

 **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ  
КОСМЕТОЛОГИЯ**

**Эрнан ПИНТО (Hernan PINTO)**

доктор медицины, доктор философии, магистр наук, профессор

**Виктор Г. ГЕВАРА (Victor G. GUEVARA)**

доктор медицины, профессор

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МЕЛАЗМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛИНИИ MELINE®

**П**игментация здоровой кожи ограничена эпидермисом. Единственная клетка, способная синтезировать меланин, – меланоцит. Меланоциты расположены в базальном слое эпидермиса, составляют до 5% его клеток и имеют нейтральное происхождение. Меланоциты синтезируют меланин, который транспортируется в кератиноциты. Последние создают микроокружение, необходимое для выживания, пролиферации, дифференцировки и миграции меланоцитов, вырабатывая различные лиганды, которые взаимодействуют с рецепторами меланоцитов. Посредством дендритных отростков каждый меланоцит контактирует примерно с 36 кератиноцитами. Эта функциональная группа получила название *эпидермальной меланиновой единицы (ЭМЕ)*.

Мелазма или хлоазма – гиперпигментация, возникающая на участках кожи, подверженных инсоляции. Гистопатологические исследования показывают увеличение количества меланоцитов в базальном слое, количества дендритных отростков и транспорта пигмента в кератиноциты. Кроме того, выявлено повышение метаболизма меланоцитов (увеличение количества и размера митохондрий, аппарата Гольджи, гранулярного эндоплазматического ретикулума и рибосом) [3, 4].

Клинически данная гиперпигментация проявляется темными пятнами неправильной формы, с окраской различной интенсивности, расположенными на лбу, висках, верхней губе и щеках. Чаще встречается у женщин, особенно испанского [5] и азиатского происхождения, проживающих в регионах с высокой солнечной радиацией.

## ЦЕЛЬ

Цель клинического исследования – оценить эффективность и безопасность наружных препаратов линии **MELINE®**, содержащих депигментирующие активные ингредиенты, в сочетании с дополнительным использованием полукклюзионной маски-пилинга при мелазме.

## ПАЦИЕНТЫ

В исследование были включены 22 пациента. У 14 пациентов испанского происхождения частота мелазмы составила 1%.

## КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

• Системные патологии (аутоиммунные заболевания).

• Постоянный прием лекарственных препаратов или постоянное лечение.

• Беременность/лактация.

• Возраст менее 18 лет.

• Противопоказания в отношении исследуемого средства (например, аллергия).

• Противопоказания к проведению процедуры:

– активная инфекция (в частности *Herpes simplex*);

– наличие дерматологических проблем в обрабатываемой области (например, пурпура);

– недавняя инсоляция;

– фоточувствительность;

– социальные обязательства.

• Индекс MASI (оценка площади поражения и выраженности пигментации с итого-

вым индексом от 0 до 24) меньше 16 или больше 31.

• Интенсивное потребление каротина.

## КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

• Отсутствие критериев исключения.

• Готовность и согласие не проводить никаких других эстетических процедур за 30 дней до начала исследования и до конца периода наблюдения.

• Готовность и согласие не изменять рацион питания.

• Подписание информированного добровольного согласия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали два средства для наружного домашнего применения: крем **MELINE® CAUCASIAN SKIN DAY** наносили утром только на участки гиперпигментации, крем **MELINE® CAUCASIAN SKIN NIGHT** – вечером на кожу всего лица.

MELINE® CAUCASIAN SKIN DAY содержит ингредиенты, которые регулируют активность меланоцитов, блокируя синтез меланина за счет сочетанного действия койевой, фитиновой и транексамовой кислот. Они ингибируют тирозиназу, а также нейтрализуют свободные радикалы, снижая тем самым стимул к синтезу пигмента. Кроме того, средство содержит лактобионовую кислоту, которая способствует поддержанию увлажненности кожи и улучшает ее барьерную функцию.

