

Методи лікування вітиліго. Огляд літератури

В.О. Цепколенко¹, К.С. Карпенко^{1,2}

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

² Інститут пластичної хірургії «Віртус»

Резюме

Вітиліго – це хронічне набуте порушення пігментації шкіри, що характеризується наявністю чітко обмежених депігментованих ділянок шкіри в результаті прогресуючої втрати меланоцитів. Відповідно до розроблених протоколів лікування вітиліго проводять з урахуванням активності дерматозу, локалізації висипань і ступеня тяжкості процесу. З огляду на торпідність вітиліго до традиційної терапії, в останнє десятиліття для лікування хворих широко використовують регенераційні технології тканинного графтингу (епідермальний блістерний графтинг, панч-графтинг усієї товщі шкіри, тонкі дермоепідермальні спліт-графти, фолікулярний графтинг) і клітинного графтингу (культивовані або некультивовані клітинні суспензії меланоцитів і кератиноцитів). Представлено аналіз робіт методів лікування вітиліго. Виявлені закономірності щодо ефективності методів регенераційних технологій в лікуванні даного захворювання. Розглядається необхідність наступного вивчення морфологічних, імунологічних, імуногістохімічних і біохімічних змін ураженої шкіри при вітиліго, вдосконалення технологій репігментації шкіри.

Ключові слова: пігментація, вітиліго, меланоцити, кератиноцити, терапія, графтинг, клітинні технології, епідерміс, дерма, шкіра.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-57-63

Вітиліго – це набуте ідіопатичне захворювання, що характеризується наявністю чітко окреслених депігментованих плям у результаті прогресуючої втрати меланоцитів [12]. Відповідно до визначення Vitiligo European Task Force, несегментарне вітиліго – це набуте хронічне порушення пігментації, що характеризується наявністю чітко обмежених депігментованих ділянок шкіри, часто симетричних, які зазвичай збільшуються з часом, що пов'язано з втратою функціонуючих епідермальних меланоцитів та іноді меланоцитів волосяних фолікулів [21].

Метою даного огляду літератури став аналіз сучасної інформації, що присвячена методам лікування вітиліго, зокрема регенераційній технології тканинного та клітинного графтингу.

Відповідно до розроблених протоколів лікування вітиліго проводять з урахуванням активності дерматозу, локалізації висипань і ступеня тяжкості процесу [1, 49, 66]. Традиційна терапія вітиліго полягає в застосуванні вітамінотерапії, гіпосенсибілізуючих засобів, гепатопротекторів, у важких випадках – системних і топічних кортикостероїдів (КС), топічних інгібіторів кальциневрину [2, 66]. Широко застосовують фототерапію: псорален і ультрафіолет А (UVA), вузькосмуговий ультрафіолет В (UVB NB) 311 нм, що не завжди призводить до задовільного результату. Тривале і послідовне застосування UVB-фототерапії лише в половини хворих дає змогу досягти 75% репігментації [49, 50, 66].

З огляду на торпідність вітиліго до традиційної терапії, в останнє десятиліття в лікуванні хворих широко використовують регенераційні технології тканинного графтингу (епідермальний блістерний графтинг, панч-графтинг усієї товщі шкіри, тонкі дермоепідермальні спліт-графти, фолікулярний графтинг) і клітинного графтингу (культивовані або некультивовані клітинні суспензії меланоцитів і кератиноцитів) [17, 40, 66].

Тканинний графтинг

Епідермальний блістерний графтинг

Уперше епідермальний блістерний графтинг був запропонований ще в 1971 р. R. Falabela для лікування ахроматичних ділянок шкіри [46]. Метод епідермального блістерного графтингу має такі етапи: стимуляція утворення пухирців (бульбашок) на донорській ділянці шкіри (зазвичай нижня частина тулуба) шляхом тривалого впливу вакууму за допомогою шприця без поршня, для чого до останнього приєднують трибічний роз'єм, до якого приєднують шприц для створення негативного тиску і прилад для його контролю; зрізання верхівки пухиря і його поділ на кілька частин; пересаджування донорського епідермісу на попередньо дермабразовану уражену ділянку шкіри [13, 29]. Для стимуляції проліферації та міграції меланоцитів після завершення процесу епітелізації дермабразованої поверхні вогнища вітиліго рекомендують проводити UVA- або UVB-фототерапію [23, 46].

Вважають, що клінічні результати можуть бути кращими в разі попереднього UV-опромінення донорської ділянки, що збільшує кількість меланоцитів у покривній пухиря епідермісу. Це було доведено шляхом підрахунку меланоцитів у покривній донорського пухиря після впливу UVA на донорські ділянки перед трансплантацією в порівнянні з таким самим осередком без впливу UVA [32].

Кращі результати при використанні епідермального графтингу були отримані при локальних формах вітиліго і в молодих пацієнтів до 20 років [22, 59]. Вважають, що в молодому віці після пошкодження сильніша відповідь цитокінів і експресія факторів росту [22].

Gupta S. та співавт. в 2003 р. провели ретроспективне дослідження, аналізуючи дані застосування методу епідермального блістерного графтингу в 143 пацієнтів

і показали успішну репігментацію у 53% хворих при генералізованому вітиліго, у 91% – при сегментарній і осередковій формі вітиліго, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [22].

Метод епідермального блістерного графтингу в лікуванні 25 хворих на вітиліго з локалізацією в ділянці губ показав повну репігментацію у 92% пацієнтів, що було розцінено як показник високої ефективності терапії, проте у 48% хворих розвинулась гіперпігментація [24]. Застосування методу епідермального блістерного графтингу для лікування 6 хворих на вітиліго з локалізацією в ділянці повік також продемонструвало повну репігментацію (80–100%) у всіх 6 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [48].

Подібний результат також отримали при застосуванні методу епідермального блістерного графтингу для лікування 18 хворих на вітиліго, з них 2 мали осередкову форму, 5 – сегментарну і 11 – генералізовану. Повна репігментація (80–100%) спостерігалась у всіх хворих з осередковою і сегментарною формами і в 7 хворих з генералізованою формою. Відсутність репігментації та наявність позитивного феномену Кебнера виявили у 4 хворих з генералізованою формою. Був зроблений висновок щодо необхідності ретельного відбору пацієнтів для методу епідермального блістерного графтингу і обмеження застосування цього методу в пацієнтів з генералізованою формою вітиліго [25]. Незважаючи на отримані хороші результати, метод є витратним і не знайшов широкого застосування в практиці [39, 40].

