



Сравнительный обзор традиционных и перспективных методов лечения витилиго

Олисова О.Ю.¹, Каюмова Л.Н.^{1,*}, Ерёмин П.С.², Гильмутдинова И.Р.²,
 Пинегин В.Б.¹, Крючкова К.Ю.¹, Ломоносов К.М.¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Витилиго является приобретенным заболеванием кожи, характеризующимся потерей пигментации с разрушением эпидермальных меланоцитов. Этиология и патогенез данного заболевания до сих пор недостаточно изучены. Течение витилиго влияет на качество жизни пациента, его психологическое состояние и самооценку. В связи с этим появляется потребность в разработке новых и перспективных методик, направленных на стимуляцию и модуляцию репаративных процессов поврежденных тканей.

ЦЕЛЬ. Провести обзор научной литературы, посвященной традиционной терапии и новым подходам в лечении витилиго.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор литературных данных проводился по базам данных РИНЦ, PubMed и ScienceDirect. Даты запросов — март–июль 2024 г., глубина запроса — 1964–2024 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА. Консервативные методы лечения направлены на торможение патологического процесса, предупреждение появления новых пятен и уменьшение косметического дефекта. Так, пациентам назначают топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, иммуносупрессанты, фототерапию как в монорежиме, так и их сочетание. В последние годы наиболее перспективными считаются технологии, основанные на трансплантации аутологичной суспензии регенеративных клеток кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Инновационные методы регенеративной медицины являются хорошей альтернативой традиционным методам лечения для пациентов со стабильным витилиго, особенно для тех, кто не реагирует на стандартную медикаментозную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витилиго, трансплантация кожного лоскута, пересадка мини-трансплантатов, трансплантация волосяных фолликулов, трансплантация эпидермальных клеток, трансплантация культивированных меланоцитов, пересадка эпителиального графта

Для цитирования / For citation: Олисова О.Ю., Каюмова Л.Н., Ерёмин П.С., Гильмутдинова И.Р., Пинегин В.Б., Крючкова К.Ю., Ломоносов К.М. Сравнительный обзор традиционных и перспективных методов лечения витилиго. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(6):90-99. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-90-99> [Olisova O.Yu., Kayumova L.N., Eremin P.S., Gilmutdinova I.R., Kryuchkova K.Yu., Pinegin V.B., Lomonosov K.M. A Comparative Review of Traditional and Prospective Methods for Vitiligo Treatment. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(6):90-99. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-90-99> (In Russ.)]

* **Для корреспонденции:** Каюмова Ляйля Наилевна, E-mail: kayumova_l_n@staff.sechenov.ru

Статья получена: 23.05.2024
Статья принята к печати: 06.08.2024
Статья опубликована: 16.12.2024

A Comparative Review of Traditional and Prospective Methods for Vitiligo Treatment

 Olga Yu. Olisova¹,  Lyailya N. Kayumova^{1,*},  Petr S. Eremin²,  Ilmira R. Gilmutdinova²,
 Kira Yu. Kryuchkova¹,  Vladimir B. Pinegin¹,  Konstantin M. Lomonosov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vitiligo is an acquired skin disease characterized by loss of pigmentation with the destruction of epidermal melanocytes. The etiology and pathogenesis of this disease are still poorly understood. The course of vitiligo affects the patient's quality of life, his psychological state and self-esteem. In this regard, there is a need to develop new and promising methods aimed at stimulating and modulating the reparative processes of damaged tissues.

AIM. To review the scientific literature on traditional therapy and new approaches to the treatment of vitiligo.

MATERIALS AND METHODS. The literature review was conducted using the RINTS, PubMed and ScienceDirect databases. Query dates — March–July 2024, query depth — 1964–2024.

MAIN CONTENT OF THE REVIEW. Conservative treatment methods are aimed at inhibiting the pathological process, preventing the appearance of new spots and reducing the cosmetic defect. Thus, patients are prescribed topical and systemic glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors, immunosuppressants, phototherapy both in monotherapy and in combination. In recent years, technologies based on transplantation of autologous suspension of regenerative skin cells have been considered the most promising.

CONCLUSION. Innovative methods of regenerative medicine are a good alternative to traditional treatments for patients with stable vitiligo, especially for those who do not respond to standard drug therapy.

KEYWORDS: vitiligo, split-thickness skin grafts, miniature punch grafting, hair follicular transplantation, epidermal cell suspension, transplantation of autologous melanocytes, epithelial grafting

For citation: Olisova O.Yu., Kayumova L.N., Eremin P.S., Gilmutdinova I.R., Kryuchkova K.Yu., Pinegin V.B., Lomonosov K.M. A Comparative Review of Traditional and Prospective Methods for Vitiligo Treatment. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(6):90-99. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-90-99> (In Russ.).

* **For correspondence:** Lyailya N. Kayumova, kayumova_l_n@staff.sechenov.ru

Received: 23.05.2024

Accepted: 06.08.2024

Published: 16.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — хроническое аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова депигментированных пятен и обесцвеченных волос вследствие исчезновения меланоцитов и уменьшения синтеза меланина.

Распространенность данного заболевания в общей популяции составляет от 0,004 % до 9,98 % населения земного шара. Более высокая распространенность витилиго отмечается среди африканского населения (2,5 %) по сравнению с 1,5 % американцев, 1,6 % азиатов и 1,2 % европейцев [1]. Витилиго встречается в любом возрасте, однако в 50 % случаев начинается в 10–30 лет; мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Этиология витилиго до конца не выяснена. В настоящее время считается, что в основе патогенеза витилиго лежит сложная взаимосвязь между генетической предрасположенностью и реактивностью организма, обусловленной аутоиммунными механизмами, нарушениями антиоксидантной системы и нейрогуморальной регуляции [2].

