

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

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, г. Москва, Россия

Обзор литературы посвящен применению различных инвазивных методов лечения витилиго. В статье рассмотрено большинство методик лечения дерматоза с повреждением целостности кожного покрова от внутриочагового введения кортикостероидных препаратов, иммуномодуляторов до разнообразных методов «хирургического» вмешательства. Приведены примеры техник микронидлинга и нидлинга с такролимусом в сочетании с ультрафиолетовым излучением спектра Б (UVB). Кроме того, представлены некоторые данные одного из потенциально эффективных методов в лечении данной патологии – применение обогащенной тромбоцитами плазмы.

Ключевые слова: витилиго; микронидлинг; пункционная трансплантация; трансплантация пузырьков; трансплантация культивированных аутологичных меланоцитов; пересадка волосных фолликулов; пересадка культивированных эпидермальных трансплантатов; богатая тромбоцитами аутоплазма; обзор литературы.

Для цитирования: Мельникова Ю.Г., Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Инвазивные методы лечения витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018; 21(2): 113-119. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-113-119>

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

INVASIVE METHODS OF TREATMENT OF VITILIGO

First Moscow State Medical University n.a. Sechenov (Sechenov University), Moscow, 119991,
Russian Federation

The review of the literature is devoted to the use of various invasive treatments for a disease such as vitiligo. The article deals with the majority of methods of treating dermatosis with damage to the integrity of the skin from intraocular administration of corticosteroid preparations, immunomodulators to various methods of “surgical” intervention. Also, examples of techniques of microneedling and needling with tacrolimus in combination with UVB are given. In addition, some data from one of the potentially effective methods in the treatment of this pathology-the use of platelet-enriched plasma are presented.

Key words: vitiligo; microneedling; puncture transplantation; transplantation of bubble cover; transplantation of cultured autologous melanocytes; transplantation of hair follicles; transplantation of cultured epidermal grafts; a platelet-rich plasma; review.

For citation: Melnikova Yu.G., Lomonosov K.M., Gereykhanova L.G. Invasive methods of treatment of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2018; 21(2): 113-119. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-113-119>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20 Febr 2018

Accepted 21 March 2018

Витилиго представляет собой нарушение пигментации меланина, характеризующееся внезапным появлением на любых участках кожного покрова депигментированных пятен, которые имеют тенденцию к периферическому росту [1–3]. Это заболевание встречается у 0,5–2% популяции. По мнению отечественных и зарубежных исследователей, витилиго развивается вследствие комплексного действия на организм эндо- и экзогенных факторов, в частности нейроэндокринных, иммунных

нарушений, изменений интенсивности окислительно-восстановительных реакций и микроциркуляции [2–4].

При витилиго требуется длительное лечение, основной целью которого является остановка прогрессирования заболевания и регресс его клинических проявлений. Многофакторная концепция патогенеза заболевания и нарушения, которые обнаруживаются при клинико-лабораторном обследовании подтверждает необходимость использования в лечении витилиго широкого

Для корреспонденции:

Мельникова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: juli_bond@bk.ru

For correspondence:

Melnikova Yulia G., dermatologist, postgraduate student, department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: juli_bond@bk.ru

Information about authors: Melnikova Yu.G., <http://orcid.org/0000-0003-1021-0004>; Lomonosov K.M., <http://orcid.org/0000-0002-4580-6193>; Gereykhanova L.G., <http://orcid.org/0000-0002-4343-5763>.

спектра мероприятий. При этом исход заболевания во многом определяется адекватным выбором методов лечения с учетом индивидуального подхода [2]. В свою очередь выбор метода определяется размерами и локализацией депигментированных очагов, а также степенью активности патологического процесса, соматическим статусом пациента и его предпочтениями [3, 4].

Большое значение в лечении витилиго отводится инвазивным методикам, основанным на введении веществ в полость организма – внутримышечно, внутривенно или с повреждением кожного покрова, слизистых оболочек. В последнее время все чаще используют внутриочаговые инъекционные лекарственные препараты, получившие широкое распространение в медицинской практике и имеющие замечательные достоинства, среди которых отмечают быстроту наступления и продолжительность эффекта, обеспечение максимальной биодоступности непосредственно в очаге поражения, что проявляется сокращением срока заболевания. Лекарственные средства, введенные внутриочно, остаются требуемой зоне на более продолжительный срок, чем при других парентеральных методах введения (внутримышечно и внутривенно), так как они медленнее эвакуируются из места введения, но при этом объем раствора не должен превышать 1–2 мл. Эффективность внутриочаговых инъекций объясняется не только действием самих препаратов, но и механическими повреждениями от уколов. Микроповреждения тканей, в настоящее время рассматриваются как основной фактор стимуляции репарирующих систем организма, активируют фибробласты, усиленно вырабатывающие и выделяющие факторы роста, гликозаминогликаны, способствуя образованию новых сосудов, что ведет к улучшению кровоснабжения тканей и гидратации.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E. Kandil [5] оценивали безопасность и эффективность внутриочаговых инъекций триамцинолона-ацетонида в лечении витилиго. Основными побочными эффектами внутриочаговых инъекций триамцинолона были боль в месте инъекции, атрофия кожи, телеангиэктазия, гипо- и гиперпигментация. Авторы сообщили об отсутствии подавления функции надпочечников при введении суммарной дозы триамцинолона 20 мг.