Метод тонких дермоепідермальних спліт-графтів

Метод тонких дермоепідермальних спліт-графтів був запропонований для лікування вітиліго P.N. Behl і R.K. Bhatia ще в 1973 р. [10]. Він має такі етапи: отримання донорської шкіри товщиною 0,1–0,2 мм за допомогою дерматому або бритвеного леза, дермабразія попередньо анестезованої ділянки вітиліго, поділ донорської шкіри на окремі ділянки (графти) і їх розподіл на дермабразованій ділянці з вітиліго [10].

Kahn A.M. і Cohen M.J. в 1993 р. застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів для лікування хворого на вітиліго в ділянці кистей і показали репігментацію на 70–95%, терапія була розцінена як ефективна [27]. Ця сама група дослідників в 1995 р. застосувала цей метод для лікування 5 хворих зі стабільною формою вітиліго і продемонструвала повну репігментацію (на 80–100%) у всіх 5 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [28]; а в 1998 р. – для лікування 17 вогнищ вітиліго у 12 хворих зі стабільною формою і показала повну репігментацію (на 80–100%) у 88% випадків, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [26].

Agrawal K. і Agrawal A. в 1995 р. застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів для лікування 32 вогнищ вітиліго у 21 хворого зі стабільною формою вітиліго, резистентних до традиційної терапії, і показали повну репігментацію (95–100%) у 22 осередках і майже повну (90–95%) – у 10 осередках вітиліго, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [5].

Olsson M.J. і Juhlin L. в 1997 р. застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів у лікуванні 19 хворих з осередковою формою вітиліго і одного хворого

з пієбальдізмом і показали повну репігментацію (95–100%) у всіх пацієнтів, яка залишалась стабільною впродовж 2 років. Це було розцінено як показник високої ефективності терапії, у зв'язку з чим метод рекомендували для більших ділянок [51].

Acikel S. та співавт. (2003) застосували метод дермоепідермальних спліт-графтів у поєднанні з попереднім CO₂-шліфуванням ураженої шкіри для лікування 13 вогнищ вітиліго у 7 хворих і отримали повну репігментацію (95–100%) у 6 пацієнтів, що було розцінено як показник ефективної терапії [4]. Проте і цей метод потребує спеціальних навичок для отримання графтів однакової товщини і не знайшов широкого застосування у практиці [61].

Панч-графтинг

Панч-графтинг – широко використовуваний, відносно недорогий і простий у проведенні метод, що застосовується для лікування стабільного вітиліго, стійкого до традиційної терапії [17, 55]. Метод складається з таких етапів: після інфільтраційної анестезії розчинами анестетиків проводиться певна кількість панч-біопсій в ділянці ураженої вітиліго шкіри до рівня сосочкового шару дерми, на відстані 3–4 мм один від одного, потім таку саму кількість панч-біопсій з донорської ділянки витягують і поміщають над отворами реципієнтної ділянки, після чого донорську і реципієнтну ділянки покривають неадгезивною пов'язкою з метою поглинання рідини, що виділяється, і для іммобілізації реципієнтної ділянки шкіри, пов'язку знімають через 1 тиждень [55].

Панч-графтинг виконують з використанням панчів розміром від 1 до 2,5 мм [60]. Якщо діаметр панча менший ніж 1,2 мм, метод називають мініграфтинг, його рекомендують використовувати в разі локалізації вітиліго на обличчі [16]. Репігментація відбувається навколо кожного мініграфта на відстані 2–5 мм [17]. Зазвичай як донорські ділянки обирають сідниці або розгинальну поверхню стегна [60]. Метод може поєднуватися з UVA або UVB311 нм, що проводять двічі на тиждень упродовж як мінімум 3 міс [60].

Gupta S. та співавт. в 1999 р. застосували метод панч-біопсії для лікування 48 вогнищ вітиліго у 25 хворих і продемонстрували репігментацію на більш ніж 75% у 67% випадків, що було розцінено як показник ефективної терапії. Однак був описаний потенційний побічний ефект цього методу у вигляді «бруківки» реципієнтної зони у 23% випадків, для запобігання якому рекомендують використовувати менший розмір графтів (1–1,2 мм) [23].

Ефект «бруківки» – найпоширеніший побічний ефект панч-графтингу, пов'язаний з більшою висотою донорського панчу, ніж висота отвору для нього в реципієнтній ділянці вогнища вітиліго, у зв'язку з чим після епітелізації ділянка шкіри має нерівний вигляд, з ділянками підвищення над пересадженими панчами і западіння навколо них [24].

Voersma I. та співавт. при обробці мініграфтами 36 вогнищ вітиліго у 23 пацієнтів показали 80–99% репігментації 14 плям у 19 пацієнтів, 50–80% – у 10 пацієнтів і до 50% – у 12 пацієнтів, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [11].

Malakar S. і Dhar S. при обробці панч-графтів 880 хворих показали 90–100% ступінь репігментації у 74% хворих, а також побічний ефект

у вигляді «бруківки» у 44% хворих і невідповідність кольору в 34% хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії з високою ймовірністю побічних ефектів [36].

Malakar S. і Lahiri K. застосували метод панчграфтингу в 108 хворих на вітиліго з ураженням в ділянці губ, резистентних до традиційної терапії, і показали 90–100% ступінь репігментації у 72% хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії, а найпоширенішим побічним ефектом була наявність вузлуватих ущільнень у 30% хворих, що, мабуть, було обумовлено використанням панчів великого діаметра, у 8 хворих в період епітелізації спостерігали лабіальний герпес [35].

Babu A. та співавт. застосували метод панчграфтингу у 8 хворих на вітиліго з ураженням в ділянці губ і показали 90–100% репігментації у 3 хворих, 75–90% – у 1 хворого, 50–75% – у 2 хворих, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [9].

Tsukamoto K. та співавт. застосували метод комбінації мініграфтингу з подрібненням донорської ділянки шкіри та її пересадкою на попередньо дермабразовану реципієнтну ділянку у 3 хворих з наступною UVA-терапією і продемонстрували 75–100% репігментації у всіх 3 пацієнтів, що було розцінено як показник високої ефективності терапії [7].