С учетом индивидуального клинического течения заболевания выделяют сегментарное (очаги депигментации расположены по ходу нерва или в пределах

определенного сегмента) и несегментарное (симметричное поражение кожи, выходящее за пределы одного сегмента) витилиго [3]. Заболевание характеризуется наличием на любом участке кожи единичных или множественных, склонных к слиянию и периферическому росту пятен белого или молочно-белого цвета различной величины и разнообразных очертаний [4].

У большинства людей, страдающих витилиго, отмечаются психоэмоциональные расстройства различной степени выраженности, такие как тревога, стресс, депрессия, дисморфофобия, суицидальные мысли. Наличие стойких дефектов на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, конечности) значительно снижает самооценку пациента, приводит к затруднению в общении с другими людьми [2].

Лечение витилиго до сих пор остается одной из самых сложных дерматологических проблем. Выбор тактики ведения пациента зависит от формы заболевания, распространенности и активности патологического процесса, возраста и фототипа кожи. Терапия витилиго направлена на устранение косметических дефектов, получение выраженной репигментации, обеспечение длительной ремиссии и достижение удовлетворенности пациентов своим внешним видом [5].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании патогенетических механизмов витилиго и достаточное количество методик его лечения, до сих пор не разработано эффективной терапии, направленной на восстановление меланоцитарной деструкции.

В последние годы для терапии различных заболеваний большой интерес представляют технологии регенеративной медицины, основной целью которой является ремоделирование или улучшение функционирования ткани, замещение утраченных или пораженных патологическим процессом клеток и тканей и привнесение новых функций (иммуномодуляция).

В мировой литературе приводятся данные о так называемых хирургических методах лечения витилиго, основанных на пересадке в виде ауто трансплантатов как кожи, так и отдельно меланоцитов [6, 7]. Для хирургического вмешательства могут рассматриваться очаги, рефрактерные к стандартной медикаментозной терапии, стабильные более года. Однако подобное лечение противопоказано пациентам с активным витилиго, у которых существующие поражения увеличиваются в размерах и/или появляются новые очаги, поскольку в таких случаях не исключается возникновение феномена Кебнера.

В настоящее время методы ауто трансплантации условно можно разделить на две группы — тканевые и клеточные.

ЦЕЛЬ

Провести обзор научной литературы, посвященной традиционной терапии и новым подходам в лечении витилиго.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературных данных проводился по базам данных РИНЦ, PubMed и ScienceDirect. Даты запросов — март–июль 2024 г., глубина запроса — 1964–2024 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Тканевые методы

Такие методы более просты, дешевые и не требуют дорогостоящего лабораторного оборудования, однако достаточно трудоемкие и подходят для обработки небольших участков. К ним относятся:

- трансплантация покрывшей эпидермальных пузырей (suction blister epidermal grafting — SBEG);
- трансплантация тонкого или ультратонкого расщепленного кожного лоскута (split-thickness skin grafts — STSG);
- пересадка мини-трансплантатов (miniature punch grafting, mini-punch grafting — MPG);
- трансплантация волосных фолликулов (single hair grafting, hair follicular transplantation, follicular unit transplantation).

Трансплантация покрывшей эпидермальных пузырей, или метод пересадки покрывшей пузырей

Данный метод был впервые описан Kiistala U., Mustakallio K.K. в 1964 г. [8]. Техника получения трансплантатов заключается в следующем: в донорской зоне (как правило, с поверхности бедра, живота, спины или

предплечья) аккуратно срезают ножницами покрывшую пузырь, полученного путем создания отрицательного давления, и переносят на пораженную кожу. Для подготовки области пересадки используют дермабразию, абляцию углекислотным или эрбиевым лазером или жидкий азот [9].

В 1971 г. была предложена аспирационная блистерная эпидермальная трансплантация [10, 11]. К преимуществам данной процедуры относятся низкая стоимость и отсутствие специального оборудования. Послеоперационные осложнения в виде болезненных ощущений, кровоточивости, рубцевания встречаются редко. Недостатками метода являются длительное время формирования пузыря с помощью аспирационного устройства (данный процесс может занимать от 1,5 до 2 часов), а также возможность образования геморрагических пузырей, которые не могут быть использованы из-за избыточной толщины покрывшей [12]. Описаны способы сокращения времени формирования пузырей до одного часа с помощью внутриволевого введения 1 % раствора лидокаина с последующей вакуумной техникой [13] или путем нагревания поверхности кожи обычным домашним феном [14].

Когда М. на протяжении 6 месяцев наблюдал 45 пациентов с сегментарной и несегментарной формами витилиго после блистерной пересадки. Трансплантаты получали из покрывшей пузырей, возникших в результате воздействия метоксалена и ультрафиолетового облучения лучами спектра А. Репигментация наблюдалась в очагах поражения у большинства пациентов, лишь в трех случаях несегментарного витилиго отмечалось обострение кожного процесса [15].

Результаты исследования Kar B.R., Raj C. с участием 112 пациентов со стабильным витилиго, не отвечающим на традиционную медикаментозную терапию, продемонстрировали высокую эффективность данной трансплантации в очагах губ, особенно уголков: исчезновение очагов витилиго и сохранение пигментации спустя два года отмечены в 77,8 % случаев [16].

В ретроспективном исследовании Gou D. et al. наблюдали 28 больных витилиго, которым были пересажены 129 трансплантатов. Выживаемость трансплантатов в среднем составила 86,8 % (112 трансплантатов): высокие показатели наблюдались у пациентов моложе 20 лет (100 %) и у пациентов старше 40 лет (75–78 %). Репигментация наблюдалась в 68 % случаев: результат более выражен в очагах шеи и лица и менее — на коже кистей и стоп. Несмотря на высокую приживаемость графтов, степень распространения пигмента весьма вариабельна [17].