L. Vasistha и G. Singh [6] в рамках проведенного сравнительного исследования показали, что внутриочаговые инъекции триамцинолона не превосходят плацебо по эффективности при витилиго.

Продемонстрирована эффективность метода в лечении гнездной алопеции и ногтевого псориаза [7, 8]. В то же время информация об эффективности метода при витилиго ограничена. Наиболее часто для инъекций используется триамцинолонаацетонид – малорастворимый препарат, медленной всасывающийся после инъекции и практически не имеющий системного влияния.

T. Ahmad и соавт. [9] оценили эффективность процедуры нидлинга в качестве дополнения к ультрафиолетовому излучению спектра Б (UVB) 311 в лечении локализованных форм витилиго, получен хороший результат – около 90% репигментации после 6 мес в терапии. Нидлинг кожи (*от англ.: needle – игла*) проводится следующей техникой: игла 30G-калибра помещается на дермо-эпидермальный переход и вводится от периферии к центральной депигментированные области. Считается, что этот метод индуцирует пигментацию в этих областях путем физического перемещения меланоцитов с иглой в депигментированные области из пигментированных областей, чтобы они могли служить в качестве резервуаров для меланогенеза.

Проведено исследование об эффективности применения препарата иммуномодулирующего препарата «Гепон» в лечении витилиго. Авторы рекомендуют проводить комплексную терапию с присоединением внутриочаговых инъекций «Гепона» по схеме: по 0,25 мл на 1 см² очага депигментации через каждые 48 ч, курс из 10 инъекций [2].

В 2016 г. были опубликованы результаты экспериментального сравнительного исследования латанопроста и такролимуса в сочетании с UVB и микронидлингом в лечении несегментарного витилиго [9]. Микронидлинг – косметическая процедура, направленная на улучшение состояния кожи и заключающаяся в нанесении множественных уколов тонкими иглами в верхние слои эпидермиса, благодаря чему в кожу активно проникают лечебные препараты. Устраняет застойные явления и стимулирует деятельность клеток эпидермиса, что повышает способность кожи к регенерации. Процедура выполняется при помощи мезороллера. Авторы подтверждают целесообразность применения простагландина латанопрост, как местного агента для лечения несегментарного витилиго и сообщают, что латанопрост и такролимус в сочетании с фототерапией и микронидлингом, по меньшей мере, одинаково эффективны, а латанопрост даже превосходит такролимус. Однако в своей работе, авторы не утверждают, что использование препаратов с применением дермароллера улучшает терапевтическую эффективность местных агентов.

Одним из наиболее изучаемых в последние годы, методов инвазивного лечения витилиго являются, так называемые, хирургические. Их основная цель – пересадка собственных меланоцитов пациента в депигментированные области. В целом методы хирургического лечения делятся на две группы: пересадка тканевых и пересадка клеточных трансплантатов. К тканевым трансплантатам относятся расщепленные кожные лоскуты, пункционные трансплантаты, мини-трансплантаты и покрывки пузырей [7].

Мини-трансплантаты представляют собой разновидность пункционных трансплантатов диаметром менее 1 мм, традиционные пункционные трансплантаты несколько крупнее (диаметр 1,5–2 мм). Реципиентные отверстия располагаются на границе очага или внутри него на расстоянии 5–8 мм друг от друга, глубина составляет 2–3 мм [10]. Полнослойные пункционные трансплантаты забираются из донорской зоны (как правило, в этой ягодичной области или верхней части бедра), диаметр трансплантатов должен совпадать с диаметром реципиентных отверстий. Затем трансплантаты помещаются в данные отверстия, и фиксируются с помощью повязок. Первые признаки репигментации наблюдаются через 2–3 нед после операции, полная репигментация, как правило, происходит через 4–6 мес [11].

Преимуществами пункционной трансплантации являются простота, дешевизна и отсутствие необходимости в дорогом специализированном оборудовании, однако метод не подходит для лечения обширных очагов, и иногда сопровождается косметическими осложнениями («вид бульжной мостовой»). Существует риск избыточного рубцевания и формирования келоида [12].

Метод пересадки покрывок пузырей заключается в формировании пузырей в донорской зоне (как правило, на медиальной поверхности бедра, животе или спине) за счет создания отрицательного давления. Покрывку

пузыря затем срезают и переносят на пораженную кожу, предварительно подготовленную с помощью дермабразии, лазерной абразии или жидкого азота [13]. Преимуществами метода являются низкая стоимость и высокая эффективность. В отличие от пункционной трансплантации риск рубцевания при пересадке покрывок пузырей минимален. К недостаткам можно отнести длительное время формирования пузыря – процесс занимает от 1,5 до 3 ч. Также существует вероятность образования геморрагических пузырей, которые не могут быть использованы из-за избыточной толщины покрывки [13, 14].

