

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЙ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

EXISTING METHODS OF TREATMENT OF HYPERPIGMENTATION AND THEIR EFFECTIVENESS

A. Kuradovets

Summary. pigment disorders of the skin represent a significant medical and social problem. If used for therapy tools used aggressive, much has changed in the therapeutic methods and the range of drugs used in the treatment of hypermelanosis. Melanin synthesis is a complex process of biochemical interactions that occur in the skin, endogenous and exogenous exposure can cause temporary or permanent violations of the process. In the article therapeutic drugs used in modern dermatology and cosmetology. The article focuses on the necessity of taking into account the individual patient and to identify the causes of violations of synthesis and distribution of pigment. Reviewed the latest biotech ingredients used in the treatment of this disease

Keywords: hyperpigmentation, etiology, pathogenesis, melanin, treatment, lentigines, etc.

Курадовец Александр Аркадьевич

Врач-дерматовенеролог, соискатель, УО Белорусский
государственный медицинский университет
m-w07@mail.ru

Аннотация. Дисхромии кожи представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему. Если раньше для проведения терапии использовались средства агрессивного воздействия, то со временем значительно видоизменились терапевтические методы и спектр препаратов, применяемых в лечении гипермеланозов. Синтез меланина — это сложный процесс биохимического взаимодействия, происходящего в коже, эндогенные и экзогенные воздействия могут привести к временным или постоянным нарушениям данного процесса. В статье систематизированы терапевтические препараты, используемые в современной дерматологии и косметологии. Акцентируется внимание на необходимости учета индивидуальных особенностей пациента и выявлению причин нарушений синтеза и распределения пигмента. Проводится обзор новейших биотехнологических ингредиентов используемых в лечении данной патологии

Ключевые слова: гиперпигментация, этиология, патогенез, меланин, терапия, лентиго и т.д.

Дисхромии кожи представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему ввиду их большой распространенности. Рассматриваемая проблема не несет опасности для здоровья человека, но существенно нарушает качество жизни. Особое социальное значение имеют гипермеланозы открытых участков кожи. Так например, заболеваемость мелазмом варьируется от 1.5% до 33.3% в зависимости от популяции. В современных условиях пациенты все чаще обращаются за помощью, требуя решения данной проблемы.

Природа данного явления провоцируется множеством медицинским факторов: прием лекарственных препаратов, дисгормональные нарушения, механическая, химическая травматизация кожи, биологическое старение, избыточная инсоляция. Различная этиология и патогенез обуславливают применение различных методов терапии.

Биосинтез меланина — чрезвычайно сложный процесс, в котором ключевую роль играет фермент тирозиназа и аминокислоты тирозин или гидрокси-фенилаланин.[1, С. 43] Меланин является определяющим фактором, формирующим цветовые особенности кожного покрова. Последствия проблем с меланином достаточно наглядны у лиц страдающих альбинизмом или витилиго. Важно отметить, что кожа обычно имеет смешанную пигментацию, но меланин является основ-

ным пигментным веществом, определяющим ее цвет. В незначительной степени пигментация может быть обусловлена наличием окисленного и восстановленного гемоглобина или каротина [2, С. 403]. Определяя методики терапии должны брать за основы причинные факторы развития заболевания. В таблице 1 приведены основные оценочные характеристики, позволяющие определить уровень пигментационных нарушений.

Также используется международная шкала оценки тяжести течения мелазмы Melasma Area Severity Index (MASI), которая учитывает площадь поражения, интенсивность и равномерность гиперпигментации выраженная цифровыми значениями. [5]

Площадь поражения

- 0 — не вовлечено в процесс;
- 1 — <10% вовлечено;
- 2–10–29% вовлечено;
- 3–30–49% вовлечено;
- 4–50–69% вовлечено;
- 5–70–89% вовлечено;
- 6–90–100% вовлечено.