Трансплантация тонкого или ультратонкого расщепленного кожного, или трансплантация Турша

Метод проводится следующим образом: тонкие слои кожи толщиной 0,1–0,2 мм разрезают на узкие полосы с помощью дерматома или бритвенного лезвия и пересаживают на участки витилиго. Основным недостатком данного метода — сложность получения трансплантата одинаковой толщины, что требует практических навыков, так как слишком толстые графты могут оставлять рубцовые изменения и гиперпигментацию донорской зоны [18].

В 1973 г. были опубликованы результаты хирургического лечения у 43 больных витилиго по методике Тирша: в общей сложности 212 из 250 кожных лоскутов прижились в течение 10 дней после пересадки. В случае деформации трансплантата в реципиентной зоне в последующем наблюдалась периферическая депигментация. Следует отметить, что очаги витилиго, которые находились вблизи суставов, сгибов, ушных раковин, плохо поддавались лечению [19, 20].

Для более быстрого получения репигментации Sameem F. в своем исследовании использовал сочетание STSG и локальной ПУВА с последующим назначением преднизолона в дозе 30 мг в сутки с постепенным снижением дозировки. Лучшие результаты наблюдались у темнокожих молодых людей с поражением кожи лица [21]. Согласно указанной методике, трансплантат берется с поверхности бедра, нижней части спины или ягодичной области. При этом для максимального закрытия площади поражения и предотвращения образования контрактур размер донорского графта должен быть на 10–20 % больше реципиентного. Лоскут пересаживают на предварительно подготовленный с помощью дермабразии или лазерной абляции депигментированный участок, как правило, для фиксации используют октилцианакрилатный клей. Этот хирургический метод чрезвычайно эффективен и приводит к быстрой и равномерной репигментации, особенно на конечностях, однако непригоден для таких областей, как ладони, подошвы, складки, веки, ареолы и гениталии. Среди осложнений данной пересадки необходимо отметить отторжение лоскута. Для предотвращения скатывания трансплантата и лучшего заживления реципиентный участок покрывают прозрачной пленочной наклейкой, которую снимают через неделю.

Трансплантация кожного лоскута для коррекции дефектов с небольшой площадью может выполняться амбулаторно под местной анестезией, при более распространенном процессе, как правило, осуществляют в условиях стационара под общей анестезией [22].

Метод smash grafting

Данный метод является модификацией техники расщепленного кожного лоскута. Перед трансплантацией с помощью стерильных ножниц донорский лоскут разделяют на мелкие фрагменты до образования однородной массы без предварительной трипсинизации. Полученную массу распределяют по поверхности витилигозного участка, после чего фиксируют повязками, которые снимают на 7-й день [23].

Так, в Индии в исследовании Krishnan A., Kar S. данная дробная пластика была выполнена у 26 пациентов с витилиго в области туловища и конечностей. Донорскую ткань получали из переднелатеральной части бедра. Первые признаки репигментации наблюдались уже спустя 2–3 недели после операции, а к 5-му месяцу удалось добиться репигментации в 90 % очагов витилиго у всех пациентов. Для обеспечения распространения пигмента в послеоперационный период необходима фототерапия. Авторы отметили, что данная процедура проста, не требует затрат и специального оборудования, обладает высокой удовлетворенностью пациентами и может рассматриваться как альтернатива таким техникам, как пункционная трансплантация или культивирование меланоцитов [24].

Метод flip-topgrafts, ulu flip-top transplantation (FTT)

Технология заключается в пересадке мини-трансплантатов под эпидермальные лоскуты в реципиентной зоне. Тонкие эпидермальные трансплантаты, полученные с помощью бритвенного лезвия, разрезают на полоски диаметром 1–2 мм. После анестезии реципиентного участка с помощью бритвенного лезвия отделяют эпидермальные лоскуты с сосочковым слоем дермы длиной 5 мм. Мини-трансплантаты помещают под лоскуты с дальнейшей фиксацией окклюзионной стерильной повязкой на неделю. Приживление трансплантатов и появление признаков репигментации оценивают спустя месяц. Метод FTT обеспечивает равномерную пигментацию с минимальным риском развития рубцевания. Среди преимуществ данной процедуры необходимо отметить быстроту, простоту, отсутствие специального оборудования. Однако метод требует определенных технических навыков, подходит для лечения небольших по площади очагов витилиго и не пригоден для ладоней и подошв [9, 25].

Для получения пункционных мини-трансплантатов необходимо провести забор биопсийного материала с помощью панча диаметром 1–2 мм из донорской зоны. Излишки жировой ткани аккуратно обрезают, после чего полученные биоптаты помещают в реципиентную зону и фиксируют с помощью повязок. Реципиентные отверстия находятся на расстоянии 5 мм друг от друга, глубина составляет около 2 мм [9]. Диаметр донорских биоптатов должен совпадать с диаметром реципиентных отверстий. Через 2–3 недели меланоциты из пересаженных островков кожи распространяются на соседние участки депигментированной кожи. Эффективность терапии повышается при комбинировании хирургического лечения с воздействием УФБ-311 нм. Впервые данный метод хирургического лечения витилиго продемонстрировал в своей работе Falabella R. в 1983 г. [26].

Преимуществами пункционной трансплантации являются простота, дешевизна и отсутствие необходимости в дорогом специализированном оборудовании, однако метод не подходит для лечения обширных очагов. Для уменьшения риска возникновения коллоидных рубцов данного явления авторы предложили использовать панчи размером 1–1,2 мм, что также подчеркнул в своей работе Falabella R. [26]. Авторы отметили, что эффективность пункционной трансплантации зависит от состояния кожи донорского участка [27].