K. Ashique и F. Kaliyadan [15] наблюдали 30 пациентов со стабильным витилиго, не отвечающим на медикаментозную терапию, средний период наблюдения составил 23,6 мес. Наилучшие результаты после пересадки покрывок пузырей наблюдались в очагах витилиго на лице и губах. В более крупных очагах, в частности, расположенных на конечностях, результат был менее выраженным. В 50% случаев результаты были расценены как отличные, в 30% случаев – как хорошие.

В ретроспективном исследовании D. Gou и соавт. [16] наблюдали 28 больных витилиго, которым в общей сложности были пересажены 129 трансплантатов (покрывок пузырей). Выживаемость трансплантатов была наиболее высокой у пациентов моложе 20 лет (100%), у пациентов старше 40 лет выживаемость трансплантатов составила 78%. Репигментация наблюдалась в 68% случаев.

Метод расщепленных кожных лоскутов заключается в пересадке дермоэпидермальных лоскутов на пораженные области. Отбор лоскута проводят с помощью специальных инструментов с бедренной или ягодичной области и пересаживают на предварительно подготовленный с помощью дермабразии или лазерной абляции депигментированный участок. Пересадки лоскутов для коррекции дефектов с небольшой площадью могут выполнять амбулаторно под местной анестезией, при более распространенном витилиго пересадки, как правило, осуществляют в условиях стационара под общей анестезией. Метод расщепленных кожных лоскутов приводит к быстрой и однородной репигментации пораженных участков, однако он плохо подходит для лечения витилиго в области век, ареол и гениталий. В числе наиболее распространенных осложнений расщепленного кожного лоскута – гиперпигментация и рубцевание донорской зоны и отторжение лоскута [11, 14].

Метод «smashgrafting» представляет собой модификацию метода расщепленных лоскутов. Отбор лоскута осуществляют по той же методике, однако перед пересадкой в депигментированную область его разделяют на небольшие фрагменты до образования однородной массы без предварительной трипсинизации. Площадь донорской зоны может быть в несколько раз меньше реципиентной зоны. Массу наносят на участки пораженной кожи и фиксируется с помощью повязки, которую снимают на 7-й день после операции. Первые признаки репигментации наблюдаются уже через 2 нед после операции, через 4–6 нед репигментация достигает максимума [14].

Эффективность метода была изучена в небольшом исследовании, при наблюдении за 26 пациентами [17]. В результате использования метода «smashgraft» удалось добиться репигментации в 90% очагов витилиго. Авторы подчеркивают, что данный метод является эффективным, простым в использовании и не требует специального оборудования. В то же время для распространения

пигментации рекомендуется послеоперационная фототерапия.

Метод «flip-topgrafts» заключается в пересадке мини-трансплантатов под эпидермальные лоскуты в реципиентной зоне [18, 19]. Тонкие эпидермальные мини-трансплантаты выделяются с кожи медиальной части плеча или подмышечной области с помощью бритвенного лезвия. Далее эти мини-трансплантаты разрезают на полоски диаметром 1–2 мм. После обезболивания реципиентной зоны с помощью бритвенного лезвия отделяются эпидермальные лоскуты с сосочковым слоем дермы длиной 4–5 мм. Мини-трансплантаты помещаются под лоскуты, лоскуты фиксируются с помощью повязки, которые удаляются на 7-й день после операции. Операция считается успешной при приживлении мини-трансплантатов и появлении пигментных пятен под лоскутом. Данная методика обеспечивает равномерную пигментацию и сопровождается минимальным риском рубцевания. В то же время метод «flip-topgrafts» требует определенных технических навыков и пригоден для лечения небольших по площади очагов витилиго. Кроме того, метод не подходит для участков с утолщенным эпидермисом, в частности, ладоней и подошв [18, 19].

Сравнительный анализ эффективности метода «flip-topgraft» и пункционной трансплантации был проведен S. Sharma и соавт. [19] у 20 пациентов с 26 очагами витилиго. В общей сложности были пересажены 156 трансплантатов (78 пункционных, 78 «flip-top»). В зависимости от степени репигментации результат оценивали как отличный (91–100%), очень хороший (76–90%), хороший (51–75%), умеренный (31–50%) или плохой (менее 30%). В 65% случаев после пересадки трансплантатов «flip-top» были получены отличные результаты, после пункционной трансплантации отличные результаты удалось получить в 50% случаев. Побочные эффекты развились в 30% случаев после пересадки по методу «flip-topgrafts» и в 40% случаев после пункционной биопсии. Все межгрупповые различия были статистически значимыми.