Интенсивность

- 0 — нормальный цвет кожи без признаков гиперпигментации;

Таблица 1. Оценка гиперпигментации

Степень гиперпигментации	Площадь поражения	Тон цвета	Оценка (баллы)
		Светлый	1
Легкая	От 10% до 25%	Умеренный	2
		Темный	3
		Светлый	4
Средняя	От 35% до 50%	Умеренный	5
		Темный	6
		Светлый	7
Сильная	От 60% до 95%	Умеренный	8
		Темный	9

- 1 — едва заметная гиперпигментация;
 2 — слабая гиперпигментация;
 3 — умеренная гиперпигментация;
 4 — сильная гиперпигментация.

Равномерность

0 — normal skin color without evidence of hyperpigmentation;

- 1 — точечное поражение;
 2 — маленькие очаги поражения <1.5 см диаметр;
 3 — площадь поражения >2 см диаметр;
 4 — полное поражение всей кожи без чистых участков.

Вычисление по шкале MASI представляет собой сумму коэффициентов интенсивности D (darkness) и равномерности H (homogeneity) умноженную на процент распространенности мелазмы для каждой области лица.

Общий индекс MASI: Лоб0.3 (D+H)A + правая малярная область 0.3 (D+H)A + левая малярная область 0.3 (D+H)A + подбородок 0.1 (D+H)A.

Индекс MASI необходим для оценки первоначального статуса пациентов и объективизации результатов проводимой терапии.

Для решения проблемы гиперпигментации подавляющее большинство косметологов рекомендует своим пациентам применение наружных отбеливающих средств, как в качестве самостоятельной методики, так и в дополнение к соответствующим процедурам (аппаратным, пилингам с отбеливающим действием). Назначая терапию, в первую очередь анализируется состав препарата, процентное содержание активных веществ, постарается оценить эффективность и безопасность его применения.

Устаревшие классические руководства по дерматологии описывали ряд отшелушивающих методик с использованием таких средств, как 2% белая ртутная мазь,

фенол и 20% салициловый спирт. Возможно, врачи и добивались желаемых результатов отбеливания, но опасность этих средств не оправдывает необходимости их применения. В частности, ртуть обладает мощным токсическим влиянием на почки.

Классическим ингредиентом, используемым для отбеливания нежелательной пигментации, являлся гидрохинон. Данное средство определяется, как наиболее безопасное и эффективное для борьбы с гиперпигментациями, включая лентиго, мелазму, веснушки и др. Действие гидрохинона основано на подавлении синтеза меланина за счет блокады окисления тирозина в активных меланоцитах. Однако он также выполняет функцию ингибитора метаболизма, подавляя синтез ДНК и РНК. Это означает, что гидрохинон оказывает цитотоксический эффект не только на меланоциты, но и на все клетки кожи. Еще одно побочное действие — экзогенный орхоз, заболевание, характеризующееся появлением прогрессирующей гиперпигментации и деструкции коллагеновых и эластиновых волокон в местах применения гидрохинона. В косметологии обычно используют концентрацию гидрохинона до 2%, при концентрации выше 5% цитотоксический эффект развивается довольно быстро.

Гидрохинон (ГХ), применяется уже более 50 лет. Доказана клиническая эффективность применения 4% ГХ в лечении мелазмы и других нарушений пигментации как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Гидрохинон ингибирует тирозиназу, связывая медь в активном центре фермента. Однако, как показали клинические наблюдения, при длительном или постоянном его применении возникает обратный эффект — «рикошетная» пигментация, возможно также развитие орхоза.

Исследователи полагают, что в ответ на длительное воздействие ГХ на меланоциты неизбежно возникает резистентность к нему, а это ведет к повышенной выработке меланина. Меланоциты — это эпидермальные

дендритные клетки, содержащие тирозиназу и вырабатывающие меланин. Меланоциты располагаются между базальными кератиноцитами и каждая десятая базальная клетка относится к меланоцитам. Основная функция меланоцитов кожи, заключается в передаче синтезированного в меланосомах меланина к прилегающим кератиноцитам. Каждый меланоцит соединяется с более чем тридцатью кератиноцитами, формируя эпидермальную меланиновую единицу [2].