Lahiri K. та співавт. застосували метод мініграфтингу в поєднанні з UVB 311 нм у 66 хворих і показали 75–100% репігментації у 86% випадків, з максимальним поширенням пігменту на 12 мм (середній показник – 6,5 мм), що було розцінено як показник високої ефективності терапії. Проте в 35% випадків відзначена поява вузлуватих ущільнень, ймовірно, внаслідок великого розміру панчів (1,5 мм) [31].

Fongers A. та співавт. застосували метод панчграфтингу для лікування 61 хворого з вогнищевим вітиліго і 9 хворих з сегментарним вітиліго з наступним 3-річним або довшим періодом спостереження і продемонстрували в групі осередкового вітиліго виражену репігментацію (75–100%) у 17 (28%) хворих, хорошу (на 50–75%) – у 14 (23%) і погану (менше 50%) – у 16 (26%) хворих; в групі сегментарного вітиліго – значну репігментацію (75–100%) у 7 з 9 (78%) пацієнтів, що було розцінено як показник помірної ефективності терапії. Ефект «бруківки» спостерігали в 19 (27%) з 70 хворих. Активність захворювання після панчграфтингу зберігалась у 94% пацієнтів з поганою репігментацією і лише у 18% – з вираженою. Рівень репігментації пацієнтів, які заявили про прогресію вітиліго після трансплантації, був нижчим, ніж у пацієнтів, серед яких не спостерігали активність процесу (77% проти 39%) [34].

Таким чином, проведені численні дослідження показали, що панчграфтинг є відносно простим, недорогим і ефективним методом лікування вітиліго, однак при його застосуванні є ризики розвитку побічних ефектів у вигляді «бруківки» і колірної невідповідності, в зв'язку з чим метод не знайшов широкого практичного застосування [34, 55].

Фолікулярний графтинг

Техніка фолікулярного графтингу заснована на розумінні того, що волосяний фолікул є важливим резервуаром меланоцитів [56]. Метод складається з таких етапів:

з метою заготівлі донорських фолікулів вирізають еліптичну ділянку на шкірі волосистої частини голови розміром 1 см, промивають її фізіологічним розчином, розрізають на кілька окремих ділянок, що складаються з окремих волосків, пересаджують на ділянку реципієнта й накладають оклюзійну пов'язку на 1 тиждень [47]. Для рецепієнтних ділянок шкіри без оволосяння нижня третина фолікула має бути видалена і лише верхні дві третини фолікула підсажені. Для досягнення найкращих результатів рекомендують комбінацію фолікулярного графтингу з UVB [57], UVA або топічними КС. Метод фолікулярного графтингу рекомендують застосовувати для відновлення пігментації волосся на волосистій частині голови, в пахвовій, лобковій ділянках, в ділянці вій. Проте і він має низку недоліків і не знайшов широкого застосування [37].

Клітинний графтинг

Метод трансплантації

некультивованих меланоцитів

Метод трансплантації некультивованих меланоцитів вперше був застосований Y. Gauthier і J.E. Surleve-Bazeille в 1992 р. для лікування пацієнтів із сегментарною і осередковою формами вітиліго шляхом введення суспензії клітин, отриманої зі шкіри волосистої частини голови, в пухир, утворений при заморожуванні ділянки шкіри вітиліго [19]. Однак широке застосування даної методики було обмежено у зв'язку з можливістю локального охолодження лише деяких ділянок тіла, труднощами дозування охолодження, а також ризиком гіпопігментації при кріопшкодженні. У 1997 р. M.J. Olsen і L. Juhlin використали шар базальних клітин, збагачених епідермальною клітинною суспензією, і отримали 85% репігментацію [51].

У 2001 р. N. Van Geel і співавт. модифікували ці дві методики: донорський зразок шкіри занурювали в пробірку з DMEM (середовище Dulbecco's Modified Eagle's Medium) з додаванням фетальної бичачої сироватки і розчину (пеніцилін/стрептоміцин 10 000 Од/мл, фунгізон 5 мг/мл, гентаміцин 40 мг/мл), після інкубації з трипсином і ЕДТА, додавали інгібітор трипсину в фосфатно-сольовому буфері для відділення епідермісу від дерми. Потім змішували дерму в пробірці, що містить середовище для меланоцитів M199, гідрокортизон, холерний токсин, пеніцилін/стрептоміцин, трансферин і трийодтиронін, далі частинки епідермісу разом з інгібітором трипсину занурювали в пробірку з дермальною суспензією, знову змішували і центрифугували. Потім видаляли супернатант, а осад ресуспензували в середовищі для меланоцитів, додавали гіалуронову кислоту для одержання суспензії з більшою в'язкістю. Суспензію клітин за допомогою піпетки розподіляли на дермабразовані поверхні вітиліго, покривали стерильною оклюзійною пов'язкою на 1 тиждень. Через 3 тиж застосовували UVA або UVB 311 нм [65].

Варіантом даного методу було подрібнення донорської тканини та інкубування її в 0,25% трипсину 30 хв за температури 37 °С з наступним механічним відділенням донорської частини епідермісу від дерми, нейтралізацією клітинної суспензії соєвим інгібітором трипсину і центрифугуванням. Осад отриманих клітин ресуспензували в 0,5–1 мл фосфатно-буферного фізіологічного розчину [20]. При додаванні меланоцитного (M2) середовища для культивування клітинна

суспензія збагачується, що сприяє відновленню пігменту в більших дефектах [52]. У тому випадку, коли в суспензію додавали гіалуронідазу, в'язкість, що виникала, покращувала прикріплення клітин в реципієнтних ділянках [65]. Було встановлено, що мінімальна кількість меланоцитів, яка потрібна для досягнення достатньої репігментації, варіює в межах 210–250/мм² [62].