Метод пересадки волосных фолликулов строится на принципе ретроградной миграции стволовых клеток из фолликулов. Фолликулы отбирают с затылочной области либо в виде кожной полоски, которую затем разделяют на отдельные фолликулы, либо в виде пункционных трансплантатов с выделением фолликула. Фолликулы затем пересаживают в реципиентную зону с помощью инструмента для пересадки волос, изогнутой режущей иглы или иглы диаметром 18G. В качестве альтернативы в реципиентной зоне проделывают отверстия, удаленные друг от друга на 3–10 мм, в которые затем помещают отобранные фолликулы. Реципиентную зону закрывается повязкой, которую удаляют через 5 дней после операции. При удалении повязки существует риск случайного удаления пересаженных фолликулов. Метод эффективен в лечении лейкотрихии (витилиго волосистых частей кожных покровов), не требует специального оборудования. В то же время отбор кожных трансплантатов может привести к рубцеванию. Кроме того, метод малоэффективен в лечении витилиго неволосистых участков кожи [14, 18].

В исследовании M. Marag и соавт. [20] приняли участие 25 пациентов с резистентным к медикаментозной терапии витилиго. Очаги на теле каждого пациента разделяли на две группы, для одной группы выполняли пункционную трансплантацию, для другой – трансплантацию волосных фолликулов. После операций в течение

ние 6 мес 2 раза в неделю пациенты проходили сеансы фототерапии узкополосным UV-излучением. Ежемесячная оценка диаметра репигментации вокруг каждого трансплантата. Через 6 мес репигментация наблюдалась в области 68% трансплантированных фолликулов и 72% пункционных трансплантатов. Средний диаметр репигментации после трансплантации волосяных фолликулов составил $5 \pm 1,7$ мм, после пункционной трансплантации – $5,3 \pm 1,6$ мм.

Р. Thakur и соавт. [21] наблюдали за 50 пациентами с 63 очагами витилиго на волосистых участках кожи. Всем больным была выполнена пересадка волосяных фолликулов. Оценку результатов лечения проводили с помощью динамического измерения площади очагов и наблюдения за динамикой лейкотрихии. В 39 (61,9%) очагах был получен хороший результат, в 16 (25,4%) – средний результат, в 8 (12,7%) очагах эффект отсутствовал. Репигментация волос произошла у 11 из 46 пациентов с лейкотрихией.

Клеточные трансплантаты представляют собой суспензии клеток, полученные из тонких или очень тонких кожных лоскутов. Их делят на культивированные и некультивированные [14].

Некультивированные эпидермальные трансплантаты представляют собой суспензию клеток, получаемых после трипсинизации очень тонких кожных лоскутов и механического отделения эпидермиса от дермы. Затем эпидермис механически разделяется на небольшие фрагменты, которые центрифугируются в течение 5 мин. В результате образуется клеточный осадок, который ресуспендируется. Полученная суспензия используется для пересадки из расчета 0,5 мл на 100 см² кожи. После нанесения суспензии на реципиентную зону накладывается повязка, которая снимается через 4 дня при лечении очагов на голове и шее и через 7 дней после лечения витилиго в других областях. Значительным преимуществом этого метода по сравнению с другими клеточными трансплантациями является отсутствие необходимости в использовании специализированного оборудования. Пересадка некультивированных эпидермальных трансплантатов может быть выполнена в течение 1 дня. При этом метод считается простым с технической точки зрения и обеспечивает хорошие косметические результаты. В то же время пересадка некультивированных эпидермальных трансплантатов не подходит для лечения витилиго в области ладоней и подошв [11].

В проспективном исследовании R. Huggins и соавт. [22] приняли участие 28 пациентов с витилиго. В общей сложности было выполнено 36 пересадок некультивированных эпидермальных трансплантатов. Положительный результат после трансплантации наблюдался в 59% случаев, в 41% случаев степень репигментации не превысила 24%.

В состав клеток наружного влагиалища волосяных фолликулов входят меланоциты и предшественники меланоцитов. В отличие от эпидермальных меланоцитов фолликулярные клетки менее подвержены аутоиммунному разрушению. В то же время фолликулярные меланоциты повержены возрастным изменениям и проявляют циклическую активность. Отбор фолликулов осуществляется с помощью пункционной биопсии – трансплантат диаметром 1 мм содержит в среднем 15–25 волосяных фолликулов. Полученные фолликулы промывают фосфатно-буферным солевым раствором и подвергают трипсинизации. Клеточные супернатанты центрифугируют, клеточные осадки ресуспендируют,

полученный раствор наносят на реципиентную зону. Значительным недостатком метода является вероятность повторной депигментации вследствие возрастных изменений меланоцитов [23, 24].

S. Mohanty и соавт. [25] оценивали долгосрочную эффективность пересадки меланоцитов волосяных фолликулов. В общей сложности в работе было проанализированы 14 пациентов со стабильным витилиго. После пересадки суспензий волосяных фолликулов средняя степень репигментации составила $65,7 \pm 36,7\%$. В 9 случаях из 14 степень репигментации превысила 75%. Результаты трансплантации у пациентов с более длительной стабильной фазой витилиго был значительно лучше.