По результатам проспективного исследования Malakar S., Dhar S., 90–100 % репигментация отмечалась у 656 (74,55 %) из 1000 пациентов на протяжении двухлетнего периода наблюдения. У 93 больных (10,57 %) распространения пигмента не произошло. Среди побочных явлений стоит отметить вид «булыжной мостовой» у 292 (32,18 %) больных, появление округлых участков гиперпигментации на фоне депигментированного пятна, напоминающих «узор в горошек» — у 387 (47,38 %), несовпадение цвета — у 302 (34,32 %) и «пестрый вид» реципиентной зоны вследствие отличия интенсивности репигментации различных мини-трансплантатов — у 214 (24,32 %) больных [28].

Ding X. et al. не обнаружили различий по результатам эффективности пункционной трансплантации и пересадки покрывшейся пузырей. В исследовании приняли участие 23 пациента с несегментарным витилиго, средний возраст составил $24,6 \pm 7,5$ года. У каждого больного витилигинозный очаг был обработан двумя способами. Через 6 недель после операции реципиентные участки подвергались воздействию УФВ-311 нм дважды в неделю на протяжении 3 месяцев. Репигментация составила 98,7 % при MPG-методе и 98 % при SBEG. По мнению авторов, применение пересадки мини-трансплантатов более предпочтительно, так как частым побочным эффектом при SBEG были вид «булыжной мостовой» и гиперпигментация на донорском участке. Кроме того, панч-пересадки требуют меньше времени: процедура занимает около часа вместо 2–3 часов при SBEG [29].

Трансплантация волосяных фолликулов

Технология основана на принципе миграции стволовых клеток из фолликулов. Фолликулы получают из затылочной области головы либо в виде кожного лоскута, который затем разделяют на отдельные фолликулярные юниты, либо в виде пункционных трансплантатов размером около 1 мм. Далее фолликулы пересаживают в реципиентную зону с помощью инструмента для пересадки волос — изогнутой режущей иглы или иглы диаметром 18G. В реципиентной зоне пробойником диаметром 1 мм проделывают отверстия на расстоянии 3–10 мм друг от друга, в которые затем помещают отобранные фолликулы. Особую осторожность необходимо учитывать при снятии фиксированной повязки спустя 5 дней, так как существует риск случайного удаления пересаженных фолликулов.

В 1998 г. корейскими дерматологами были опубликованы результаты трансплантации волосяных фолликулов: перифолликулярная репигментация вокруг пересаженных волос наблюдалась в 71 % случаев (у 15 из 21 пациента) за период от 2 до 8 недель. За год диаметр пигментации распространился от 2 до 10 мм. Для ускорения репигментации через 2 недели после пересадки дополнительно присоединили курс ПУВА и топические глюкокортикостероиды [30].

Таким образом, большинство результатов представленных исследований показало, что максимальная репигментация достигается либо с помощью аспирационной блистерной трансплантации, либо путем пересадки кожного лоскута. Пункционная трансплантация имеет высокий уровень побочных эффектов, однако является простым, быстрым и наименее дорогим методом. Пересадка волосяных фолликулов эффективна при лейкотрихии, однако не подходит для лечения неволосистых участков кожи.

Трансплантация клеточного продукта

В качестве источника для получения суспензии клеток могут использоваться тонкие или очень тонкие кожные лоскуты. В настоящее время все шире используют трансплантацию как культивированных, так и некультивированных меланоцитов. К ним относятся:

- трансплантация суспензии некультивированных эпидермальных клеток — кератиноцитов и меланоцитов (non-cultured epidermal cell

suspension transplantation (NCES), melanocyte-keratinocyte transplantation procedure (МКТП), autologous melanocyte-keratinocyte cell transplant suspension (МКСТ));

- трансплантация культивированных аутологических меланоцитов (transplantation of cultured autologous melanocytes, или transplantation of cultured pure melanocytes);
- пересадка культивированного эпителиального графта (autologous cultured epithelial grafting — ACEG);
- трансплантация суспензии некультивированных клеток наружного корневого влагалища волосяных фолликулов (non-cultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension — NC-EHF-ORS-CS).

Трансплантация суспензии некультивированных эпидермальных клеток — кератиноцитов и меланоцитов

Суспензию некультивируемых эпидермальных меланоцитов получают после трипсинизации очень тонких кожных лоскутов и механического отделения эпидермиса от дермы. После этого эпидермис разделяют на маленькие фрагменты, которые центрифугируют со скоростью 1800 об./мин в течение 5 минут. Клеточный осадок ресуспендируют в растворе лактата Рингера. После нанесения суспензии на реципиентную зону накладывают повязку, которую снимают через 4 дня при лечении очагов витилиго на голове и шее, а других локализаций — через 7 дней. Для обработки площади размером 100 см² кожи требуется около 0,5 мл полученной суспензии. Данный метод обеспечивает хорошие косметические результаты, подходит для больших поверхностей, кроме областей ладоней и подошв [9].

Техника некультивируемой эпидермальной суспензии впервые была предложена. Gauthier Y., Surleve-Bazeille J.E. в 1992 г. Донорские фрагменты получали размером 2 см² с кожи затылочной области головы, которые немедленно погружали в чашку Петри, содержащую 0,25 % раствор трипсина, и инкубировали в течение 18 часов при температуре 4 °С. Сама процедура занимает два дня: в первый день проводится создание пузырей в депигментированной области с помощью жидкого азота, во второй день — введение в каждый пузырь суспензии кератиноцитов и меланоцитов. Репигментация становится заметной в течение 25–30 дней и усиливается при совместном использовании с фототерапией. В течение трех месяцев в 8 из 12 случаев была достигнута 70–100 % репигментация. Однако такая двухдневная процедура подходила лишь для небольших областей [31].

