И.А. Усовецкий, О.Д. Куликова, Н.Г. Короткий

Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

Трансплантация аутологичных меланоцитов при витилиго у детей

Витилиго – распространенный вариант гипомеланозов, его генез до конца не изучен. В качестве терапии используют трансплантацию аутологичных меланоцитов, полученных из донорских участков собственной кожи. Трансплантация аутологичных меланоцитов в депигментированные участки кожи проведена 14 пациентам в возрасте 9–16 лет с давностью заболевания от 3 до 9 лет; длительность наблюдения за пациентами – 6–12 мес. Технология выращивания культуры меланоцитов позволяла получить как эпидермальные меланоциты, так и меланоциты волосяных фолликулов. Забор кожных фрагментов и пересадку культивированных аутологичных клеток кожи все дети переносили хорошо: через 12 нед у 9 из них была отмечена нормализация кожи; репигментация кожи в очагах на 75–80% площади – у троих; на 50% площади – у одного, менее 50% – у одного ребенка. Наиболее быстрая и обширная репигментация пораженной кожи была отмечена у пациентов со II и III фототипами кожи. Достигнутый результат сохранялся в течение всего периода наблюдения (6–12 мес).

Ключевые слова: *аутологичные меланоциты, трансплантация, витилиго, дети.*

Контактная информация: *Короткий Николай Гаврилович; e-mail: kng40@mail.ru*

© Коллектив авторов, 2010

Витилиго – один из самых распространенных вариантов гипомеланозов, который занимает особое место среди всех дисхромий кожи у детей [1, 2]. Несмотря на интенсивные научные исследования, особенно в последние десятилетия, четкого представления об этиологии и патогенетических механизмах развития этой болезни до сих пор нет. Существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить патогенез витилиго. Одна из них – нейрогенная, согласно которой гибель меланоцитов связана с наруше-

I.A. USOVETSKY, O.D. KULIKOVA, N.G. KOROTKY

Autologous melanocyte transplantation in vitiligo affected children

Vitiligo is one of the most common variants of hypomelanosis the pathogenesis of which is not yet fully understood. Transfer of autologous melanocytes obtained from a donor site onto one's own skin is used as therapy for this condition. Autologous melanocytes were grafted into depigmented areas of the skin to 14 patients (five girls and seven boys) aged 9-16 years(median age - 14 years); disease duration - 3 to 9 years; the patients were under medical observation for 6-12 months. The technology used for cultivation of melanocytes enabled both the epidermal and hair follicle melanocytes to be obtained. The children responded well to taking of skin fragments and transplantation of cultured autologous cells. In nine children the skin returned back to normal colour within 12 weeks; three subjects showed 75-80% repigmentation in foci, one child achieved repigmentation of 50% of the affected area, less than 50% repigmentation was observed in only one child. Rapid and widespread repigmentation of affected skin was noted in patients with photo-skin types II and III. The results obtained remained unchanged throughout the follow-up period (6-12 months).

Key words: *autologous melanocytes, transplantation, vitiligo, children.*

нием функционального состояния симпатического отдела вегетативной нервной системы. Другая – иммунологическая: ее сторонники считают, что гибель меланоцитов – результат аутоиммунных эффекторных механизмов или следствие воздействия токсических продуктов, появляющихся при иммунной патологии и обуславливающих апоптоз [3]. Сторонники нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза предполагают, что гибель пигментных клеток связана с усилением свободнорадикального окисления [4].

Такое разнообразие гипотез не позволяет выработать единый подход и эффективные протоколы лечения. Поэтому лечение витилиго всегда представляло и продолжает представлять большие проблемы, а эффективность его остается низкой [2]. Существующие методы лечения направлены на устранение косметического дефекта за счет замедления прогрессирования заболевания и восстановления пигментации обесцвеченных участков кожи. В последнее время активно внедряется в практику эксимерный лазер, клиническую эффективность которого разные авторы оценивает по-разному. При этом все отмечают осложнения и побочные эффекты в виде стойкой эритемы и гиперпигментации в краевой зоне очага депигментации.

В последние несколько лет возобновились работы по трансплантологии в виде аутотрансплантантов как кожи, так и аутологичных меланоцитов [5–9]. Эти работы стали особо привлекательными из-за стремительного развития клеточных технологий, позволивших культивировать полученные из донорских участков собственные меланоциты и проводить их трансплантицию в очаги депигментации. Преимущество подхода, включающего стадию культивирования, состоит в том, что экспансия клеток *in vitro* позволяет значительно, в несколько десятков раз, увеличить количество меланоцитов, а значит, в несколько раз уменьшить площадь кожного лоскута, используемого для приготовления трансплантата.

Цель исследования: клиническая разработка технологии получения аутологичных меланоцитов и пересадки их в депигментированные участки кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 14 детей (5 девочек, 7 мальчиков) с различными формами витилиго в возрасте 9–16 лет (медиана 14 лет). Давность заболевания варьировала от 3 до 9 лет.

У наших пациентов были отмечены следующие тригерные факторы: острые эмоциональные переживания, заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие заболевания у родственников (9 детей имели близких родственников с различными формами витилиго).