A. Shan и соавт. [26] наблюдали 25 пациентов, у которых после пересадки суспензий волосяных фолликулов средняя степень репигментации составила $80,15 \pm 22,9\%$, практически полная репигментация (90–100%) наблюдалась у 60% пациентов.

Существует два типа культивированных клеточных трансплантатов – культивированные меланоцитарные трансплантаты и культивированные эпидермальные трансплантаты [6, 27]. Для пересадки культивированных меланоцитов с донорской зоны отбирают кожный лоскут, который затем подвергается трипсинизации для отделения эпидермиса от дермы. Затем клетки центрифугируют, что позволяет разделить кератиноциты и меланоциты. Меланоциты культивируют в течение 15–30 дней в среде, содержащий фактор роста меланоцитов. После завершения культивации клетки снимают с чашки и наносят на подготовленную реципиентную область из расчета 1000–2000 меланоцитов на 1 мл². Затем область операции фиксируют повязкой, смоченной в клеточной среде. Повязку удаляют через 1 неделю. Преимуществами пересадки культивированных меланоцитов является возможность лечения относительно больших очагов витилиго с помощью относительно небольших по площади трансплантатов, однако следует учитывать, что этот метод требует наличия специального лабораторного оборудования и персонала, а для достижения максимального результата необходимы неоднократные визиты пациентов [18].

В исследовании L. Yao и соавт. [28] приняли участие 8 пациентов со стабильным витилиго. Лечение проводили с помощью пересадки культивированных меланоцитов. Авторы несколько отступили от традиционного протокола и наносили меланоциты из расчета 2500 клеток на 1 см². После пересадки проводили фототерапию. В результате комплексного лечения через 1 год у всех пациентов наблюдалась выраженная репигментация.

Процесс подготовки культивированных эпидермальных трансплантатов не отличается от процесса подготовки культивированных меланоцитов, однако в данном случае меланоциты и кератиноциты культивируются совместно на протяжении нескольких недель в среде, содержащей факторы роста для обоих видов клеток. Наличие двух клеточных линий способствует формированию структур, напоминающих базальных слой эпидермиса, который затем пересаживается на подготовленную реципиентную область. Преимущества у метода те же, что и при пересадке культивированных меланоцитов, однако культивирование эпидермальных трансплантатов требует в среднем меньше времени [18].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований по оценке клинической эффективности и безопасности этих методов. R. Czajkowski и соавт. [29] при лечении очагов витилиго на тыльной поверхности

Преимущества и недостатки инвазивных методов лечения витилиго

Метод	Преимущества	Недостатки	Авторы
Использование внутриочаговых инъекций	Быстрота наступления эффекта Модуляция иммунного ответа Уменьшение разрушения меланоцитов Индукция пролиферации меланоцитов и синтеза меланина	Побочные явления: • боль в месте инъекции • умеренное кровотечение • незначительная атрофия • телеангиэктазии • гипо- и гиперпигментация	Kandil E. [5] Z. Abd El-Samad, D. Shaaban [38]
Метод микронидлинг (microneedling)	Стимуляция выработки цитокинов и факторов роста Стимуляция выработки коллагена и эластина	Побочные явления: • боль в месте инъекции • умеренное кровотечение • незначительная атрофия • телеангиэктазии • гипо- и гиперпигментация	Korobko I.V., Lomonosov K.M. [10]
Метод пункционной трансплантации (Punchgrafting, PG)	Высокая эффективность, хороший косметический результат Простая техника Низкая стоимость	Использование больших трансплантатов сопровождается нежелательным эффектом – «вид булыжной мостовой»	Сабиров У.Ю., Ибрагимов Ш.И. [3]; Falabella R. [11]; Mulekar S., Isedeh P. [39]
Метод трансплантации пузырьков (Suction Blister Epidermal Grafting, SBEG)	Высокая эффективность (репигментация более 75% достигается у 89% пациентов) Высокая безопасность (риск появления шрамов на донорской области минимальный)	Длительность выполнения процедуры Метод может применяться только для небольших участков кожи	Ko W., Chen Y. [13]; Mohammad T., Hamzavi I. [14]; Ashique K., Kaliyadan F. [15]; Gou D. и соавт. [16]
Метод расщепленных кожных лоскутов (Split-thickness skin grafts, STSG)	Высокая эффективность репигментации (до 90–100%) Возможность применять для лечения больших участков кожи в течение одной процедуры	Процесс получения лоскута с помощью дерматом требует высококвалифицированного персонала Нежелательные явления: различия цвета кожи в реципиентной области и появление шрамов на донорском участке	Mulekar S., Isedeh P. [39]; Mohammad T., Hamzavi I. [14]
Метод “smash grafting”	Возможность применения небольших трансплантатов для лечения обширных очагов витилиго Простая техника	Для закрепления эффекта необходима послеоперационная фототерапия Недостаточно данных об эффективности метода	Mohammad T., Hamzavi I. [14]
Метод “flip-top grafts”	Обеспечивает равномерную репигментацию Минимальный риск послеоперационного рубцевания	Мложная техника выполнения Возможность использования только для лечения небольших участков кожи; метод непригоден для лечения очагов витилиго на ладонях и стопах	Ghia D., Mulekar S. [18]; Sharma S. и соавт. [19]
Пересадка волосающих фолликулов (Hair follicle grafts)	Простая техника Эффективна при лейкотрихии	Неэффективна при витилиго неволосистых участков кожи	Mapar M. и соавт. [20]; Thakur P. и соавт. [21]
Трансплантация суспензии некультивированных эпидермальных клеток (Noncultured epidermal suspension)	Возможность применения в зонах поражения, превышающих размер донорского участка в 5–10 раз Проводится в амбулаторных условиях Не требует специального оборудования	Побочные эффекты: • незначительная атрофия • телеангиэктазии • гипо- и гиперпигментация	Mulekar S., Isedeh P. [39]; Huggins R. и соавт. [22]; Kumar A. и соавт. [23]
Пересадка клеток наружного влагалища волосающих фолликулов (Noncultured follicular root sheath suspension)	Небольшие количества фолликулов могут быть использованы для лечения относительно больших участков кожи	Фолликулярные меланоциты подвержены сезонным изменениям, что может приводить к неравномерной пигментации	Huggins R. и соавт. [22]; Kumar A. и соавт. [23]; Vanscheidt W., Hunziker T. [24]; Mohanty S. и соавт. [25]; Shah A. и соавт. [26]

