович Ахмеров и к. м. н. Роман Феликсович Зарудий описывают применение аутологичной плазмы в инъекционной форме. Ими также был проведен ряд исследований эффективности и безопасности применения технологии «Плазмолифтинг» (Plasmolifting™) в стоматологии и косметологии.

Следует также отметить, что интерес к применению плазмы как терапевтического метода или метода реабилитации был не только в России. В настоящее время в мире существует несколько производителей, предлагающих оборудование для приготовления аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

Согласно исследованиям, уровень тромбоцитов в плазме крови колеблется от 150 до 300 тыс. клеток на 1 мкл.

Относительно содержания тромбоцитов и факторов роста в аутологичной плазме крови человека в литературе пока существуют противоречивые данные, среди которых преобладают две основные концепции. Ряд авторов полагают, что клинические эффекты от применения терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) имеют прямой дозозависимый характер – наиболее выраженные эффекты достигаются при использовании препаратов с высоким (превышающими физиологический показатель) содержанием тромбоцитов благодаря пропорциональному росту концентрации факторов роста. В связи с распространением такой точки зрения большая доля разработчиков PRP длительное время стремилась к созданию технологий, позволяющих эффективно выделять максимально возможное количество тромбоцитов [22, 23]. Эффективность выделения тромбоцитов для многих исследователей остается по-прежнему актуальной проблемой, хотя интерес к ней в свете современных тенденций в развитии данных технологий существенно снизился.

Сегодня в разработке технологии получения препаратов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами на первый план выходит альтернативный взгляд на количественную составляющую тромбоцитов в аутологичной плазме крови человека. Выявленная в ранних работах прямая зависимость между выраженностью клинических эффектов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) и дозой тромбоцитов в конечной аутологичной плазме с тромбоцитами проявляется в ограниченном диапазоне концентрации тромбоцитов [24]. Реализация их биологических свойств становится возможной при содержании не менее 1×10^6 мл. При низких концентрациях тромбоцитов в PRP стимулирующий эффект препарата не проявляется [25, 26]. Аналогичный вывод был получен при изучении высококонцентрированных препаратов [3]. Избыточные концентрации оказывают негативный цитотоксический эффект и вызывают ингибирование факторов роста тромбоцитов [25]. Ингибирующее влияние аутологичной плазмы с тромбоцитами с высоким содержанием последних было установлено при изучении влияния препаратов

с различной концентрацией тромбоцитов на заживление кишечных анастомозов у крыс [24]. Согласно данным L. M. Rappi и соавт. (2011), PRP с физиологической концентрацией тромбоцитов показывает лучшие терапевтические результаты по сравнению с высококонцентрированными препаратами [27]. А оптимальной для проведения терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) является концентрация тромбоцитов, в 2,5 раза превышающая исходный уровень в цельной крови [25]. Таким образом, содержание тромбоцитов в аутологичной плазме играет ключевую роль в проблеме эффективности терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [24].

Как отмечалось ранее, терапевтический эффект можно получить при концентрации тромбоцитов 1 млн клеток на 1 мкл. Эффекторами в плазме выступают тромбоциты как источник целого ряда факторов роста. Именно факторы роста обеспечивают эффекты восстановления и регенерации тканей. Основные факторы роста расположены в альфа-гранулах тромбоцитов. Известно около 30 факторов роста, среди которых наибольшее значение придают тромбоцитарному фактору роста (PDGF), фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальному фактору роста (EGF), фактору роста фибробластов (β -FGF), трансформирующему фактору роста β (TGF- β 1), инсулиноподобному фактору роста (IGF) и ряду других [3, 23]. При этом особое значение приобретает жизнеспособность и функциональная активность тромбоцитов. Большинство факторов роста, заключенных в альфа-гранулах кровяных пластинок, пребывают в неактивной форме и реализуют биологическое действие только при переходе в активное состояние на стадии дегрануляции [28]. Повреждение или разрушение тромбоцита препятствует активации ростовых факторов и полноценной реализации их регенераторного потенциала, поэтому в процессе приготовления аутологичной плазмы с тромбоцитами необходимо максимально минимизировать возможные риски механического и химического разрушения тромбоцитов [26]. Критериями их жизнеспособности и функциональности являются положительные результаты тестов ELISA на T0 и T4, устойчивость

к гипотоническому стрессу, агрегацию к коллагену и экспрессию белка CD62P на мембране тромбоцитов [29, 30].