В 1998 г. Olsson M.J., Juhlin L. сообщили об улучшенной модификации. У 26 пациентов донорскую кожу брали из ягодичной области с помощью бритвы, время трипсинизации сократили до 60 минут, а полученную меланоцитарную суспензию туберкулиновым шприцем наносили в дермабразированные очаги витилиго. При этом обрабатываемые площади должны в 8–10 раз превосходить донорские. В результате реципиентная область покрывалась тонкой коллагеновой пленкой. Полная репигментация наблюдалась у большинства пациентов [32].

Через три года Van Geel N. с коллегами оценивали эффективность эпидермальной суспензии, обогащенной гиалуроновой кислотой для увеличения вязкости и фиксации. Через 3 недели после трансплантации очаги подвергались фототерапии. У всех пациентов отмечалось временное небольшое несоответствие цвета, наиболее однородная репигментация была получена через 5 месяцев после лечения (85–100 %). Использование этого метода требует специального лабораторного оборудования. Однако по сравнению с трансплантацией культивированных клеток/тканей это недорогая и менее трудоемкая процедура. Продолжительность лечения за сеанс составляла около 4–5 часов, что делало его пригодным для амбулаторного лечения [33].

В оригинальном исследовании Gauthier Y. NCES получали методом холодной трипсинизации трансплантата при 4 °C в течение 18 часов. С тех пор появилось несколько модификаций данной процедуры, и в некоторых работах применяли теплую трипсинизацию (при 37 °C в течение 50–60 минут). Однако следует учитывать, что лечение стабильного витилиго с помощью холодной трипсинизации более эффективно по сравнению с обработкой трансплантата трипсином при 37 °C [31, 34].

Анализ эффективности метода МКТР был проведен Mulekar S.V. у 184 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет (122 пациента с генерализованным, 43 — с сегментарным и 19 — с очаговым витилиго). Срок наблюдения составлял 1 год. Клеточную суспензию наносили на поврежденный депигментированный участок кожи и покрывали коллагеновой повязкой. Наилучшие результаты отмечались при сегментарном и очаговом витилиго в 84 % и 69 % случаев соответственно. При генерализованном витилиго степень репигментации составила лишь 53 %. За год наблюдения рецидивы встречались в 15 (8 %) случаев (3 пациента с сегментарным поражением, 1 — с очаговым и 11 — с генерализованным). Авторы отметили, что количество меланоцитов в репигментированной коже больше, чем в здоровой коже [35].

Пересадка культивированных аутологичных меланоцитов

Методика заключается в выделении из донорского трансплантата функционально активных меланоцитов, которые культивируют в питательной среде с факторами роста в течение 15–30 дней. В дальнейшем меланоциты переносят в зону трансплантации, при этом плотность распределения составляет 1000–2000 клеток на 1 мм². Зону пересадки фиксируют окклюзионной повязкой, удаляемую через неделю. Безусловным достоинством трансплантации культивированных меланоцитов является возможность получения из небольшого фрагмента донорской кожи популяции клеток, достаточной для пересадки в крупные очаги витилиго. Среди недостатков данного культивирования необходимо отметить дороговизну процедуры, наличие специального лабораторного оборудования и квалифицированного персонала. Процедура трудоемкая: трансплантация может занять до 6 часов [18].

Трансплантация культивированных аутологичных меланоцитов, полученных из донорских пузырей, хорошо зарекомендовала себя как способ лечения стабильного витилиго не только у взрослых, но и детей [36].

В исследовании Zhang D.M. et al. приняли участие 437 пациентов со стабильным витилиго. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 прошла курс фототерапии из 20 сеансов до пересадки, группа 2 — курс из 30 процедур после трансплантации, группа 3 — фототерапия до и после пересадки, группа 4 подверглась только пересадке. Авторы отметили, что пересадка культивированных меланоцитов в сочетании с УФБ-311 нм может ускорить репигментацию витилигинозных участков, если фототерапия применяется до и после трансплантации: репигментация более 90 % отмечалась у 81,3 % пациентов [37].

При сравнении пересадки с культивированными и некультивированными меланоцитами наилучшие результаты были отмечены при использовании метода суспензии аутологичных клеток (62 % против 52 %). Однако такая трансплантация клеток способна покрывать витилигинозные участки лишь в 10 раз больше донорской зоны, в то время как с культивированием отношение площади донор/реципиент составляет 1 : 100. Метод переноса аутологичных меланоцитов является современной операцией при стабильном витилиго и может быть полезен у пациентов с поражением кожного покрова не более 30 % [38].

Трансплантация аутологичных культивированных меланоцитов считается наиболее жизнеспособным, безопасным и эффективным методом в истории лечения витилиго.

Пересадка культивированного эпителиального графта

При пересадке эпидермальных трансплантатов меланоциты и кератиноциты культивируют совместно в среде, содержащей факторы роста для обеих клеточных линий. Спустя несколько недель сформированную эпителиальную структуру пересаживают на подготовленную реципиентную область. Данный метод, в отличие от предыдущего, требует меньше времени, является простой и минимально инвазивной хирургической процедурой [39].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности данного метода. Было показано, что в 90 % случаев репигментацию стабильных поражений витилиго удается получить при пересадке эпителиальных трансплантатов на предварительно подготовленный с помощью шлифовки эрбиевым лазером депигментированный участок. Основным преимуществом пересадки культивированного эпителия является возможность обработки значительных площадей поверхности тела за одну хирургическую процедуру с использованием небольшого биоптата. Кроме того, авторы отметили отсутствие рубцевания, кровотечений, воспаления [40].