Продолжение таблицы на стр. 118

Продолжение таблицы

Метод	Преимущества	Недостатки	Авторы
Трансплантация культивированных аутологичных меланоцитов (Culturedmelanocytegraft)	Высокая эффективность – максимальное соответствие оттенков репигментации степени пигментации непораженных участков кожи Возможность получения из небольшого фрагмента донорской кожи популяции клеток, достаточной для трансплантации в крупные очаги витилиго Возможность использования для воздействия на рефрактерные участки кожи	Высокая стоимость Необходимость специального оборудованной лаборатории и квалифицированного персонала Может сформироваться гиперпигментация кожи	Кубанова А.А. и соавт. [37]; Усовецкий И.А. и соавт. [27]
Пересадка культивированных эпидермальных трансплантатов (Culturedepidermalgraft)	Высокая эффективность – максимальное соответствие оттенков репигментации степени пигментации непораженных участков кожи Возможность получения из небольшого фрагмента донорской кожи популяции клеток, достаточной для трансплантации в крупные очаги витилиго Возможность использования для воздействия на рефрактерные участки кожи Длительность культивирования ниже, чем при пересадке меланоцитов	Высокая стоимость Необходимость специального оборудованной лаборатории и квалифицированного персонала Может сформироваться гиперпигментация кожи	Кубанова А.А. и соавт. [37]; Усовецкий И.А. и соавт. [27]
Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet-richplasma injections)	Позволяет добиться стойкой пигментации и подготовить пациента к лечению клеточными препаратами, состоящими из кератиноцитов и меланоцитов Простота и низкая стоимость	Недостаточно данных об эффективности и безопасности метода	Czajkowski R. и соавт. [29]; Budania A. и соавт. [30]; Abrams G. и соавт. [32]; Kon E. и соавт. [33]; Ibrahim Z. и соавт. [35]

кистей и нижних конечностях не обнаружили различий по результатам эффективности трансплантации культивированных меланоцитов и «покрышек» пузырей. Выделить культуру меланоцитов при культивировании клеток авторам удалось только у 6 из 10 наблюдавшихся больных. По мнению авторов, применение метода пересадки покрышек пузырей более предпочтительно для лечения в сложных областях тела, таких как тыльная поверхность кистей и нижние конечности.

А. Budania и соавт. [30] продемонстрировали лучшие результаты применения данного метода по сравнению с пересадкой покрышек пузырей: репигментация 90–100% пораженной площади было выявлено в 71 и 27% очагах витилиго, авторы не выявили межгрупповых различий по оттенкам репигментации кожи.

Усовецкий И.А. и соавт. [31] апробировали высокотехнологичный метод лечения некоторых форм витилиго – трансплантацию аутологичных культивированных меланоцитов у 21 пациента. Представленные результаты продемонстрировали его высокую эффективность и перспективность: через 12 нед после проведенной терапии у 17 (81%) больных полностью восстановился нормальный цвет кожи в очагах депигментации, в которые вводили суспензию культивированных аутологичных меланоцитов, у 3 (14%) наблюдалась репигментация в очагах на 65–80%, у 1 пациента отмечено восстановление пигментации на 50–70%.