Эффективность терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) тесно коррелирует не только с физиологической концентрацией жизнеспособных тромбоцитов, но и существенно зависит от способа их активации. В качестве активаторов каскада коагуляции сейчас применяются химические (хлорид кальция, глюконат кальция, бакстромбин, бовин тромбин), физические (колебания температуры, вибрация) и биологические (аутологичный тромбин) факторы [31]. Химические активаторы являются мощными стимуляторами свертывания крови, но аллогенность их компонентов человеческому организму может способствовать развитию нежелательных реакций у пациентов при проведении терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [32].

Физические способы не вызывают подобных реакций, но под их непосредственным влиянием тромбоциты в препарате частично разрушаются, что негативно отражается на функциональной активности препарата и качественно снижает результаты терапии [33].

Биологические факторы, такие как аутологичный тромбин, позволяют *in vitro* максимально естественно воспроизвести процесс активации коагуляционного каскада, а также исключают развитие аллергических реакций и повреждений тромбоцитов, что делает их наиболее предпочтительными с точки зрения практического использования [34, 35].

Исследования зависимости результатов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) от различных характеристик препаратов аутологичной богатой тромбоцитами плазмы продолжаются в направлении поиска новых технологий получения аутологичной плазмы с тромбоцитами с максимально эффективными и безопасными терапевтическими свойствами [36]. Несмотря на отсутствие единого стандартизированного протокола получения и значительное разнообразие препаратов аутологичной плазмы с тромбоцитами (PRP), данные систематических обзоров, суммирующие мировой клинический опыт их применения, отражают положительные и многообещающие результаты

терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [17, 20, 37].

По мнению некоторых исследователей, эффекты аутоплазмы следует рассматривать через призму концепции мультиструктурного воздействия аутологичной плазмы на ткани человека, объединяющей нутриентное влияние компонентов плазмы (цитокинов, факторов роста, макро-и микроэлементов, витаминов, белков) и комплексного воздействия тромбоцитов и выделяемых ими цитокинов [38].

Согласно последней международной классификации, существует четыре основных семейства препаратов для терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP), которые отличаются по способу приготовления, составу и области практического применения.

1. Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (англ. pure platelet-rich plasma, P-PRP).
2. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (англ. leucocyte and platelet-rich plasma, L-PRP).
3. Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (англ. pure platelet-rich fibrin, P-PRF).
4. Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (англ. leucocyte and platelet-rich fibrin, L-PRF) [39].

В последних литературных источниках сообщается о разработке новых комплексных форм препаратов, которые сочетают один из вышеперечисленных базовых вариантов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) и дополнительную фармацевтическую субстанцию, например L-PRP + гиалуроновая кислота [40].

Определенные перспективы связывают именно с такими методами – препараты P-PRP и L-PRP в неактивированном состоянии являются суспензиями, которые представляют собой тромбоцитарный или тромбоцитарно-лейкоцитарный (в зависимости от способа получения) концентрат соответственно в небольшом объеме плазмы крови человека. При активации данных препаратов путем добавления к ним агента, запускающего коагуляционный каскад, происходит дегрануляция тромбоцитов и полимеризация молекул растворимого фибриногена в плотные, но слабо сшитые нити фибрина, что

сопровождается трансформацией суспензии в обогащенный тромбоцитами фибриновый гель. При этом гели P-PRP и L-PRP в сравнении с их суспензиями обеспечивают оптимальные условия для полноценной реализации биологического потенциала факторов роста, а также позволяют достичь более локализованного и пролонгированного воздействия на ткани. И неактивированная (суспензия), и активированная (гель) формы P-PRP и L-PRP являются жидкими, благодаря чему доставка препарата в поврежденную ткань может осуществляться как аппликационным, так и инъекционным способами [3].

Препараты P-PRF и L-PRF существенно отличаются по биохимической структуре от вышеописанных. Они представляют собой сильно полимеризованный фибриновый сгусток, который состоит из более прочно сшитых молекул фибрина, организованных в трехмерную сеть, и содержит тромбоцитарный или тромбоцитарно-лейкоцитарный концентрат соответственно [41]. Этот фибриновый сгусток может рассматриваться как оптимизированный сгусток естественной крови, полученный в клинически пригодной форме и использоваться на практике в таком виде или в виде мембраны [42]. Высокая плотность P-PRF и L-PRF, по сравнению с жидкими формами PRP, ограничивает возможность инъекционного введения этих препаратов и позволяет только апплицировать или имплантировать их в ткань [43].