Трансплантация суспензии некультивированных клеток наружного корневого влагалища волосных фолликулов

Роль волосного фолликула в пигментации витилигинозных пятен хорошо продемонстрирована в статье Cui J. et al.: основной резервуар неактивных меланоцитов (стволовых клеток) находится во внешней корневой

оболочке. Также было замечено, что при витилигинозном поражении происходит разрушение только активных (дофа-положительных) меланоцитов, в то время как неактивные меланоциты наружного корневого влагалища волосяного фолликула оставались неповрежденными. Знаковым наблюдением стал тот факт, что стволовые клетки несут ответственность за репигментацию при витилиго путем деления и миграции вверх по поверхности волосяного фолликула в близлежащий эпидермис [41].

В 2009 г. был предложен метод трансплантации некультивированных клеток наружного корневого влагалища волосных фолликулов. Авторы использовали одноклеточную суспензию из выщипанных волосных фолликулов. В дальнейшем обработанные участки витилиго подверглись УФБ-311 нм. Почти полная (> 90 %) пигментация наблюдалась у 3 из 5 пациентов, 50 % репигментация — у 1 пациента и репигментация менее 10 % — также в 1 случае. Данная техника проста, неинвазивна и предназначена для многократного применения [42].

В большинстве исследований волосные фолликулы собраны методом экстракции фолликулярных единиц (follicular unit extraction — FUE): за счет сохранности внешней корневой оболочки и количества жизнеспособных стволовых клеток степень репигментации выше, чем при выщипывании анагенных волосных фолликулов (plucking of anagen hair follicles — PHF) [43].

Фолликулярные меланоциты и их предшественники стволовые клетки более многочисленны, крупнее и менее подвержены аутоиммунному разрушению, в отличие от эпидермальных. В то же время клетки, входящие в состав наружного корневого влагалища волосных фолликулов, подвержены возрастным изменениям и проявляют циклическую активность. Дермальный сосочек и волосяной матрикс содержат множество типов стволовых клеток и цитокинов, которые благоприятно влияют на выживание и пролиферацию трансплантированных клеток [44].

Фолликулы получают из затылочной части головы путем проведения пункционной биопсии (диаметр панча — 1 мм). Полученные фолликулы промывают фосфатно-солевым буферным раствором и подвергают трипсинизации. Клеточный осадок, полученный после центрифугирования, ресуспендируют и с помощью микропипетки наносят на отшлифованную реципиентную зону. После этого данную область покрывают коллагеном, парафиновой марлей, хлопчатобумажной марлей и пленочным пластырем Tegaderm для фиксации. Преимуществом метода является возможность его применения для больших площадей, среди недостатков необходимо отметить вероятность повторной депигментации вследствие циклических изменений фолликулярных меланоцитов. Вся процедура приготовления клеточной суспензии занимает примерно 2–3 часа [45].

В среднем 15–25 волосных фолликулов содержат 25 000–50 000 меланоцитов, что достаточно для обработки до 25 см² площади реципиентного участка. По сравнению с эпидермальной фолликулярная суспензия более обогащена пигментными клетками. В фолликулярной единице на каждые 5 кератиноцитов волосяной луковицы приходится 1 меланоцит, что намного выше,

чем в эпидермальной единице, в которой на каждые 36 кератиноцитов приходится 1 меланоцит [45].

В 2020 г. в исследовании Shi H.X. et al. приняли участие 26 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет со стабильным витилиго (16 пациентов с сегментарным, 10 — с несегментарным витилиго), устойчивым ко всем стандартным методам терапии. После инкубации и трипсинизации полученную суспензию ресуспендировали в собственной сыворотке пациента с целью повышения жизнеспособности клеток, после чего с помощью микропипетки переносили на витилигинозный участок. Использование повязки с гиалуроновой кислотой способствовало колонизации клеток, их выживанию и пролиферации. Первые признаки репигментации, особенно в области лица и шеи, появились в течение первых 8 недель после трансплантации. Положительные результаты были достигнуты у 22 больных витилиго. Авторы отметили, что волосные фолликулы (особенно внешняя корневая оболочка) содержат множество меланоцитов с потенциальной пролиферативной способностью [46].

В традиционном методе используется трипсин, который разрывает межклеточные связи внешней корневой оболочки. В *bulge*-зоне (место прикрепления мышцы, поднимающей волос, резервуар стволовых клеток) перифолликулярная дермальная оболочка включает в себя коллаген типа 1, который удерживает клетки. Включение коллагеназы типа 1 приводит к более эффективному извлечению пигментобразующих клеток и, как следствие, к улучшению репигментации при витилиго [47].

Таким образом, если тканевые трансплантаты позволяют обработать лишь небольшую площадь, то клеточная пересадка может охватывать значительные витилигинозные участки (в 8–10 раз превышающие размер донорской кожи), и процедуру можно завершить за несколько часов в амбулаторных условиях. Культивирование клеток технически более сложный и дорогой метод, чем суспензия некультивируемых эпидермальных клеток, следовательно, последний обеспечивает простой, эффективный и эстетически более подходящий вариант лечения.

В Узбекистане продемонстрирована высокая эффективность применения в лечении витилиго методов меланоцитарной трансплантации с использованием некультивированных клеточных суспензий [48].

Усовецкий И.А. и соавт. провели трансплантацию аутологических культивированных меланоцитов у 21 больного витилиго в возрасте от 15 до 46 лет. Полученный с помощью перфоратора 5 мм кожный материал помещали в специальную среду, содержащую ферменты, антибиотики и антимикотики. После отделения эпидермиса от дермы, трипсинизации и центрифугирования клеточную суспензию высевали в культуральные флаконы с коллагеновым покрытием. Через 3 недели суспензию культивированных клеток вводили в витилигинозные очаги с помощью обкалывания папульной техникой. Результаты показали высокую эффективность метода: через 12 недель после трансплантации у 17 (81 %) больных полностью восстановился нормальный цвет кожи в очагах депигментации, у 3 (14 %) пациентов репигментация составила 65–80 %, у 1 пациента отмечено восстановление пигментации на 50–70 % [49].