MELINE® CAUCASIAN SKIN NIGHT усиливает эффективность коррекции, подавляет синтез, сокращая отложения меланина

## ИЗМЕРЕНИЯ

Индекс распространенности и тяжести мелазмы (MASI) был предложен Kimbrough-Green в 1994 году, чтобы стандартизировать субъективную оценку мелазмы [6]. Для расчета индекса лицо делят на четыре участка: лоб (f), правую скуловую область (rm), левую скуловую область (lm) и подбородок (c).

Площадь мелазмы (в процентах) (A), шкала от 0 до 6.

Темнота мелазмы (D), шкала от 0 до 4.

Однородность мелазмы (H), шкала от 0 до 4.

Участки мелазмы и индекс MASI		
Лоб	F	30%
Правая скуловая область	RM	30%
Левая скуловая область	LM	30%
Подбородок	C	10%

### Расчет индекса MASI

Индекс MASI  $0,3 \times (DF + HF) \times AF$   
 $+ 0,3 \times (DMR + HMR) \times AMR$   
 $+ 0,3 \times (DML + HML) \times AML$   
 $+ 0,1 \times (DC + HC) \times AC$

A:	D и H:
0: отсутствие	0: отсутствие
1: <10%	1: слабо
2: 10–29%	2: умеренно
3: 30–49%	3: выраженно
4: 50–69%	4: интенсивно
5: 70–89%	
6: 90–100%	Диапазон: 0–48

Темнота мелазмы (D), шкала от 0 до 4	Отсутствие	Слабая	Умеренная	Выраженная	Интенсивная		
Однородность мелазмы (H), шкала от 0 до 4	Отсутствие	Пятна	Участки менее 2 см	Участки более 2 см	Неоднородная		
Площадь мелазмы	Отсутствие	Менее 10%	11–29%	30–49%	50–69%	70–89%	90–100%

Степень тяжести	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Итоговый показатель	≤ 15	16–31	≥ 32

и оказывая контролируемое отшелушивающее действие, благодаря которому ускоряется регенерация эпидермиса и сокращается количество аномальных кератиноцитов. В результате выравнивается тон кожи обрабатываемого участка.

### Техника нанесения полукклюзионной маски-пилинга

Сначала следует нанести предпилинговый раствор MELINE® 00 PREP, содержащий лактобионовую (10%), молочную (10%) и феруловую (10%) кислоты. Благодаря отшелушивающему действию раствор облегчает проникновение активных ингредиентов маски в кожу. Затем наносится маска-пилинг MELINE® CAUCASIAN SKIN, содержащая азелаиновую кислоту (15%), транексамовую кислоту (5%), арбутин (5%), койевую кислоту (5%), лактобионовую кислоту (5%), ретиналь (1%), а также резорцин (0,5%).

## ПРОЦЕДУРА

### ЭТАП 1. Демакияж, очищение и предпилинговая подготовка

- Тщательно очистите и обезжирьте кожу, удалите макияж и себум, которые могут повлиять на результат пилинга.
  - Высушите кожу.
  - Перенесите содержимое ампулы MELINE® 00 PREP в соответствующую емкость и кисточкой равномерно распределите по коже всего лица.
    - Оставьте на 3 минуты.

### ЭТАП 2. Нанесение маски для контролируемой химической дермabrasии

- Кисточкой равномерно нанесите слой маски-пилинга MELINE® CAUCASIAN SKIN средней толщины.
  - Подождите 15 минут.

- Нанесите второй слой на участки кожи с наиболее выраженной гиперпигментацией. Длительность первой процедуры составляет 30–45 минут.

### ЭТАП 3. Удаление маски

- Смойте маску с помощью мягкого мыла с большим содержанием липидов.

## ПОСТПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД

Через 24 часа у пациента возникают зуд и эритема, которые сопровождаются ощущением стянутости кожи. При слишком продолжительном действии маски может появиться легкий отек, сохраняющийся 1–3 дня. Через 48 часов начинается шелушение кожи, которое длится 3–4 дня. В течение этого периода и после него пациенты должны использовать увлажняющее средство MELINE® 03 MOIST, способствующее восстановлению кожи. Для защиты кожи от УФ-излучения следует наносить средство MELINE® 04 BB (SPF 30+).