Способы получения, состав и агрегатное состояние препарата для терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) определяют возможности применения и результаты PRP-терапии [27]. Доказано, что технологические расхождения в протоколах получения PRP наиболее существенно отражаются на таких параметрах препарата, как степень выделения тромбоцитов, их жизнеспособность, конечная концентрация тромбоцитов и уровень биологически доступных факторов роста, а следовательно, влияют на эффективность терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [26, 31].

Рассматривая эффекты на ткани, отмечают стимуляцию пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, усиление синтеза коллагена

и неоангиогенез. Указанные эффекты аутоплазмы представляют особенный интерес, когда речь идет о таком заболевании, как склероатрофический лихен.

Мы проанализировали данные научных публикаций об эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в лечении склероатрофического лихена в генитальной локализации. Результаты представлены в таблице.

Нам также встретилась публикация об эффективности применения PRP при склероатрофическом лихене у мужчин [44]. В исследовании приняли участие 45 мужчин, у всех пациентов был получен положительный эффект, длительность наблюдения составила $17,60 \pm 5,63$ месяцев. Методика PRP отмечается авторами как перспективная в терапии мужчин и улучшения кожных симптомов склероатрофического лихена, а также качества жизни пациентов.

Как видно из анализа публикаций, в ряде случаев терапия аутологичной плазмой применялась как альтернативный метод в связи с низкой эффективностью топических кортикостероидов, и в ряде исследований применение этого метода лечения позволило получить хороший эффект. Вместе с тем нельзя не согласиться с мнением А. Т. Goldstein, L. Mitchell, и соавт. (2019) [45], что терапию аутологичной плазмой нельзя рассматривать как метод монотерапии и конечно необходимость проведения дополнительных хорошо спланированных сравнительных исследований для оценки терапевтических эффектов этого метода. Нам представляется, что PRP должна являться одним из этапов терапии склерозирующего лихена на этапе окончания лечения препаратами первой линии, которыми являются топические ГКС или топическими ингибиторами кальциневрина, а в случае отсутствия эффекта от топической терапии – после курса лечения системными препаратами. Частота введения аутологичной плазмы и количество процедур в настоящее время не определены, что также требует дальнейших исследований.

Вместе с тем следует обратить внимание на публикации, авторы которых демонстрируют положительные результаты применения PRP в терапии

склероатрофического лихена вульвы, подтвержденные результатами гистологического исследования. Так, Franic D., Iternička Z., Franić-Ivanišević M., (2018) [46] опубликовали наблюдение, где авторы на основании гистологического исследования отметили как полное восстановление структурных компонентов кожи, так и значительное улучшение качества жизни пациентки, что, в свою очередь, позволило сократить количество аппликаций топического кортикостероида, а авторам сделать вывод о высокой эффективности метода, впрочем, требующего проведения дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Выводы

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют сравнительные исследования эффективности разных способов получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, следует отметить, что данная методика является весьма привлекательной в силу простоты выполнения, безопасной и эффективной, что демонстрируют публикации в проанализированной научной литературе.

Список литературы

1. Abate M. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). // *European journal of orthopaedic surgery and traumatology: orthopedie traumatologie*. – 2015. – Vol. 25 (8). – P. 1321–1326.
2. Frechette J. P. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. // *J. Frechette, I. Martineau, G. Gagnon. // J. Dent Res.* – 2005. – Vol. 84. – P. 434–439.
3. Алениев А. Ю. Комбинированное применение фракционной радиочастотной терапии и аутологичной плазмы с тромбоцитами в коррекции инволютивных изменений кожи. // автореф. дисс. канд. мед. наук. – Москва, 2017.
4. Горелова Л. Е. Из истории переливания крови человеку с лечебной целью. // Л. Е. Горелова // *PMЖ.* – 2002. – № 25. – С. 1163.
5. Кудряшов Б. А. Проблемы физиологической регуляции гемостаза. // Б. А. Кудряшов // *Успехи современной биологии.* 1967. – № 64 (2). – С. 268.
6. Raymond L. Mechanisms of haemostasis. // *Microvascular Research.* – 1968. – Vol. 1 (1). – P. 81–88.
7. Cohen S. Epidermal growth factor. // *Bioscience Reports.* – 1968. – Vol. 16 (12). – P. 1017–1028.
8. Levi-Montalcini R. Nerve growth factor. // *Physiological Reviews.* – 1968. – Vol. 48 (3). – P. 534–569.
9. Beeson W. Tissue engineering, regenerative medicine, and rejuvenation in 2010: the role of adipose-derived stem cells. // W. Beeson, E. Woods, R. Agha. // *Facial Plast Surg.* – 2011. – Vol. 27 (4). – P. 378–387.
10. Dieckmann C. Regenerative medicine in dermatology: Biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. // C. Dieckmann, R. Renner, L. Milkova, J. Simon. // *Exp. Dermatol.* – 2010. – Vol. 19. – P. 697–706.
11. Wang K. H. An ideal preparation for dermal regeneration: skin renewal growth factors, the growth factor composites from porcine platelets. // K. H. Wang, Y. P. Wu, W. C. Lo. // *Rejuvenation Res.* – 2012. – Vol. 15 (6). – P. 613–623.
12. Eça L. P. Autologous fibroblast culture in the repair of aging skin. // D. G. Pinto, A. M. de Pinho, M. P. Mazzetti, M. E. Odo. // *Dermatol Surg.* – 2012. – Vol. 38 (2). – P. 180–184.