Еще в 2010 году управление по надзору за продуктами и лекарствами США (FDA) заявило о своих намерениях запретить свободную продажу средств на основе гидрохинона и ограничить его использование препаратами, изготавливаемыми по рецепту. Многие производители стали выпускать альтернативные средства отбеливания кожи, схожие по эффекту с гидрохиноном. Стали популярны такие ингредиенты, как альфа-арбутин, койевая и азелаиновая кислоты, экстракт солодки. При комбинации этих ингредиентов возможно достижение более выраженного отбеливающего эффекта, чем при применении гидрохинона, но без сопутствующих побочных эффектов.[3]

Рассмотрим особенности перечисленных методов терапии. Азелаиновая кислота выделена из пшеницы. Этот ингредиент является блокатором тирозиназы и по эффективности сопоставим с 2%-ным гидрохиноном. Часто применяется для лечения акне и себорейного дерматита в силу своих бактериостатических свойств.

Помимо отбеливающего эффекта, азелаиновая кислота обеспечивает и ряд других, что дает ей определенные преимущества:

- ◆ отшелушивающее действие хорошо дополняет антитирозиназную активность этого компонента, способствует устранению комедонов;
- ◆ возможность длительного применения, так как азелаиновая кислота не вызывает резистентности;
- ◆ противовоспалительные свойства. Однако при регулярном использовании азелаиновая кислота часто является причиной появления дерматита; кроме того, вызывает у пациента покалывание и жжение в местах применения.

В косметических средствах азелаиновая кислота используется в концентрации до 20%, часто в комбинации с гликолевой кислотой.

Койевая кислота — ингредиент, выделенный более 20 лет назад японскими учеными и до сих пор занимающий одну из лидирующих позиций в списке депигментирующих веществ. Койевая кислота — продукт метаболизма плесневых грибов, является ингибитором

тирозины. Кроме того, она обладает отшелушивающим действием, связывает ионы двухвалентного железа и нейтрализует свободные радикалы. Применяется кое в концентрациях от 1 до 4%. По эффективности койевая кислота сравнима с гидрохиноном, стоит рассматривать лишь вопрос о ее безопасности. [4, С. 85]

По данным Научного комитета по потребительским товарам (Европейский контрольно-надзорный орган), проводившим обширные исследования продуктов с содержанием койевой кислоты, данное вещество при наружном применении не обладает канцерогенным действием.

Возможно развитие побочных эффектов: аллергических реакций и контактного дерматита. Следует помнить о нестабильности койевой кислоты: она разрушается на свету, поэтому препараты, содержащие этот ингредиент, применяются на ночь. Используется также и ее более стабильный аналог — дипальмитат койевой кислоты.

Арбутин является гликозилированной формой гидрохинона и в значительном количестве содержится в чернике, листьях толокнянки, клюкве и некоторых других растений. Это вещество не гидролизуется на коже до гидрохинона (так как необходимые для этого ферменты в коже отсутствуют) и не оказывает токсического воздействия на меланоциты и другие клетки.

Арбутин защищает кожу от пагубного воздействия свободных радикалов, блокирует синтез меланина за счет ингибирования активности тирозиназы. Отбеливающие препараты с содержанием арбутина вероятно популярны, так как дополнительно проявляют антибактериальную активность и обеспечивают противовоспалительный эффект. Арбутин применяется для отбеливания в концентрациях до 3%. Данных о его побочных эффектах нет.