Mulekar S. та співавт. в 2004 р. провели трансплантацію некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії 50 пацієнтам із сегментарним вітиліго і 17 – з фокальним вітиліго з наступним 5-річним періодом спостереження. Донорська ділянка шкіри була отримана в результаті шейв-біопсії в розмірі 1/10 від реципієнтної ділянки, готову клітинну суспензію наносили на дермабразовану депігментовану ділянку шкіри і покривали колагеновою пов'язкою. У групі сегментарного вітиліго в 41 (84%) хворого продемонстровано виражену репігментацію, 3 (6%) – хорошу і 5 (10%) – погану, яка виявилася нестійкою і не збереглася до кінця періоду спостереження. У групі осередкового вітиліго в 11 (73%) пацієнтів спостерігали виражену репігментацію, 1 (7%) – задовільну і 3 (20%) – погану, яка не збереглася до кінця періоду спостереження. Проте метод був розцінений як ефективний [43].

У 2003 р. ці самі автори застосували метод некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії в 122 хворих з генералізованою формою, 43 – з сегментарною і 19 – з осередковою формою вітиліго і показали значну репігментацію (75–100%) у 53% пацієнтів з генералізованим вітиліго, 84% – з сегментарним і 69% – в групі з вогнищевим вітиліго. Результати були розцінені як ефективна терапія і показана залежність ефективності від форми вітиліго [44].

В іншому дослідженні 2005 р. за участю 142 хворих на вітиліго Mulekar S. показав, що у 56% хворих спостерігали значну репігментацію (75–100%), 11% – хорошу (50–75%), 9% – задовільну (25–50%), і 24% пацієнтів не продемонстрували значної репігментації. У 3 хворих на вітиліго з генітальною локалізацією спостерігали виражену репігментацію (75–100%), що було розцінено як показник високої ефективності терапії [41].

У групі з 25 пацієнтів після лікування за допомогою трансплантації некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії не спостерігали значної репігментації. Mulekar S. і співавт. в 2006 р. повторили процедуру з додаванням невеликої дози бетаметазону *per os* і досягли в 15 з 17 пацієнтів з вогнищевим вітиліго і в 7 з 8 – з сегментарним вітиліго репігментації на 75–100%, що розцінили як доказ стабілізації процесу за допомогою системних КС [42].

Gan E. та співавт. в 2012 р. провели трансплантацію некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії 13 хворим з лейкотріхією на попередньо дермабразовану CO₂-лазером реципієнтну ділянку. Через 3 міс після трансплантації у 12 (92%) пацієнтів спостерігали погану репігментацію; через 6 міс у 8 (67%) пацієнтів – задовільну репігментацію (50–75%); після 9–12 міс у 91% пацієнтів (10 з решти 11) – репігментацію від хорошої до відмінної (50–100%) [18].

Ця робота обумовлює особливий інтерес з огляду на труднощі досягнення репігментації у пацієнтів з вітиліго з ділянками лейкотріхії, що пов'язано з мізерною кількістю меланоцитів поза волосяними фолікулами. Механізм репігментації лейкотріхії при

некультивованому клітинному графтингу вивчений недостатньо. Вважають, що ефект може бути пов'язаний з ретроградною міграцією пересаджених меланоцитів або епідермальних стовбурових клітин у волосяні фолікули і/або продукцією ними цитокінів, які стимулюють меланогенез волосяного фолікула. Цей механізм може пояснювати затримку репігментації ділянок лейкотріхії в порівнянні з епідермальною репігментацією [18].

Метод трансплантації некультивованих меланоцитів недорогий у порівнянні з методом культивованих меланоцитів, проте витратний, потребує спеціального обладнання і широко не використовується [45].

Метод культивованих меланоцитів з/без кератиноцитів

Вперше методику культивованих меланоцитів запропонував ще в 1987 р. Lerner A. для лікування пієбальдізму [33]. Після цього були опубліковані різні підходи до трансплантації меланоцитів, що відрізняються умовами культивування [30]. Культивовані меланоцити можуть бути внесені у вигляді чистої клітинної суспензії або співкультивуватися з кератиноцитами. Останній варіант вважають найпридатнішим у зв'язку з тим, що кератиноцити регулюють ріст і диференціацію меланоцитів, виділяючи велику кількість цитокінів [6]. Було показано, що меланоцити зберігають свої фізіологічні особливості в разі їх спільної культивування з кератиноцитами. Трансплантацію змішаної культури клітин використовують упродовж 20 років, при цьому збільшення частоти випадків карциноми або меланоми виявлено не було [55].

Метод застосування культивованих меланоцитів має такі етапи: біопсія донорської ділянки, подрібнення і обробка трипсином біоптату, культивування культури клітин, підготовка донорської ділянки за допомогою дермабразії, Er: YAG або CO₂-лазера, пересадка культури клітин на реципієнтну ділянку, покриття стерильною пов'язкою на 1 тиждень [63].

Як і Lerner A. та співавт. (2000), Guerra L. та співавт. (2000) провели трансплантацію культивованих епідермальних автографтів з деякими змінами. Всю товщу біоптату подрібнювали й обробляли трипсином, поміщали на летально опромінені клітини 3T3-J2 і культивували в середовищах DMEM і Ham F12 (2:1). Після отримання конфлюентного шару клітин первинну культуру обробляли трипсином і пересаджували з щільністю 4x10⁴ клітин/см² на летально опромінені клітини 3T3-J2 і культивували в такому самому режимі. Клітини, призначені для трансплантації, отримували з вторинної культури, яка утворювала конфлюентний моношар на 18–21-й день після біопсії. Перед трансплантацією культуру двічі промивали в DMEM, відокремлювали від підкладки за допомогою діспази II і поміщали в стерильний біосумісний поліетиленовий посуд, що містить DMEM, глутамін і пеніцилін [63].

Guerra L. та співавт. в 2000 р. застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 32 хворих на вітиліго і досягли репігментації вогнищ в ділянці кінцівок і періоральних ділянках у 8% випадків, а на інших ділянках – 88–96%, що було розцінено як показник ефективної терапії [63]. В іншому їхньому дослідженні 2003 р. цей метод застосували у 21 пацієнта, і у 18 з них була досягнута 90% репігментація, що було розцінено як показник ефективної терапії [15].

Для росту кератиноцитів і меланоцитів так само успішно використовували штучну гіалуронову матрицю [3, 8].

У двох незв'язаних експериментах на основі безсироваткового середовища кератиноцити й меланоцити успішно співкультивували або на основі плазмового полімерного субстрату [14], або на силіконовій основі, попередньо обробленій 20% карбоною кислотою [58], що призводило до створення неоепідермісу. Вважають, що обидва методи можуть бути корисними для наступних експериментів з репігментації вітиліго [17].