Таблица
Анализ публикаций по применению PRP в терапии склеротрофического лишена вульвы

Статья	Тип исследования	Материал	Методы	Метод PRP	Результат
Casabona F., Pivano V., Vallierino V., Cogliato A. & Lavagnino G. (2010). New surgical approach to lichen sclerosis of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> , 126 (4), 210e-211e	Серия случаев без контроля	15 женщин с гистологически подтвержденным LS. Возраст: 27–42 года. Все прошли лечение топическими КС без значимого эффекта	Оценка эффекта: со слов субъективно; клинический осмотр. Объективных методов оценки не проводили	1. Забор 50 мл крови пациента. 2. Центрифугирование на 1000 об. 6 минут убирает бедную тромбоцитами плазму. 3. Центрифугирование на 3000 об. 12 минут – забор PRP – около 5 мл. Подготовка: обезбоживание раствором Клейна, липосакция из донорского участка, промывание липоспирата физраствором и введение в очаг асептикой. К 5 мл PRP для деградации тромбозитов внесли кальция хлорида 0,5 мл. Ввели в очаг	У всех пациенток умеренная боль в очагах в течение 10 дней после введения. Через 15 дней симптомы (сыпь, зуд и жжение) исчезли через 1 мес. Кожа вульвы приобрела нормальную окраску, казалась более эластичной. Через 4 месяца все пациентки сообщили о полном исчезновении боли и других симптомов. Анатомия казалась довольно нормальной. Все пациентки возобновили сексуальную активность. Пациентки с выраженным фиброзом и атрофией прошли еще 1–2 процедуры спустя 3 месяца, с удовлетворительным результатом. Наблюдение длилось от 6 до 24 месяцев
Casabona F., Pivano V., Piri C. & Vallierino V. (2012). New regenerative approach to lichen sclerosis of the vulva with adipose derived stem cells and platelet rich plasma. <i>5 Years Experience. International Journal of Gynecology & Obstetrics</i> , 119, S.307–S.307	Серия случаев без контроля	Серия случаев без контроля: пролечены 1127 пациенток с LS с 2007 года, в зависимости от тяжести требовалось 1–4 процедуры липосакции – мипофиллинг в комбинации с PRP	Оценка эффекта: со слов субъективно; клинический осмотр. Объективных методов оценки не проводили	Забрали кровь, выполнили мипосакцию под анестезией, липоспират почистили. Жир вконали в вульву иглой 14G – 15 жк. PRP ввели 30G иглой	Осложнений нет Через месяц пациентки сообщают о снижении жжения, зуда и боли Клинически кожа выглядит более эластичной, исследование влажностью было "менее болезненным" С последующими процедурами положительный эффект нарастал Часть пациенток отказались от терапии КС, часть уменьшила частоту аппликации КС
Benhia-Willson F., Four N.R., Mohamad B., Willson N., Rock M., Holten L.W., Miller J. (2016). Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. <i>Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open</i> , 4 (11), e1124	Когортное исследование без контроля	28 женщин. Возраст: 22–88 (средн. – 60). 26 – гистологически подтвержденный LS, 1 – сомнительный LS, 1 – LS нет. Однако у всех 28 пациенток, по данным кольпоскопии, был LS. Симптомы не описаны на топические КС. На период исследования все, кто использовал, отказались от применения КС	Оценка: опрос по симптомам (зуд, дискомфорт, диспареуния); шкала боли – 0–10 баллов; опросник Australian Female Flap Questionnaire 24 до начала процедуры, после 2 и после 3 от начала 1-й процедуры (выше балл – больше симптомов); оценивает необходимость мочи, пролапс органов, сексуальную функцию; кольпоскопия очагов. После каждой процедуры	1. 