Начиная с 4-го дня после нанесения маски следует один раз в день использовать средства для домашнего ухода за кожей MELINE® CAUCASIAN SKIN DAY и MELINE® CAUCASIAN SKIN NIGHT.

### Использование системы Visioscan® или аналогичных аппаратов

Система Visioscan® в сочетании с обычным осмотром формирует основу объективной оценки состояния пациента. С помощью системы можно получить стандартные фотографии, фотографии в поляризованном свете и колориметрические фотографии.

### Колориметрия

Поскольку кожа состоит из нескольких полупрозрачных слоев, определение ее цвета отличается от определения цвета других материалов. Естественный свет и излучение измерительных приборов проникают в кожу на разную глубину, поглощаются и отражаются по-разному. На цвет кожи влияют: меланин (пигмент), который содержится в поверхностных слоях кожи и выглядит серым или коричневым, и гемоглобин (красный пигмент крови), который располагается ▷

в глубоких слоях кожи и выглядит красным или (иногда) голубым.

Определение цвета кожи осложняется ее уникальными физическими свойствами. Из-за разных источников излучения измерительных аппаратов, разного давления датчиков на поверхность кожи, разных участков измерения определить истинный цвет кожи с помощью традиционных методов невозможно, а получаемые результаты не сопоставимы.

Для измерения цвета кожи в данном исследовании использовали датчик Skin-Colorimeter® CL 400 (Courage + Khazaka, GmbH, Германия). Полученные результаты корректируются с помощью специальной цветовой матрицы, выражаются в цветовых координатах X, Y, Z и могут быть преобразованы в соответствующие значения цветового пространства L\*a\*b\*.

По оси L\* измеряется светлота, по оси a\* – оттенок красно-зеленый, по оси b\* – желто-синий. Величина светлоты L\* обратно пропорциональна пигментации. Значение a\* соразмерно с покраснением кожи (эритема/микроциркуляция). Кроме того, автоматически рассчитывается ITA (индивидуальный типологический угол) – величина, характеризующая цвет кожи конкретного человека.

ITA рассчитывается по формуле:  $ITA^\circ = [\arctg(L^* - 50) / b^*] \times 180 / \pi$

В зависимости от значения ITA предложены следующие категории цвета кожи:

- $ITA^\circ > 55^\circ$  – очень светлый;
- $55^\circ > ITA^\circ > 41^\circ$  – светлый;
- $41^\circ > ITA^\circ > 28^\circ$  – средний;
- $28^\circ > ITA^\circ > 10^\circ$  – черный.

### Технические характеристики колориметра Skin-Colorimeter® CL 400

Основная область измерения: Ø 5 мм.

Освещаемая область: Ø примерно 17 мм.

Длина кабеля: примерно 1,3 м.

Масса: 85 г.

Принцип измерения: фотометрия отраженного света.

Источник света: 8 белых светодиодов LED, расположенных по кругу.

Диапазон испускаемых длин волн: 440–670 нм.

Единицы: значения индексов цветовых пространств X, Y, Z RGB, L\*a\*b\* (в связи с уникальной структурой цветовой характеристики кожи не соответствуют в полной

мере стандартам ISO и поэтому выражаются в виде индексных значений). Исходные данные датчика корректируются с помощью специальной цветовой матрицы.

Погрешность измерения: ± 5%.

### Шкала субъективной оценки пациента

Чтобы оценить улучшения на коже лица, пациенты использовали 5-балльную шкалу.

Балл	Описание
5	Выраженное улучшение
4	Значительное улучшение
3	Умеренное улучшение
2	Слабое улучшение
1	Отсутствие улучшений

### Шкала субъективной оценки врача

Специалист использовал 5-балльную шкалу субъективной оценки, чтобы описать состояние кожи пациента. Если врач считал целесообразным, он мог использовать и промежуточные баллы, например 2–3 или 4–5.

Балл	Описание
5	Очень хорошо
4	Хорошо
3	Приемлемо
2	Плохо
1	Очень плохо

### Статистический анализ

• Создавали базу данных, в которой первая строка соответствовала количеству переменных, а каждая последующая – содержала данные каждого пациента, полученные в ходе исследования.