Особого внимания заслуживает применение клеточных технологий с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, которые представляют собой особую популяцию стволовых клеток взрослого человека с высоким регенеративным потенциалом и иммуномодулирующим действием. Эти клетки существуют в жировой ткани и могут стать перспективным терапевтическим агентом для лечения витилиго [50]. Разработка и внедрение в клиническую практику уникального нового метода трансплантации суспензии регенеративных клеток кожи совместно с мезенхимальными клетками жировой ткани позволит добиться более стойкого и длительного эффекта репигментации при витилиго.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющийся в мировой дерматологической практике большой опыт применения различных методов аутотрансплантации при витилиго, их применение весьма ограничено. Многие практикующие врачи затрудняются в выборе хирургического метода из-за невозможности стандартизации их применения и отсутствия данных об отдаленных результатах. Среди не-

достатков такого лечения необходимо отметить дороговизну процедур, наличие специального лабораторного оборудования и квалифицированного персонала. Хирургические методы эффективны и безопасны, однако показаны только при стабильном витилиго, которое не поддается лечению другими имеющимися консервативными методами.

В последнее время среди инвазивных методик терапии витилиго наиболее широко изучается клеточная трансплантация, целью которой является восстановление в очагах витилиго популяции функционально активных меланоцитов. Применение аутологичной суспензии регенеративных клеток кожи и мезенхимальных стволовых клеток, полученных из участков непораженной, нормально пигментированной кожи больного, является перспективным направлением, окончательную эффективность которого предстоит изучить в клинических исследованиях клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова совместно со специалистами из отдела биомедицинских технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Каюмова Ляйля Наилевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

E-mail: kayumova_l_n@staff.sechenov.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>

Ерёмин Петр Серафимович, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, отдел биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Пинегин Владимир Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5159-1440>

Крючкова Кира Юрьевна, стажер-исследователь, институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1172-9695>

Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

Вклад авторов. Авторы данного исследования подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Олисова О.Ю. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности работы, одобрение финальной версии рукописи; Каюмова Л.Н., Ерёмин П.С., Гильмутдинова И.Р., Пинегин В.Б., Крючкова К.Ю. — написание текста статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников; Ломоносов К.М. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Источник финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие других явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Olga Yu. Olisova, D.Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Lyailya N. Kayumova, Ph.D. (Med.), Assistant Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: kayumova_l_n@staff.sechenov.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>

Petr S. Eremin, Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Ilmira R. Gilmutdinova, Ph.D. (Med.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Vladimir B. Pinegin, Ph.D. (Med.), Assistant Professor, Department of Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5159-1440>

Kira Yu. Kryuchkova, Intern Researcher, Institute of Clinical

Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1172-9695>

Konstantin M. Lomonosov, D.Sc. (Med.), Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Olisova O.Yu. — the concept and design of the study, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the work, preparation and writing an article; Kayumova L.N., Eremin P.S., Gilmutdinova I.R., Pinegin V.B., Kryuchkova K.Yu. — writing the text of the article, analyzed data, literature review; Lomonosov K.M. — making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the work.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Zhang Y., Cai Y., Shi M., et al. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163806>
- Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012; 51(10): 1206–1212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x>
- Ezzedine K., Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*. 2016; 138(1): e20154126. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4126>
- Speeckaert R., van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(6): 733–744. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0298-5>
- Олисова О.Ю., Тимашев П.С., Пищулина Е.В. и др. Новые тренды в регенеративной терапии витилиго. Обзор литературы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023; 26(3): 263–272. <https://doi.org/10.17816/dv295040> [Olisova O.Y., Timashev P.S., Pishulina E.V., et al. New trends in the regenerative therapy of vitiligo. Literature review. Russian journal of skin and venereal diseases. 2023; 26(3): 263–272. <https://doi.org/10.17816/dv295040> (In Russ.)]
- Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg*. 2005; 31(10): 1277–1284. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31203>
- Ramos M.G., Ramos D.G., Ramos C.G. Evaluation of treatment response to autologous transplantation of noncultured melanocyte/keratinocyte cell suspension in patients with stable vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(3): 312–318. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175700>
- Kiistala U., Mustakallio K.K. In-vivo separation of epidermis by production of suction blisters. *Lancet*. 1964; 2(7348): 1444–1445. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(64\)92011-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(64)92011-2)
- Mohammad T.F., Hamzavi I.H. Surgical Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017; 35(2): 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.009>
- Falabella R. Epidermal grafting. An original technique and its application in achromic and granulating areas. *Arch. Dermatol*. 1971; 104(6): 592–600. <https://doi.org/10.1001/archderm.104.6.592>
- Gupta S., Shroff S., Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int. J. Dermatol*. 1999; 38(4): 306–309. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00702.x>
- Angeletti F., Kaufmann R. Suction blister epidermal graft (SBEG) - an easy way to apply this method. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019; 17(4): 468–471. <https://doi.org/10.1111/ddg.13801>
- Kim T., Roh H.J., Kim J.Y., et al. Rapid formation of suction blister through intradermal injection of local anesthetics in epidermal graft for vitiligo. *Dermatol Surg*. 2010; 36(10): 1642–1643. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01700.x>
- Ashique K.T., Kaliyadan F. A reference (all-in-one) image demonstrating the outcome of suction blister formation in vitiligo surgery. *Dermatol Surg*. 2014; 40(12): 1427–1428. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000196>
- Koga M. Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1988; 124(11): 1656–1658.
- 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. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_111_15
- Gou D., Currimbhoy S., Pandya A.G. Suction blister grafting for vitiligo: efficacy and clinical predictive factors. *Dermatol Surg*. 2015; 41(5): 633–639. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000341>