10 мл крови. 2. Центрифугировали (метод не описан). 3. Анестезия мидокан, тетракаин. 3. Вводили в очаг 27G иглой, иглой вводили PRP ретроградно. Всего пациентки прошли 3 процедуры с интервалом 4–6 мес. Статистика: Вилкоксо-тест, сравнили размеры, симптомы, использование топических КС до и после лечения	2 пациенток исключили из исследования – подтвердился VIN У всех уменьшение размеров очага; у 8 из 28 полное исчезновение. Комичество пациенток с очагами меньше после лечения (p<0,005) Количество пациенток с симптомами меньше после лечения (p<0,001) 82% перестали использовать стероиды 17,9% продолжали использовать без интервалов (сколько пациенток использовали в таком режиме до лечения не указано) Изменение по опроснику статистически значимы, но тенденция к уменьшению болей Болезненность после процедуры в течение 24 часов у 90% (2–3 балла из 10); у остальных – 5–7 баллов
Goldstein A.T., King M., Runels C., Gloth M. & Pfau R. (2017). Intralesional injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 76 (1), 158–160	Когортное исследование без контроля	15 женщин с гистологически подтвержденным LS	Контрольная биопсия через 6 недель после второй процедуры. Первичная точка: 2 засаженных дерматопатолога оценивали воспаление до и после лечения по биопсии. Вторичные точки: визуальная шкала жжения (VAS); шкала тяжести (IGA)	5 мл аутоплазмы вводили в очаг, 2 процедуры	Потеряны в ходе наблюдения: = 2 перестали выходить на контакт после 1й процедуры; = 1 отказалась от биопсии после лечения; 12 женщин завершили исследование: = у 7 – уменьшение воспаления по биопсии; = у 3 – без изменений; = у 2 – слабое усиление воспаления; Шкала тяжести IGA – улучшение; Шкала субъективных симптомов VAS – без изменений; Побочных эффектов нет
Goldstein A.T., Mitchell L., Govind V., & Heller D. (2019). A randomized double-blind placebo controlled trial of autologous platelet rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	РКИ двойное слепое (зарегистрировано на clinicaltrials.gov)	29 пациенток с гистологически подтвержденным LS. Рандомизировали на 2 группы: А) плацебо (физраствор) – 10 пациенток; Б) 2 процедуры PRP – 19 пациенток. Выборки были однородны по возрасту, длительности LS	Засаженный дерматолог-эксперт по вульве оценивал первичную конечную точку – воспаление в препарате. Вторичная конечная точка – изменение балла по шкале CSS тяжести LS	5 мл PRP в очаг. PRP готовили: 60 мл крови забрали, лазерная центрифуга Magellan Autologous Platelet Separator System для отделения PRP. PRP набирали в темный шприц, чтобы ни врач, ни пациент не знали, что там находится	Из 19 в группе PRP: = у 5 – улучшение воспаления по данным гистопатологии; = у 10 – без изменений; = у 4 – усиление воспаления; Из 10 в группе плацебо: = у 5 – улучшение воспаления; = у 4 – без изменений; = у 1 – усиление воспаления; Единственный зарегистрированный побочный эффект – кровоподтек; Вывод: в данном РКИ эффект PRP сравним с эффектом плацебо, требуется проведение дальнейших РКИ с хорошим дизайном

Продолжение таблицы на следующей странице.