• Окончательную базу данных проверяли с помощью программного обеспечения SPSS или аналогичного.

• В соответствии с традиционной практикой для непрерывных количественных переменных в качестве меры центральной тенденции использовали среднее значение, в качестве индекса дисперсии – стандартное отклонение.

• Статистическая значимость (p): 0,05.

• ДИ (доверительный интервал): 95%.

• Для сравнения средних значений использовали тест Стьюдента: парные выборы, двусторонний тест.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичная выборка составила 22 пациента, однако один пациент не смог присутствовать на последующих визитах, хотя побочных эффектов у него не отмечалось. Окончательная выборка (n) – 21 пациент.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов любого метода, направленного на решение какой бы то ни было эстетической дерматологической проблемы, следует учитывать как статистическую, так и клиническую значимость. Необходимо, чтобы метод позволял получать значимые, измеряемые количественно, воспроизводимые результаты, которые способен заметить пациент. Если отсутствует объективная разница «до» и «после процедуры», если пациент не воспринимает и не ощущает произошедших изменений, то такой метод обречен на неудачу.

Степень тяжести мелазмы клинически можно определить в зависимости от площади пораженного участка, цвета, однородности и длительности развития. Мелазму классифицируют как легкую, умеренную или тяжелую. Для количественной оценки используют индекс MASI, который позволяет определить степень тяжести с большей точностью и на более системной основе.

Общая цель коррекции мелазмы – уменьшить интенсивность и площадь гиперпигментации. К более конкретным целям относятся: удовлетворенность пациента как снижением тяжести, так и распространенности мелазмы; предотвращение рецидива; повышение качества жизни пациента; обучение пациента избегать факторов риска в дальнейшем; более глубокая оценка состояния пациента, выявление и изменение эндогенных причин, способных вызвать рецидив. Один из основных факторов достижения удовлетворительного результата – соответствие поведения пациента рекомендациям врача. При доверительных отношениях между врачом и пациентом можно достичь комплаентности, близкой к 90%, высокой эффективности коррекции и степени удовлетворенности. Ключ к достижению этой цели – обучение пациента. При этом важно особое внимание обратить на такие моменты, как хронический характер заболевания, необходимость изменить образ жизни и, возможно, сферу деятельности (следует

## Значения индекса MASI

	Индекс MASI до коррекции	Индекс MASI после коррекции
<b>Среднее значение</b>	25,50	12,79
<b>Стандартное отклонение (SD)</b>	7,65	6,17
<b>Стандартная ошибка среднего (SEM)</b>	2,05	1,65
<b>P</b>	< 0,0001	
<b>ДИ 95%</b>	12,71 (11,00–14,43)	
<b>T</b>	16,0047	
<b>Df</b>	13	
<b>Стандартная ошибка diff</b>	0,794	

избегать пребывания на солнце даже в пасмурные дни). Если врачу не удастся убедить пациента изменить упомянутые привычки, то не будут предприняты необходимые профилактические меры, что приведет к неэффективной коррекции, сохранению хронического течения заболевания, рецидивам, постоянному обращению к специалисту и, как следствие, к развитию таких форм мелазмы, которые трудно поддаются коррекции.

Оценивая результаты коррекции мелазмы, необходимо учитывать 3 показателя: содержание меланина, содержание других пигментов и клиническое воздействие. В данной статье эти показатели представлены переменными: индекс MASI, «L\*», ITA и «a».

Прежде всего следует рассмотреть индекс MASI. Это основная переменная, используемая в данной статье. Индекс MASI утвержден и согласован всем медицинским сообществом и признан во всем мире.

Индекс MASI учитывает распространенность, неоднородность мелазмы и пигментную нагрузку. В данном исследовании индекс MASI показал очень высокую статистическую значимость (< 0,0001) при разнице между средними значениями 12,71 балла. Учитывая, что значения MASI варьируют от 0 до 48, эту разницу можно интерпретировать как улучшение, значительно превышающее 20%.