Глабридин содержится в корне солодки (лакрицы). Глабридин ингибирует тирозиназу без цитотоксического действия. Обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект за счет подавления продукции свободных радикалов и активности циклооксигеназы, что предотвращает УФВ-индуцированную пигментацию. Для оказания отбеливающего действия применяется в невысоких концентрациях — до 1%. К сожалению, на данный момент отсутствуют исследования, посвященные сравнению глабридина с другими депигментирующими веществами, а также данные о побочных эффектах.

Витамин С (Аскорбиновая кислота) окисляет меланин и ингибирует тирозиназу. Ограничение применения витамина С для отбеливания объясняется его невысокой

активностью, а главное, нестабильностью в водных растворах. Однако недавно появились стабильные производные, которые превращаются в коже в аскорбиновую кислоту под действием ферментов. К таким препаратам относится тетрагексилдецил аскорбат (BV-OSC) — стабильная, жирорастворимая форма витамина С.

Тесты *in vitro* показали, что его применение в концентрации 0,1–0,2% снижает меланогенез на 80%. При этом этот ингредиент имеет антиоксидантные свойства (препятствует окислению липидов), стимулирует синтез коллагена. Таким образом, витамин С можно считать идеальным компонентом средств, направленных на отбеливание и омоложение кожи.

Ретиноиды — отбеливающие косметические средства, которые выступают в качестве производного витамина А. Чаще всех применяется третиноин (трансретиноевая кислота) в концентрациях 0,05–0,1%. Действие ретиноидов основано на нарушении процесса передачи меланосом кератиноцитам, ингибировании тирозиназы и ускорении обновления эпидермиса.

Недостатком препаратов с содержанием ретиноидов является ряд противопоказаний и побочных действий: производные витамина А противопоказаны беременным и кормящим женщинам, при регулярном применении вызывают аллергические реакции, эритему и обильное шелушение кожи. В последнее время, появились новые перспективные соединения на основе ретиноидов. Новый ретиноид гибрида ретинил ретиноат, созданный в результате реакции ретинола и ретинойвой кислоты, обладает ярко выраженными терапевтическими свойствами ретиноидов и, вместе с тем, гораздо меньшими побочными эффектами.

Существует широкий спектр депигментирующих ингредиентов нового поколения. Современные отбеливающие средства представляют собой композицию различных отбеливающих ингредиентов, усиливающих действие друг друга. Часто для усиления видимого эффекта в такие препараты вводят АНА, ускоряющие отшелушивание рогового слоя и обновление эпидермиса, что также способствует лучшему проникновению через кожу депигментирующих компонентов. Однако, несмотря на все усилия, мы часто сталкиваемся либо с неэффективностью препаратов, либо с негативными эффектами токсичных компонентов.

Совсем недавно на косметологическом рынке появились новые разработки — вещества, позволяющие без побочных явлений добиться желаемого отбеливающего эффекта. Эти активные ингредиенты применяются также и в сочетании с классическими компонентами, что позволяет использовать последние в меньших концен-

трациях и тем самым свести к минимуму их возможные негативные последствия.

Эмблика — новейший активный ингредиент отбеливающих косметических средств, получаемый путем экстракции из плодов эмблики лекарственной (*Phyllanthus emblica*). Эмблика занимает важное место в аюрведической медицине, однако в западном мире это растение пока мало известно. Экстракт эмблики обладает мощными антиоксидантными и отбеливающими свойствами за счет входящих в его состав низкомолекулярных гидролизированных танинов (эмбликанин А и эмбликанин В).

Эти вещества являются натуральными полифенолами и антиоксидантами, захватывающими свободные формы кислорода. Важно, что эмбликанины являются хелаторами железа и меди, чем и обусловлен их отбеливающий эффект. Клинически доказано, что экстракт эмблики увлажняет кожу, увеличивает продукцию липидов, обладает противовоспалительным действием, стимулирует синтез гликозаминогликанов и ингибирует коллагеназу, что делает этот компонент незаменимым в средствах, предназначенных для отбеливания и омоложения кожи. Стоит отметить, что экстракт эмблики не обладает токсическими свойствами и является высоко стабильным веществом.