Chen Y.F. та співавт. в 2004 р. застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 120 хворих на різні форми вітиліго і показали репігментацію на 90–100% серед хворих з осередковою стабільною формою вітиліго (84%) та пацієнтів з генералізованою стабільною формою (54%); значну репігментацію спостерігали лише у 14% пацієнтів з активним генералізованим вітиліго. Був зроблений висновок про залежність ефективності терапії від форми і стадії захворювання [64].

Olsson M.J. і Juhlin L. в 1995 р. застосували метод лікування культивованими меланоцитами у 100 хворих і показали 95–100% репігментацію у 40 хворих, а в решті 60 хворих – від 65 до 94%, що було розцінено як ефективна терапія [53].

Matsuzaki K. і Kumagai N. в 2013 р. застосували метод трансплантації культивованих меланоцитів з наступним UV-опроміненням у 27 хворих зі стабільним вітиліго, стійким до традиційної терапії. Реципієнтна ділянка була підготовлена за допомогою абразивного засобу, а потім нанесені культивовані клітини і накриті вологою пов'язкою. Серед пацієнтів з сегментарним вітиліго у 12 з 20 пацієнтів спостерігали 90–100% репігментації вже після першої пересадки, а після повторної – їх кількість збільшилася до 14, у решті 6 пацієнтів спостерігали 50–90% репігментації. У пацієнтів з генералізованим вітиліго хороших результатів досягнуто не було, незважаючи на неодноразові пасажі (3 пацієнти – задовільні результати, 4 – без змін), що було розцінено як значна залежність ефективності терапії від форми й стадії захворювання [38].

Olsson M.J. і співавт. в 1994 р. повторно культивували і пересадили 4 хворим меланоцитарні суспензії, які зберігали в замороженому стані впродовж 6–12 міс, і показали репігментацію 75–100% у всіх пацієнтів, що дало змогу зробити висновок про високий потенціал заморожених клітин [54].

Метод культивування меланоцитів потребує складного обладнання, придбання дорогих культур, наявності висококваліфікованих фахівців, а також витратний за часом. Істотною перевагою цього методу є можливість лікування великих ділянок вітиліго за допомогою невеликої донорської ділянки. Трансплантація культивованих кератиноцитів виявилася ефективнішою при лікуванні сегментарного вітиліго, ніж генералізованого [38].

Висновки

Таким чином, дотепер багато питань етіології та патогенезу вітиліго залишаються дискусійними. Недостатньо вивчено механізми морфологічних, імунологічних та імуногістохімічних змін ураженої шкіри при вітиліго. Незважаючи на широке застосування технології фототерапії, слабо відпрацьовані методи підвищення ефективності функціонування меланоцитів і метаболічної активності кератиноцитів. Відсутні алгоритми динамічної оцінки дерматоскопічних змін ураженої шкіри при вітиліго, що могло б істотно покращити й оптимізувати лікування різних клінічних форм вітиліго при різних стадіях активності процесу.

Застосовані клітинні технології репігментації шкіри, незважаючи на високу ефективність, є досить затратними, потребують спеціального обладнання та висококваліфікованих фахівців, нерідко можуть використовуватись лише при сегментарних формах вітиліго та лише в стадії стабілізації процесу. У зв'язку з цим вивчення морфологічних, імунологічних, імуногістохімічних і біохімічних змін ураженої шкіри при вітиліго, вдосконалення технологій репігментації шкіри з використанням меланоцитарно-кератиноцитарної суміші і аутомезоконцентрату є перспективним і може істотно підвищити ефективність лікування цієї патології.

Список літератури

1. Ломоносов К.М., Гереїханова Л.Г. Алгоритм лечения витилиго. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016; 19(3). С. 167–169.
2. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Комплексный поэтапный метод лечения витилиго у детей и подростков. Педиатрия. 2010. Т. 89. № 4. С. 49–54.
3. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo / L. Andreassi, E. Pianigiani, A. Andreassi et al. Int. J. Dermatol. 1998; Vol. 37. P. 595–598.
4. Acikel C., Ulkur E., Celikoz B. Carbon dioxide laser resurfacing and thin skin grafting in the treatment of "stable and recalcitrant" vitiligo. Plast. Reconstr. Surg. 2003. N. 111. P. 1291–1298.
5. Agrawal K., Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. Dermatol. Surg. 1995. N. 21. P. 295–300.
6. Ai-Young Lee. Role of Keratinocytes in the Development of Vitiligo. Ann Dermatol. 2012. Vol. 24. N. 2. P. 115–125.
7. Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy / K. Tsukamoto, A. Osada, R. Kitamura et al. Pigment Cell Res. 2002; N. 15. P. 331–334.
8. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo / E. Pianigiani, M. Risulo, A. Andreassi et al. Dermatol. Surg. 2005; Vol. 31. P. 155–159.
9. Babu A., Thappa D.M., Jaisankar T.J. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. Dermatol. Surg. 2008. N. 34. P. 166–178.
10. Behl P.N., Bhatia R.K. Treatment of vitiligo with autologous thin Thiersch's grafts. Int. J. Dermatol. 1973. N. 12. P. 329–331.
11. Boersma B.R., Westerhof W., Bos J.D. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous mini-grafting: results in nineteen patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1995. Vol. 33. P. 990–995.
12. Bologna J.L., Schaffer J.V., Cerroni L. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dermatology, 4th edition. 2018. Elsevier. P. 1250–61.
13. Dellatorre G., Bertolini W., Castro C.C.S. Optimizing suction blister epidermal graft technique in the surgical treatment of vitiligo. An Bras Dermatol. 2017. Nov-Dec. N. 92(6). P. 888–890.
14. Development of a plasma polymerized surface suitable for the transplantation of keratinocyte-melanocyte cocultures for patients with vitiligo / A.J. Beck, J. Phillips, L. Smith-Thomas et al. Tissue Eng. 2003. Vol. 9. P. 1123–1131.
15. Erbium: YAG laser and cultured epidermis in the surgical therapy of stable vitiligo / L. Guerra, G. Primavera, D. Raskovic et al. Arch. Dermatol. 2003. Vol. 139. P. 1303–1310.