18. Mutalik S., Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience. *Dermatol Surg.* 2000; 26(3): 248–54. <http://doi.org/10.1097/00042728-200110000-00006>
19. Behl P.N., Bhatia R.K. Treatment of vitiligo with autologous thin Thiersch's grafts. *Int J Dermatol.* 1973; 12(5): 329–331. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1973.tb00068.x>
20. Malakar S, Malakar R.S. Surgical pearl: composite film and graft unit for the recipient area dressing after split-thickness skin grafting in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(5): 856–858. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.111334>
21. Sameem F., Sultan S.J., Ahmad Q.M. Split thickness skin grafting in patients with stable vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011; 4(1): 38–40. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.79189>
22. Agrawal K., Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. *Dermatol Surg.* 1995; 21(4): 295–300. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00176.x>
23. Sharkia M., Michaud S., Berthier M.T., et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2013; 163(3): 800–805. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.058>
24. Krishnan A., Kar S. Smashed skin grafting or smash grafting - a novel method of vitiligo surgery. *Int J Dermatol.* 2012; 51(10): 1242–1247. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05513.x>
25. McGovern T.W., Bologna J., Leffell D.J. Flip-top pigment transplantation: a novel transplantation procedure for the treatment of depigmentation. *Arch Dermatol.* 1999; 135(11): 1305–1307. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.11.1305>
26. Falabella R. Repigmentation of segmental vitiligo by autologous minigrafting. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9(4): 514–521. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)70162-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)70162-3)
27. 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. *Br J Dermatol.* 2009; 161(5): 1105–1111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10234.x>
28. 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(2): 133–139. <https://doi.org/10.1159/000018089>
29. Ding X., Zhao M., Li M., Du J. A self-controlled comparative study of mini punch graft versus suction blister epidermal graft in the treatment of stable vitiligo. *J Dermatolog Treat.* 2021; 32(6): 585–589. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1687827>
30. Na G.Y., Seo S.K., Choi S.K. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(4): 580–584. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70121-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70121-5)
31. 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(2 Pt 1): 191–194. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70024-a](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70024-a)
32. Olsson M.J., Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Br J Dermatol.* 1998; 138(4): 644–648. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02177.x>
33. 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(10): 873–876. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.01045.x>
34. Kumar R., Parsad D., Singh C., Yadav S. Four compartment method: a simplified and cost-effective method of noncultured epidermal cell suspension for the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2014; 170(3): 581–585. <https://doi.org/10.1111/bjd.12725>
35. Mulekar S.V. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; 42(2): 132–136. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01628.x>
36. Hong W.S., Hu D.N., Qian G.P., et al. Treatment of vitiligo in children and adolescents by autologous cultured pure melanocytes transplantation with comparison of efficacy to results in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(5): 538–543. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03824.x>
37. Zhang D.M., Hong W.S., Fu L.F., et al. A randomized controlled study of the effects of different modalities of narrow-band ultraviolet B therapy on the outcome of cultured autologous melanocytes transplantation in treating vitiligo. *Dermatol Surg.* 2014; 40(4): 420–426. <https://doi.org/10.1111/dsu.12444>
38. Verma R., Grewal R.S., Chatterjee M., et al. A comparative study of efficacy of cultured versus non cultured melanocyte transfer in the management of stable vitiligo. *Med J Armed Forces India.* 2014; 70(1): 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2013.09.004>
39. Plott R.T., Brysk M.M., Newton R.C., et al. A surgical treatment for vitiligo: autologous cultured-epithelial grafts. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989; 15(11): 1161–1166. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03229.x>
40. 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(10): 1303–1310. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.10.1303>
41. Cui J., Shen L.Y., Wang G.C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97(3): 410–416. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12480997>
42. Vanscheidt W., Hunziker T. Repigmentation by outer-root-sheath-derived melanocytes: proof of concept in vitiligo and leucoderma. *Dermatology.* 2009; 218(4): 342–343. <https://doi.org/10.1159/000197467>
43. Kumar A., Gupta S., Mohanty S., et al. Stem Cell Niche is Partially Lost during Follicular Plucking: A Preliminary Pilot Study. *Int J Trichology.* 2013; 5(2): 97–100. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.122973>
44. Mulekar S.V., Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (Suppl 3): 57–66. <https://doi.org/10.1111/bjd.12532>
45. Mohanty S., Kumar A., Dhawan J., et al. Noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011; 164(6): 1241–1246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133>
46. Shi H.X., Zhang R.Z., Xu B., et al. Experimental study and clinical observations of autologous hair follicle cell transplants to treat stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020; 86(2): 124–133. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_261_18
47. Vashisht K.R., Arava S.K., Tembhe M.K., et al. A randomized pilot study to compare hair follicle cell suspensions prepared using trypsin alone versus trypsin in combination with collagenase type I for transplantation in vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45(2): 172–179. <https://doi.org/10.1111/ced.14061>
48. Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Мунинова С.Р. Оценка эффективности хирургического лечения витилиго методами меланоцитарной трансплантации на основе изучения экспрессии белка Wnt1. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19(4): 583–587. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041583> [Sabirov U.Yu., Azimova F.V., Toirov B.A., Muminova S.R. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of vitiligo by melanocytic transplantation methods based on the study of Wnt1 protein expression. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020; 19(4): 583–587. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041583> (In Russ.).]
49. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Клеточная дерматобиология — эффективный инструмент терапии витилиго. *Лечебное дело.* 2011; 1: 76–79. [Usovetskiy I.A., Sharova N.M., Korotkiy N.G. Cell Dermatology — an Effective Instrument of Vitiligo Treatment. 2011; 1: 76–79 (In Russ.).]
50. Ikeda Y., Wada A., Hasegawa T., et al. Melanocyte progenitor cells reside in human subcutaneous adipose tissue. *PLoS One.* 2021; 16(8): e0256622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256622>