<p>Kim S.H., Park E.S. & Kim T.H. (2017). Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosis. <i>Journal of Menopausal Medicine</i>, 23 (1), 63</p>	<p>Женщина 67 в постменопаузе с жалобами на зуд и жжение, уменьшение объема больших половых губ на протяжении 5 лет – диагностирован LS на основании белесых очагов на малых половых губах – гистологическое исследование не проводилось</p>	<p>Уменьшение объема – липофиллинг, PRP готовили сразу в операционной после забора двумя прокрутками в центрифуге SmartPRP APC-30</p>	<p>Краткосрочные осложнения (крошполотеки, комки, инфекции) не наблюдали Через 1 месяц исчезли субъективные симптомы зуда и жжения Белесые очаги LS разрешились и не рецидивировали</p>
<p>Tedesco M., Pranteda G., Chichierchia C., Poolino C., Latini A. et al. (2018). The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosis: clinical analysis and results. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i>.</p>	<p>31 пациент с LS: 13 мужчин, 18 женщин. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологически. Коморбидности: 1 – псориаз; 1 – эзофагит; 1 – КПА; 1 – psoriasis grave, тиреоидит Хашимото, атрофический гастрит. Все пациенты на время исследования отменили топические ГКС. Эффект от ГКС был незначителен</p>	<p>После 12 месяцев наблюдения: = у 62% (12 чел.) улучшение симптомов; (76% из них женщины), 47,5% – может 60 лет; = у 35% (11) – без эффекта; = у 3% (1) – ухудшение</p>	<p>Использовали коммерческое устройство для приготовления PRP (SEPRNYL Cassade). После подготовки 4 мл PRP вводили в очаг иглой 27G</p>
<p>Francic D., Iternička Z. & Francić-Ivanšević M. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenopausal woman: a case report. <i>Case Reports in Women's Health</i>, 18, e00062</p>	<p>Пременопаузальная женщина 38 лет с жалобами на зуд, жжение, стягивание и боль в наружных половых органах, нарушение сексуальной активности из-за сужения входа во влагалище. Попытки лечения эмолентами, ГКС, рН-нейтральными мыльями, 2% гель тестостерона – без эффекта. Анамнез 10-летнего приема КОК с антиандрогенным компонентом (Диване-35 / ципротерона ацетат; Ярина / дроспиринон; Белара / хормональная таблетка). Отказавшаяся от гормональной терапии (LS)</p>	<p>После 2 месяцев от второй процедуры: патоморфология – эпидермис внешне нормальный, восстановилась дермальная клеточность, субъективно – улучшение исчезновения симптомов, сексуальное желание вернулось. Улучшение подтверждается результатами опросников Вывод: многообещающий метод лечения LS, но ждем РКИ с хорошей методологией</p>	<p>PRP приготовлен коммерческим набором Regenkit. Перед введением гель анестетик на 10 минут 4 мл PRP ввели в очаг 23G иглой. Процедуру повторили через 2 месяца. Второй PRP готовили при помощи CellularMatrix Regenkit и получили 8 мл PRP</p>