В отдельную группу депигментирующих средств можно выделить биомиметические пептиды, которые селективно связываются со специфическими рецепторами клеточных мембран меланоцитов.

Меланостатин-5 (аква-декстран-нонапептид 1) — это отбеливающий кожу олиго-пептид, являющийся антагонистом альфа-мелано-цитостимулирующего гормона (α-MSH) средней доли гипофиза, синтез которого повышается в период беременности и при приеме оральных контрацептивов. α-MSH стимулирует размножение меланоцитов кожи и усиление выработки меланоцитами черного пигмента — Эумеланина.

Меланостатин-5 конкурентно занимает специфический рецептор (MC1-R) меланоцита, что блокирует дальнейшую активацию тирозиназы и синтез меланина.

Таким образом, меланостатин-5 предотвращает развитие гормонозависимой гиперпигментации и отбеливает кожу. По данным производителя пептида, видимый эффект от применения наружных препаратов с содержанием меланостатина-5 отмечается после трех недель ежедневного использования.

Современное депигментирующее средство представляет собой целую композицию отбеливающих ин-

гредентов, помимо которых в его состав вводят вещества с отшелушивающим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Такая сложная формула позволяет нивелировать негативные эффекты токсичных компонентов, снизить риск осложнений, а главное, повысить эффективность препарата и улучшить состояние кожи (выровнять рельеф, разгладить морщины, уменьшить количество высыпаний акне).

Рассматривая особенности терапевтических методов, применяемых при гиперпигментации, нельзя не сказать о лазерном воздействии на пораженные участки кожи. Применение лазера на современном этапе достаточно апробировано. Важно понимать, что существует множество разновидностей лазера, различающихся по степени воздействия. Лазеры классифицируются на 4 класса безопасности. Если первый класс наименее травматичен, то четвертый может стать причиной ожога, даже при использовании рассеянного луча.

Проникающая способность лазерного воздействия зависит от длины волны и индивидуальных особенно-

стей кожи. Следует учитывать толщину кожного покрова, уровень и глубину пигментационного поражения. Одновременное использование нескольких волн различной длины является эффективным методом лазерной коррекции и позволяет эффективно воздействовать на все типы кожи. Следует фокусировать лазерные лучи на нужную глубину, посредством специальных дерматологических линз.

Подводя итоги, следует отметить, что скоро уйдут в прошлое ингредиенты с доказанным цитотоксическим действием (фенол). Основные перспективы связаны с отбеливающими средствами, являющимися комбинацией эффективных, безопасных и усиливающих действие друг друга веществ (азелаиновой, койевой кислот, меланостатина-5) в сочетании с компонентами растительного происхождения (эмбликой, корнем солодки, листьями толокнянки). Все большее значение в терапии приобретают синтезированные биомиметические пептиды работающие на уровне внутриклеточной регуляции, а также, синтетические нефенольные соединения нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А. Фотостарение кожи — профилактика и лечение. Косметика и медицина. 2001.
2. Румянцева Е.Е., Губанова Е. И., Колиева М. Х. Малоинвазивные методики в омоложении периорбитальной зоны. — VIII Международный конгресс по эстетической медицине им.Евгения Лапутина. — 11–15 февраля 2009.
3. Nordlund J.J., Boissy R. E., Hearing V. J. et al. The pigmentary system. 2nd ed. Oxford 2006.
4. Parvez S, Malik KA, AhKang S, Kim H-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. J Appl Microbiol. 2006/
5. Kim JE1, Kim B, Kim H, Kim H, Lee JD, Kim HJ, Choi KY, Lee SH. Retinyl retinoate induces hyaluronan production and less irritation than other retinoids. J Dermatol. 2010 May;37(5):448–54. doi: 10.1111/j.1346–8138.2010.00808.x.

© Курадовец Александр Аркадьевич (m-w07@mail.ru). Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