References

1. Lomonosov KM, Gereichanova LG. Algorithm lecheniya vitiligo (Vitiligo treatment algorithm). Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016; 19(3): 167–169.
2. Usovetsky IA, Sharova NM, Korotky NG. Kompleksnyy po etapnyy metod lecheniya vitiligo u detei i podrostkov (A comprehensive phased method for the treatment of vitiligo in children and adolescents). PEDIATRIA. 2010; 89(4): 49–54.
3. Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, et al. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. Int. J. Dermatol. 1998; 37: 595–598.
4. Acikel C, Ulkur E, Celikoz B. Carbon dioxide laser resurfacing and thin skin grafting in the treatment of "stable and recalcitrant" vitiligo. Plast. Reconstr. Surg. 2003; 111: 1291–1298.
5. Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. Dermatol. Surg. 1995; 21: 295–300.
6. Ai-Young Lee. Role of Keratinocytes in the Development of Vitiligo. Ann Dermatol. 2012; 24(2): 115–125.
7. Tsukamoto K, Osada A, Kitamura R, et al. Approaches to repigmentation of vitiligo skin: new treatment with ultrasonic abrasion, seed-grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy. Pigment Cell Res. 2002; 15: 331–334.
8. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A, et al. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the surgical treatment of vitiligo. Dermatol. Surg. 2005; 31: 155–159.
9. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. Dermatol. Surg. 2008; 34: 166–178.
10. Behl PN, Bhatia RK. Treatment of vitiligo with autologous thin Thiersch's grafts. Int. J. Dermatol. 1973; 12: 329–331.
11. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous mini-grafting: results in nineteen patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1995; 33: 990–995.
12. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dermatology, 4th edition. Elsevier, 2018: 1250–61.
13. Dellatorre G, Bertolini W, Castro CCS. Optimizing suction blister epidermal graft technique in the surgical treatment of vitiligo. An Bras Dermatol. 2017; 92(6): 888–890.
14. Beck AJ, Phillips J, Smith-Thomas L, et al. Development of a plasma polymerized surface suitable for the transplantation of keratinocyte-melanocyte cocultures for patients with vitiligo. Tissue Eng. 2003; 9: 1123–1131.
15. Guerra L, Primavera G, Raskovic D, et al. Erbium: YAG laser and cultured epidermis in the surgical therapy of stable vitiligo. Arch. Dermatol. 2003; 139: 1303–1310.

16. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation / R. Falabella, A. Arrunategui, M.I. Barona, A.J. Alzate. *Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32:228–232.
17. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009; 22(1): 42–65.
18. Gan E.Y., van Geel N., Goh B.K. Leucotrichia repigmentation with noncultured cellular grafting. *British Journal of Dermatology.* 2012; 166: 196–199.
19. Gauthier Y., Surleve-Bazeille J.E. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 191–194.
20. Goh B.K., van Geel N., Ongenaes K., Naeyaert J.M. Cellular grafting and repigmentation in vitiligo. *Expert Rev Dermatol.* 2006; 1: 121–9.
21. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe'enne des Me'decins Specialistes (UEMS) / A. Taieb, A. Alomar, M. Böhm et al. *Br J Dermatol.* 2013; 168(1). Jan. P. 5–19.
22. Gupta S., Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 99–104.
23. Gupta S., Shroff S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 1999; 38: 306–309.
24. Gupta S., Goel A., Kanwar A.J. Surgical management of lip vitiligo. *Surgical Management of Vitiligo.* Singapore: Blackwell Publishing. P. 211–219.
25. Hatohome N., Kato T., Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22: 87–91.
26. Kahn A.M., Cohen M.J. Repigmentation in vitiligo patients. Melanocyte transfer via ultrathin grafts. *Dermatol. Surg.* 1998; 24: 365–367.
27. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting—a preliminary report / A.M. Kahn, M.J. Cohen, L. Kaplan, A. Highton. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 773–774.
28. Kahn A.M., Cohen M.J. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 646–648.
29. Kar B.R., Raj C. Suction Blister Epidermal Grafting for Vitiligo Involving Angles of Lip: Experience of 112 Patients. *J. Cutan Aesthet Surg.* 2018; 11(1): 13–19.
30. Kaufmann R., Greiner D., Kippenberger B.A. Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1998; 78: 136–138.
31. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm)—a prospective study / K. Lahiri, S. Malakar, N. Sarma, U. Banerjee. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45: 649–655.
32. Lee A.Y., Jang J.H. Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol.* 1998; Jul. 37(7): 551–4.
33. Transplantation of human melanocytes / A.B. Lerner, R. Halaban, S.N. Klaus, G.E. Moellmann. *J Invest Dermatol.* 1987; Sep. 89(3): P. 219–24.
34. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity / A. Fongers, A. Wolkerstorfer, L. Nieuweboer-Krobotova et al. *British Journal of Dermatology.* 2009; 161: P. 1105–1111.
35. Malakar S., Lahiri K. Punch grafting for lip leucoderma. *Dermatology.* 2004; 208: P. 125–128.
36. Malakar S., Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology.* 1999; 198: P. 133–139.
37. A comparative study of the mini-punch grafting and hair follicle transplantation in the treatment of refractory and stable vitiligo / M.A. Mapar, M. Safarpour, M. Mapar, M.H. Haghighizadeh. *J Am Acad Dermatol.* 2014; Apr. 70(4): P. 743–747.
38. Matsuzaki K., Kumagai N. Treatment of vitiligo with autologous cultured keratinocytes in 27 cases. *Eur J Plast Surg.* 2013; 36: 651–656.
39. Menke H.E., van Everdingen J.J. The practice guideline 'vitiligo' [Article in Deutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006; Sep. 150(36): P. 1976–81.
40. Mohammad T.F., Hamzavi I.H. Surgical Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017; Apr. 35(2): P. 193–203.
41. Mulekar S.V. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int. J. Dermatol.* 2005; Vol. 44: P. 841–845.
42. Mulekar S.V. Stable vitiligo treated by a combination of low-dose oral pulse betamethasone and autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Dermatol. Surg.* 2006; 32: 536–541.
43. Mulekar S.V. Long-term Follow-up Study of Segmental and Focal Vitiligo Treated by Autologous, Noncultured Melanocyte-Keratinocyte Cell Transplantation. *Arch Dermatol.* 2004; Vol. 140: P. 1211–1215.
44. Mulekar S.V. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; N. 42: P. 132–136.
45. Efficacy of Cyclosporine After Autologous Noncultured Melanocyte Transplantation in Localized Stable Vitiligo – A Pilot, Open Label, Comparative Study / S. Mutalik, S. Shah, V. Sidwadkar, M. Khoja. *Dermatol Surg.* 2017; Nov. 43(11): P. 1339–1347.
46. Mutalik S., Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: a review with personal experience. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 248–254.
47. Na G.Y., Seo S.K., Choi S.K. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1998; Apr. 38(4): P. 580–4.
48. Suction blister epidermal grafting for management of eyelid vitiligo: special considerations / S. Nanda, V. Relhan, C. Grover, B.S. Reddy. *Dermatol. Surg.* 2006; 32: P. 387–391.
49. Nargis Khan N., Sharique A.A., Parveen N. The intricacies of vitiligo with reference to recent updates in treatment modalities. *European journal of pharmaceutical and medical research.* 2017; N 5(02): P. 187–196.
50. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature / M.D. Njoo, P.I. Spuls, J.D. Bos et al. *Arch Dermatol.* 1998; N. 134: P. 1532–40.
51. Olsson M.J., Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77: P. 463–466.
52. Olsson M.J., Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Br. J. Dermatol.* 1998; Vol. 138: P. 644–648.
53. Olsson M.J., Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 1995; Vol. 132: P. 587–591.
54. Vitiligo: repigmentation with cultured melanocytes after cryostorage / M.J. Olsson, G. Moellmann, A.B. Lerner, L. Juhlin. *Acta Derm. Venereol.* 1994; Vol. 74: P. 226–228.
55. Rusfianti M., Wirohadidjodjo Y.W. Dermatosurgical techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006; Apr. N. 45(4): P. 411–7.
56. Sardi J.R. Surgical treatment for vitiligo through hair follicle grafting: how to make it easy. *Dermatol Surg.* 2001; Jul. 27(7): P. 685–6.
57. Scherschun L., Kim J.J., Lim H.W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; Jun. Vol. 44(6): P. 999–1003.
58. Simplifying the delivery of melanocytes and keratinocytes for the treatment of vitiligo using a chemically defined carrier dressing / P.C. Eves, N.A. Bullett, D. Haddow et al. *Invest. Dermatol.* 2008; Vol. 128: P. 1554–1564.
59. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting / Y. Suga, K.I. Butt, R. Takimoto et al. *Int J Dermatol.* 1996; N. 35: P. 518–22.
60. Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo / S. Gupta, V.K. Jain, P.K. Saraswat et al. *Dermatol Surg.* 1999; N. 25: P. 955–958.
61. Syringes versus Chinese cups in harvesting suction-induced blister graft: a randomized split-body study / T.S. Anbar, N.H. Moftah, M.A.M. El-Khayyat et al. *Int J Dermatol.* 2018; Oct. Vol. 57(10): P. 1249–1252.
62. Efficacy of autologous transplantation of noncultured epidermal suspension in two different dilutions in the treatment of vitiligo / G.R. Tegta, D. Parsad, S. Majumdar, B. Kumar. *Int. J. Dermatol.* 2006; Vol. 45: P. 106–110.
63. Treatment of "stable" vitiligo by Timsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts / L. Guerra, S. Capurro, F. Melchi et al. *Arch. Dermatol.* 2000; Vol. 136: P. 1380–1389.
64. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases / Y.F. Chen, P.Y. Yang, D.N. Hu et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; Vol. 51: P. 68–74.
16. Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate AJ. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32:228–232.
17. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009; 22(1): 42–65.
18. Gan EY, van Geel N, Goh BK. Leucotrichia repigmentation with noncultured cellular grafting. *British Journal of Dermatology.* 2012; 166: 196–199.
19. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 191–194.
20. Goh BK, van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert JM. Cellular grafting and repigmentation in vitiligo. *Expert Rev Dermatol.* 2006; 1: 121–9.
21. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe'enne des Me'decins Specialistes (UEMS) / A. Taieb, A. Alomar, M. Böhm et al. *Br J Dermatol.* 2013; 168(1): 5–19.
22. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 99–104.
23. Gupta S, Shroff S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 1999; 38: 306–309.
24. Gupta S, Goel A, Kanwar AJ. Surgical management of lip vitiligo. In *Surgical Management of Vitiligo.* Singapore: Blackwell Publishing. P. 211–219.
25. Hatohome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22: 87–91.
26. Kahn AM, Cohen MJ. Repigmentation in vitiligo patients. Melanocyte transfer via ultrathin grafts. *Dermatol. Surg.* 1998; 24: 365–367.
27. Kahn AM, Cohen MJ, Kaplan L, Highton A. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting—a preliminary report. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 773–774.
28. Kahn AM, Cohen MJ. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 646–648.
29. Kar BR, Raj C. Suction Blister Epidermal Grafting for Vitiligo Involving Angles of Lip: Experience of 112 Patients. *J. Cutan Aesthet Surg.* 2018; 11(1): 13–19.
30. Kaufmann R, Greiner D, Kippenberger BA. Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1998; 78: 136–138.
31. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm)—a prospective study. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45: 649–655.
32. Lee AY, Jang JH. Autologous epidermal grafting with PUVA-irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol.* 1998; 37(7): 551–4.
33. Lerner AB, Halaban R, Klaus SN, Moellmann GE. Transplantation of human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1987; 89(3): 219–24.
34. Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L, et al. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *British Journal of Dermatology.* 2009; 161: 1105–1111.
35. Malakar S, Lahiri K. Punch grafting for lip leucoderma. *Dermatology.* 2004; 208: 125–128.
36. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology.* 1999; 198: 133–139.
37. Mapar MA, Safarpour M, Mapar M, Haghighizadeh MH. 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): 743–747.
38. Matsuzaki K, Kumagai N. Treatment of vitiligo with autologous cultured keratinocytes in 27 cases. *Eur J Plast Surg.* 2013; 36: 651–656.
39. Menke HE, van Everdingen JJ. The practice guideline 'vitiligo' [Article in Deutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006; 9; 150(36): 1976–81.
40. Mohammad TF, Hamzavi IH. Surgical Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017; 35(2): 193–203.
41. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44: 841–845.
42. Mulekar SV. Stable vitiligo treated by a combination of low-dose oral pulse betamethasone and autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Dermatol. Surg.* 2006; 32: 536–541.
43. Mulekar SV. Long-term Follow-up Study of Segmental and Focal Vitiligo Treated by Autologous, Noncultured Melanocyte-Keratinocyte Cell Transplantation. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1211–1215.
44. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 132–136.
45. Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, Khoja M. Efficacy of Cyclosporine After Autologous Noncultured Melanocyte Transplantation in Localized Stable Vitiligo – A Pilot, Open Label, Comparative Study. *Dermatol Surg.* 2017; 43(11): 1339–1347.
46. Mutalik S, Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: a review with personal experience. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 248–254.
47. Na GY, Seo SK, Choi SK. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(4): 580–4.
48. Nanda S, Relhan V, Grover C, Reddy BS. Suction blister epidermal grafting for management of eyelid vitiligo: special considerations. *Dermatol. Surg.* 2006; 32: 387–391.
49. Nargis Khan N, Sharique AA, Parveen N. The intricacies of vitiligo with reference to recent updates in treatment modalities. *European journal of pharmaceutical and medical research.* 2017; 5(02): 187–196.
50. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1532–40.
51. Olsson M J, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77: 463–466.
52. Olsson M J, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Br. J. Dermatol.* 1998; 138: 644–648.
53. Olsson M J, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 587–591.
54. Olsson M J, Moellmann G, Lerner A B, Juhlin L. Vitiligo: repigmentation with cultured melanocytes after cryostorage. *Acta Derm. Venereol.* 1994; 74: 226–228.
55. Rusfianti M, Wirohadidjodjo Y W. Dermatosurgical techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006; 45(4): 411–7.
56. Sardi J R. Surgical treatment for vitiligo through hair follicle grafting: how to make it easy. *Dermatol Surg.* 2001; 27(7): 685–6.
57. Scherschun L, Kim J J, Lim H W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(6): 999–1003.
58. Eves P C, Bullett N A, Haddow D, et al. Simplifying the delivery of melanocytes and keratinocytes for the treatment of vitiligo using a chemically defined carrier dressing. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128: 1554–1564.
59. Suga Y, Butt K I, Takimoto R, et al. Successful treatment of vitiligo with PUVA-pigmented autologous epidermal grafting. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 518–22.
60. Gupta S, Jain V K, Saraswat P K, et al. Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 955–958.
61. Anbar T S, Moftah N H, El-Khayyat M A M, et al. Syringes versus Chinese cups in harvesting suction-induced blister graft: a randomized split-body study. *Int J Dermatol.* 2018; 57(10): 1249–1252.
62. Tegta G R, Parsad D, Majumdar S, Kumar B. Efficacy of autologous transplantation of non-cultured epidermal suspension in two different dilutions in the treatment of vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45: 106–110.
63. Guerra L, Capurro S, Melchi F, et al. Treatment of "stable" vitiligo by Timsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 1380–1389.
64. Chen Y F, Yang P Y, Hu D N, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 68–74.

65. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study / N. van Geel, K. Ongenaes, M. De Mil, J.M. Naeyaert. *Dermatol. Surg.* 2001. Vol. 27. P. 873–876.
 66. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches / G. Iannella, A. Greco, D. Didona et al. *Autoimmun Rev.* 2016. N 15(4). Apr. P. 335–43.

65. van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Naeyaert J M. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. *Dermatol. Surg.* 2001;27:873–876.
 66. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):335–43.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В. А. Цепколенко¹, К. С. Карпенко^{1,2}

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

²Институт пластической хирургии «Виртус»

Резюме

Витилиго – это хроническое приобретенное нарушение пигментации кожи, характеризующееся наличием резко ограниченных депигментированных участков кожи в результате прогрессирующей потери меланоцитов. Согласно разработанным протоколам, лечение витилиго проводят с учетом активности дерматоза, локализации высыпаний и степени тяжести процесса. Учитывая торпидность витилиго к проводимой традиционной терапии, в последние десятилетия в лечении больных широко используют регенерационные технологии тканевого графтинга (эпидермальный блистерный графтинг, панч-графтинг всей толщи кожи, тонкие дермоэпидермальные сплит-графты, фолликулярный графтинг) и клеточного графтинга (культивируемые или некультивируемые клеточные суспензии меланоцитов и кератиноцитов). Представлен анализ работ о методах лечения витилиго. Выявлены закономерности относительно эффективности методов регенеративных технологий в лечении данного заболевания. Рассматривается необходимость дальнейшего изучения морфологических, иммунологических, иммуногистохимических и биохимических изменений пораженной кожи при витилиго, совершенствование технологий репигментации кожи.

Ключевые слова: пигментация, витилиго, меланоциты, кератиноциты, терапия, графтинг, клеточные технологии, эпидермис, дерма, кожа.

THE MODERN VIEW ON ETIOPATHOGENESIS OF VITILIGO. LITERATURE REVIEW

V. O. Tsepkoenko¹, K. S. Karpenko^{1,2}

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

²Institute of Plastic Surgery «Virtus»

Abstract

Vitiligo is a chronic acquired skin pigmentation disorder characterized by the presence of sharply limited depigmented skin areas as a result of the progressive loss of melanocytes. According to the developed protocols, treatment of vitiligo is carried out taking into account the activity of dermatosis, the localization of rashes and the severity of the process. Considering the vitiligo torpidity to the traditional therapy, in the last decades, regenerative technologies of tissue grafting (epidermal blister grafting, panch-grafting of the entire thickness of the skin, thin dermoepidermal grafting, split grafting, and split grafting) cell suspensions of melanocytes and keratinocytes). The analysis of robots on the treatment of vitiligo is presented. The regularities of the efficiency of methods of regenerative technologies in the treatment of this disease have been revealed. The necessity of further study of morphological, immunological, immunohistochemical and biochemical changes of the affected skin in vitiligo, improvement of skin repigmentation technologies is considered.

Key words: pigmentation, vitiligo, melanocytes, keratinocytes, therapy, grafting, cell technologies, epidermis, dermis, skin.

Відомості про авторів:

Цепколенко Володимир Олександрович – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5885-6969>

Карпенко Катерина Сергіївна – дерматовенеролог ІПХ «Віртус», аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9527-1588>