- Mason C., Manzotti E. Regen: the industry responsible for cell-based therapies // *Regen Med.* – 2009. – Vol. 4 (6). – P. 783–785.
- Weiss R.A. Autologous cell therapy: will it replace dermal fillers? // *Facial Plast. Surg. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 21 (2). – P. 299–304.
- Frautschi R.S. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. / R.S. Frautschi, A.M. Hashem, B. Halasa, C. Cakmakoglu, J.E. Zins. // *Aesthet Surg J.* – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 353–362.
- Anitua E. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. / E. Anitua, A. Pino, G.J. Orive. // *Wound Care.* – 2016. – Vol. 25 (11). – P. 680–687.
- Martinez-Zapata M.J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. / M.J. Martinez-Zapata, A.J. Marti-Carvajal, I. Solà, J.A. Expósito, I. Bolibar, L. Rodriguez, J. Garcia, C. Zoror. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 25 (5). – CD. 006899.
- Mazzetti M.P. Autologous fibroblast culture in the repair of aging skin. / M.P. Mazzetti, M.E. Odo, L.P. Eça, D.G. Pinto. // *Dermatol Surg.* – 2012. – Vol. 38 (2). – P. 180–184.
- Man D. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. / D. Man, H. Plosker, J.E. Winland-Brown. // *Plast Reconstr Surg.* – 2001. – Vol. 107 (1). – P. 229–237.
- Sommeling C. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. / C. Sommeling, A. Heyneman, H. Hoeksema, J. Verbelen. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2013. – Vol. 8. – P. 51–63.
- Зарудий П.Ф., Ахмеров П.П. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза. *Регенеративная хирургия*, 2005; (2).
- Лавров Д. Лабораторные особенности PRP-терапии. / Д. Лавров, П. Ахмеров // II конгресс по хирургическим методам омоложения. – СПб. – 2012.
- Ахмеров П.П. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. *Технология Плазмолифтинг / Ахмеров П.П.* // М.: Литтерра. – 2014. – С. 149.
- Yamaguchi R. Effects of Platelet-Rich Plasma on intestinal anastomotic healing in rats: prp concentration is a key factor. // *J Surg Res.* – 2012. – Vol. 173 (2). – P. 258–266.
- Graziani F. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. // *Clin. Oral. Impl. Res.* – 2006. Vol. 17. P. 212–219.
- Marx R. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? // *Implant dent.* – 2001. – Vol. 10. – P. 225.
- Rapp L.M. Effect of platelet-rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration in wounds in persons with spinal cord injury. // *J. Int Wound.* – 2011. – Vol. 8 (18). – P. 195.
- Васильев С.А. Структура и функции тромбоцитов. / С.А. Васильев, В.А. Виноградов, З.К. Карабудогова. // *Гематология и трансфузиология.* – 2010 – № 5 (55). – С. 4–10.
- Middelburg R. A. Flow cytometric assessment of agonist-induced P-selectin expression as a measure of platelet quality in stored platelet concentrates. / R.A. Middelburg, M. Roest. // *J. Transfusion.* – 2010. – Vol. 53 (8). – P. 1780–1787.
- Murphy S. Utility of in vitro tests in predicting the in vivo viability of stored PLTs. // *Transfusion.* – 2004. – Vol. 44 (6). – P. 618–619.
- Marx R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt, S.R. Schimmele, J.E. Strauss, K.R. Georgeff. // *Oral Surg.* – 1998. – Vol. 85 (6). – P. 638–646.
- Rothenberg D.M. Anesthesiology. Anaphylactic reaction to bovine thrombin. // *Moy JN.* – 1993. – Vol. 78 (4). – P. 779–782.
- Пантелеев М.А. Тромбоциты и гемостаз. / М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова. // *Онкогематология* – 2014. – № 2. – С. 11–16.
- Franco D. Protocol for Obtaining Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Poor Plasma (PPP), and Thrombin for autologous use. / D. Franco, T. Franco, A. Schettino, J. Filho, F. Vendramin. // *Aesthetic Plastic Surgery.* – 2012. – Vol. 36 (5). – P. 1254–1259.
- Huber S.C. In vitro study of the role of thrombin in platelet rich plasma (PRP) preparation: utility for gel formation and impact in growth factors release. / S.C. Huber, J.L. Cunha Júnior, S. Montalvão, L.Q. da Silva, A.U. Paffaro, F.A. da Silva, B.L. Rodrigues, J.F. Lana, J.M. Anichino-Bizzacchi. // *J. Stem Cells Regen Med.* – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 2–9.
- Карпова О.В. Сравнение морфофункциональных свойств тромбоцитов в зависимости от различных способов процессинга. / О.В. Карпова // *Онкогематология.* – 2014. – № 4. – С. 26.
- Wang L. Platelet-rich plasma for treating acute wounds: a meta-analysis. / L. Wang, Z. Gu, C. Gao. – 2014. – Vol. 94 (28). – P. 2169–2174.
- Ахмеров П.П. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. *Технология Плазмолифтинг / М.: Литтерра*, 2014. – С. 144.
- Dohan Ehrenfest D.M. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. // *Poseido J.* – 2013. – Vol. 1. – P. 17–28.
- Abate M. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). // *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopaedic traumatology.* – 2015. – Vol. 25 (8). – P. 1321–1326.
- Dohan Ehrenfest D.M. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, A. Diss, J. Mouhyi, J.B. Charier. // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81 (4). – P. 546–555.
- Dohan Ehrenfest D.M. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. // *Oral Surg.* – 2010. – Vol. 110 (3). – P. 275–280.
- Mishra A. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. // *Am J Sports Med.* – 2006. – Vol. 34 (11). 1774–1778.
- Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. – Casabona F1, Gambelli I, Casabona F, Santì P, Santori G, Baldelli I. *Int Urol Nephrol.* 2017 Apr; 49 (4): 573–580.
- Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial of Autologous Platelet Rich Plasma Intra-dermal Injections for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* Vol 80, №6. – P. 1788–1789.
- Francic D., Iternička Z., Francić-Ivanšević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenopausal woman: a case report. // *Case Reports in Women's Health*, 18, e00062.

Для цитирования: Игнатовский А.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склероатрофического лишена. *Медицинский алфавит*. 2020; (6):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46>

For citation: Ignatovsky A.V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R. Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of scleroatrophic lichen. *Medical alphabet*. 2020; (6):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46>