Распределение больных по фототипам кожи проводилось по Фицпатрику. Наиболее часто среди наших пациентов встречался III фототип кожи – у 11 детей; II фототип – у 2 детей в возрасте 9 и 13 лет; I фототип – у одного ребенка 12 лет. Все дети ранее получали различные виды лечения без существенного эффекта; всем им проводили трансплантацию собственных меланоцитов. Забор фрагментов кожи вели в асептических условиях после обезболивания 1%-ным раствором Лидокаина и обработки 70%-ным этиловым спиртом. Фрагменты кожи диаметром 3–5 мм забирали с помощью перфораторов из области ягодиц после предварительного облучения ультрафиолетовым светом (4–6 сеансов до появления выраженной гиперпигментации). На места забора кож-

Фото. *Результаты аутологичной трансплантации меланоцитов: а, б – до лечения; в – через 4 недели после лечения*

ных фрагментов накладывали гемостатическую давящую повязку. Полученный материал помещали в специальную среду, содержащую ферменты, антибиотики, антимикотики, и доставляли в лабораторию клеточных технологий РГМУ им. Н.И. Пирогова, где выращивали аутологичные меланоциты по описанной ранее технологии [10]. Методом культивирования из каждого биоптата кожи получали 10–50 млн клеток, жизнеспособность которых составляла не менее 96%. Культивированные аутологичные меланоциты вводили в очаги депигментации, используя папульную технику, внутридермально по всей площади депигментированных участков на расстоянии папул 5 мм друг от друга. Введение проводилось трижды – один раз в 5–7 дней. В течение 12 недель наблюдали за развитием реакции на введение культивированных аутологичных меланоцитов. Эффективность терапии оценивали по срокам появления пигментации, площади замещения депигментированных участков. Длительность последующего наблюдения за пациентами составила 6–12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Используемая технология выращивания культуры аутологичных меланоцитов позволяла получить как эпидермальные меланоциты, так и меланоциты волосяных фолликулов – это резервный пул меланоцитов, способных к активной пролиферации и дифференцировке как спонтанно, так и под влиянием внешних стимулов. Забор кожных фрагментов и пересадку культивированных аутологичных клеток кожи дети переносили хорошо. Каких-либо нежелательных явлений отмечено не было. Первые единичные репигментированные участки появлялись у большинства пациентов (у 9 из 12) на 7–9-й день; у двоих детей – на 14–16-й; у одного ребенка – через 4 недели (в течение этого периода у него отмечали выраженную реакцию на введение клеточной суспензии в виде ограниченной эритемы и отека). Последующее наблюдение показало более интенсивное восстановление обычной окраски кожи в патологических очагах. Параллельно перифолликулярной репигментации происходило сглаживание границ между нормальной и депигментированной кожей, разрушение гиперпигментированного венчика (*фото*).

Через 12 нед полное восстановление нормального цвета кожи было отмечено у 9 больных; репигментация в очагах на 75–80% площади – у троих; на 50% площади – у одного ребенка. Причем наиболее быстрая и обширная репигментация пораженной кожи была отмечена у пациентов со II и III фототипами кожи; медленно и до 50% площади – у одного пациента с I фототипом кожи. Наиболее вероятно, что у людей с I фототипом кожи содержится существенно меньшее количество меланоцитов либо они имеют меньшую синтетическую активность. Результаты аутологичной трансплантации меланоцитов наглядно представлены на *фото*.

Необходимо отметить, что достигнутый результат имел стойкий характер. Репигментация очагов поражения сохранялась в течение всего периода последующего наблюдения (6–12 мес).

ВЫВОДЫ

Использование культивированных аутологичных меланоцитов при лечении различных форм витилиго у детей представляется весьма перспективным методом лечения, позволяющим с минимальным количеством нежелательных явлений добиться выраженного стойкого эффекта.

Литература

1. *Романенко Г.Ф., Шахнес И.Е., Барченя В.П., Суточник А.А.* Комплексное лечение витилиго (меланином, витаминами, микроэлементами, гомеопатическими средствами) у детей и взрослых // Российский журнал кожных и венерических болезней, 1998, №4, с. 42–44.
2. *Кошевенко Ю.Н.* Витилиго // Дерма, 2002, №2, с. 4–9.
3. *Caps C.B., She J.X., McCormack W.T.* Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. Genes Immun 2003; 4: 492–9.
4. *Барабой В.А.* Структура, биосинтез меланоцитов, их биологическая роль, перспективы применения // Успехи современной биологии, 2000, т. 117, с. 86–92.
5. *Falabella R., Escobar C., Borrero I.* Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes. J Am Acad Dermatol 1992; 26 (2 Pt): 230–6.
6. *Baltaci V., Kilic A.* A new application for reconstruction of areola with transplantation of cultured autologous melanocytes. Plast Reconstr Surg 1997; 101: 1056–9.
7. *Mulekar S.V.* Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. Int J Dermatol 2003; 42 (2): 132–6.
8. Gupta S., Goel A., Kanwar A.J., Kumar B. J Dermatol 2006; 45 (6): 747–50.
9. Van Geel N., Ongenae K., De Mil M., Haeghen Y.V., Vervaet C., Naevaert J M Arch Dermatol 2004; 140 (10): 1273–4.
10. *Усовецкий И.А., Бурунова В.В., Ковтун Н.Е., Суздальцева Ю.Г., Красильникова Ю.Б., Короткий Н.Г., Ярыгин К.Н.* Получение смешанных культур кератиноцитов и меланоцитов из биоптатов пигментированных участков кожи пациентов с витилиго//Бюлл. эксперимент. биол. и мед., 2009, т. 148, с. 118–120.