Следует обратить внимание и на использование такого метода, как применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), представляющей собой аутологичный продукт крови с концентрацией тромбоцитов выше среднего уровня, который получают с помощью центрифугирования цельной крови пациента [32, 33]. В последние годы появились сообщения о том, что применение PRP при витилиго позволяет добиться стойкой пигментации (в отдельных случаях) и подготовить пациента к лечению клеточными препаратами, состоящими из кератиноцитов и меланоцитов [34].

Преимущества и недостатки рассмотренных в статье методов представлены в **таблице**.

Z. Ibrahim и соавт. [35] оценивали влияние инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы на результаты краткосрочной UV-терапии у 60 пациентов с витилиго, с общим симметричным поражением. Каждому пациенту левую сторону тела обрабатывали только UV, воздействие на правую сторону дополняли внутрикожной инъекцией PRP через каждые 2 нед в течение 4 мес. Выявлено статистически значимое улучшение в пигментации в группе комбинированного лечения, чем при UV-терапии. Сделан вывод, что внутрикожное введение PRP в комбинации с UV-воздействием можно рассматривать в качестве простого, безопасного и относительно недорогого метода лечения витилиго.

Таким образом, среди инвазивных методик лечения витилиго наиболее широко в последнее время изучаются методы клеточной трансплантации. В тоже время эти методики ограничены из-за невозможности стандартизации их применения, дороговизны и отсутствии данных об отдаленных результатах. Применение инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы является более перспективной методикой, окончательную эффективность которой еще предстоит изучить в клинических исследованиях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. Современные аспекты топической терапии витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(5): 40–5.
2. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.М. Роль цитокинов в патогенезе витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 15(3): 37–41.
3. Сабиров У.Ю., Ибрагимов Ш.И. Хирургические методы лечения витилиго. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013; (1): 84–9.
27. Усовецкий И.А., Бурунова В.В., Короткий Н.Г., Ярыгин К.Н. Консервативная терапия и трансплантация аутологичных меланоцитов при витилиго. *Хирург*. 2010; 9: 44–51.
31. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Клеточная дерматобиология – эффективный инструмент терапии витилиго. *Лечебное дело*. 2011; 1: 76–9.
34. Зорин В.И., Зорина А.И. PRP в пластической и реконструктивной хирургии. Что нового? *Метаморфозы*. 2014; 6: 6–20.
37. Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., Жилова М.Б., Чикин В.В., Карамова А.Э., Сайтбурханов Р.Р. Возможности регенеративной медицины в лечении больных витилиго. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; 3: 43–52.

Остальные источники литературы пп. 4–26, 28–30, 32, 33, 35, 36, 38, 39 см. в References.

REFERENCES

1. Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M. Modern aspects of topical therapy of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznii)*. 2014; 17(5): 40–5. (in Russian)
2. Babeshko O.A., Lomonosov K.M., Gilyadova N.M. The role of cytokines in the pathogenesis of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznii)*. 2012; 15(3): 37–41. (in Russian)
3. Sabirov U.Yu., Ibragimov Sh.I. Surgical methods of treatment of vitiligo. *Clinical dermatology and Venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2013; (1): 84–90. (in Russian)
4. Reichert-Faria A., Tarle R.G., Dellatorre G., Mira M.T., Silva de Castro C.C. Vitiligo – classification, histopathology and treatment. *An Bras. Dermatol.* 2014; 89(5): 784–90.
5. Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injections of triamcinolone acetonide. *Dermatologica*. 1970; 140(3): 195–206.
6. Vasistha L.K., Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. *Indian J. Med. Res.* 1979; 69: 308–11.
7. Chu T.W., AlJasser M., Alharbi A., Abahussein O., McElwee K., Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J. Am Acad. Dermatol.* 2015; 73(2): 338–40.
8. Nantel-Battista M., Richer V., Marciel I., Benohanian A. Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial. *J. Cutan. Med. Surg.* 2014; 18(1): 38–42.
9. Ahmad T.J., Rashid T., Rani Z. Needling: An adjunct to narrowband ultraviolet B therapy in localized fixed vitiligo. *J. Pakistan Assoc. Dermatol.* 2008; 18(3): 149–53. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242234408_Needling_An_adjunct_to_narrowband_ultraviolet_B_therapy_in_localized_fixed_vitiligo
10. Korobko I.V., Lomonosov K.M. A pilot comparative study of topical latanoprost and tacrolimus in combination with narrow-band ultraviolet B phototherapy and microneedling for the treatment of nonsegmental vitiligo. *Dermatol. Ther.* 2016; 29(6): 437–41. doi: 10.1111/dth.12383.
11. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol. Surg.* 2005; 31(10): 1277–84.
12. Feetham H.J., Chan J.L., Pandya A.G. Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting. *Dermatol. Surg.* 2012; 38(1): 14–9.

13. Ko W.C., Chen Y.F. Suction blister epidermal grafts combined with CO₂ laser superficial ablation as a good method for treating small-sized vitiligo. *Dermatol. Surg.* 2009; 35(4): 601–6.
14. Mohammad T.F., Hamzavi I.H. Surgical therapies for vitiligo. *Dermatol. Clin.* 2017; 35(2): 193–203.
15. Ashique K.T., Kaliyadan F. Long-term follow-up and donor site changes evaluation in suction blister epidermal grafting done for stable vitiligo: a retrospective study. *Indian. J. Dermatol.* 2015; 60(4): 369–72.
16. Gou D., Currimbhoy S., Pandya A.G. Suction blister grafting for vitiligo: efficacy and clinical predictive factors. *Dermatol. Surg.* 2015; 41(5): 633–9.
17. Krishnan A., Kar S. Smashed skin grafting or smash grafting – a novel method of vitiligo surgery. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51(10): 1242–7.
18. Ghia D., Mulekar S. *Handbook of vitiligo: basic science and clinical management*. London: JP Medical Publishers; 2015.
19. Sharma S., Garg V.K., Sarkar R., Relhan V. Comparative study of flip-top transplantation and punch grafting in stable vitiligo. *Dermatol. Surg.* 2013; 39(9): 1376–84.
20. Mapar M.A., Safarpour M., Mapar M., Haghighizadeh M.H. A comparative study of the mini-punch grafting and hair follicle transplantation in the treatment of refractory and stable vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70(4): 743–7.
21. Thakur P., Sacchidanand S., Nataraj H.V., Savitha A.S. A study of hair follicular transplantation as a treatment option for vitiligo. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2015; 8(4): 211–7.
22. Huggins R.H., Henderson M.D., Mulekar S.V., Ozog D.M., Kerr H.A., Jabobsen G., et al. Melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in the treatment of vitiligo: the experience of an academic medical center in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(5): 785–93.
23. Kumar A., Gupta S., Mohanty S., Bhargava B., Airan B. Stem cell niche is partially lost during follicular plucking: a preliminary pilot study. *Int. J. Trichology*. 2013; 5(2): 97–100.
24. Vanscheidt W., Hunziker T. Repigmentation by outer-root-sheath-derived melanocytes: proof of concept in vitiligo and leucoderma. *Dermatology*. 2009; 218(4): 342–3.
25. Mohanty S., Kumar A., Dhawan J., Sreenivas V., Gupta S. Noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(6): 1241–6.
26. Shah A.N., Marfatia R.K., Saikia S.S. A study of noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo. *Int. J. Trichology*. 2016; 8(2): 67–72.
27. Usovetsky I.A., Burunova V.V., Korotky N.G., Yarygin K.N. Conservative therapy and autologous melanocyte transplantation in vitiligo. *Surgeon. Russian Journal (Khirurg)*. 2010; (9): 44–51. (in Russian)
28. Yao L., Liu Y., Song Y., Zhong S., Li S. Successful treatment of stable vitiligo by low-density cultured autologous melanocyte transplantation combined with narrowband ultraviolet B therapy. *Dermatol. Surg.* 2017; 43(10): 1281–7.
29. Czajkowski R., Placek W., Drewa T., Kowalyszyn B., Sir J., Weiss W. Autologous cultured melanocytes in vitiligo treatment. *Dermatol. Surg.* 2007; 33(9): 1027–36.
30. Budania A., Parsad D., Kanwar A.J., Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167(6): 1295–301.
31. Usovetsky I.A., Sharova N.M., Korotkiy N.G. Cellular dermatobiology is an effective tool for the therapy of vitiligo. *Russian Journal of General Medicine (Lechebnoe delo)*. 2011; (1): 76–9. (in Russian)
32. Abrams G.D., Frank R.M., Fortier L.A., Cole B.J. Platelet-rich plasma for articular cartilage repair. *Sports Med. Arthrosc.* 2013; 21(4): 213–9.
33. Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M., Timoncini A., et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2011; 27(11): 1490–501.
34. Zorin V.I., Zorina A.I. PRP in plastic and reconstructive surgery. What's new? *Metamorphosis. Russian Journal (Metamorfozy)*. 2014; (6): 6–20. (in Russian)
35. Ibrahim Z.A., El-Ashmawy A.A., El-Tatawy R.A., Sallam F.A. The effect of platelet-rich plasma on the outcome of short-term narrowband-ultraviolet B phototherapy in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016; 15(2): 108–16. doi: 10.1111/jocd.12194.
36. Yaghoobi R., Omidian M., Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J. Dermatol.* 2011; 38(5): 419–31.
37. Kubanova A.A., Volnukhin V.A., Proshutinskaya D.V., Zhilova M.B., Chikin V.V., Karanova A.E., Sayteburkhanov R.R. Possibilities of regenerative medicine in treatment in patients with vitiligo. *Herald of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2014; (3): 43–52. (in Russian)
38. Abd El-Samad Z., Shaaban D. Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: a preliminary study. *J. Dermatol. Treatm.* 2012; 23(6): 443–8.
39. Mulekar S.V., Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (Suppl. 3): 57–66.

Поступила 20.02.18
Принята к печати 21.03.18