Показатели переменной L\*, полученные в данном исследовании, согласуются со значениями индекса MASI. Чем больше L\*, тем менее интенсивная пигментация. Значение L\* перед процедурой составляло 6030,71, после процедуры – 6387,29. Такая разница статистически значима (p = 0,0012).

Значения переменной ITA согласуются со значениями MASI и L\*, что подтверждает корреляцию между разными переменными. Чем больше ITA, тем светлее кожа. До процедуры значение ITA составляло 48,00, после процедуры – 49,00. Согласно классификации цвета кожи по ITA, это изменение от «среднего» цвета кожи к «светлому». Разница статистически значима (p = 0,0012).

С другой стороны, очень важно учитывать возможные изменения других пигментов кожи, которые могут маскировать результат. Традиционно цвет кожи обусловлен четырьмя пигментами: меланином, оксигемоглобином, дезоксигемоглобином и каротиноидами. В данном исследовании учитывалось любое превышение или изменение потребления каротина (см. критерии вклю-

## Переменные колориметрии

### Переменная L\*

Двустороннее p-значение: 0,0012.

Доверительный интервал: среднее значение «Группа 1» – «Группа 2» = –356,57 (ДИ 95% от –544,32 до –168,82).

	Группа 1	Группа 2
<b>Среднее значение</b>	6030,71	6387,29
<b>SD</b>	251,15	236,59
<b>SEM</b>	67,12	63,23

### Переменная «a»

Двустороннее p-значение: 0,2898.

Доверительный интервал: среднее значение «Группа 1» – «Группа 2» = 65,07 (ДИ 95% от –62,31 до 192,46).

	Группа 1	Группа 2
<b>Среднее значение</b>	1513,29	1448,21
<b>SD</b>	220,47	130,93
<b>SEM</b>	58,99	34,99

### Переменная ITA

ITA (индивидуальный типологический угол) – величина, характеризующая цвет кожи конкретного человека.

ITA рассчитывается по формуле:  $ITA^\circ = [\arctg(L^* - 50) / b^*] \times 180 / \pi$

Двустороннее p-значение: 0,0011.

Доверительный интервал: среднее значение «Группа 1» – «Группа 2» = –11,00 (ДИ 95% от –16,70 до –5,30).

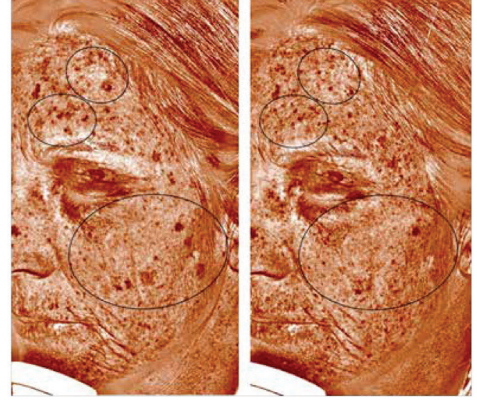
	Группа 1	Группа 2
<b>Среднее значение</b>	38,00	49,00
<b>SD</b>	7,95	6,25
<b>SEM</b>	2,13	1,67

чения и исключения), однако не учитывался гемоглобин. Поэтому очень важна переменная «a», отражающая изменения оттенков красного спектра. Происходящие изменения этой переменной могут быть связаны с оптическими эффектами или изменениями других пигментов. Однако переменная «a» стабильная. Как и ожидалось, существенных изменений в значении p нет.

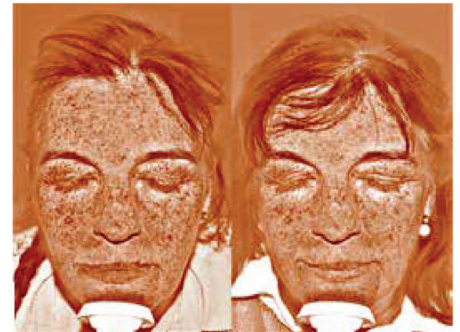
При совместном анализе этих 4 переменных выявлены положительные, статистически значимые и последовательные изменения 3 переменных, связанные со снижением со-

держания меланина при неизменном содержании гемоглобина. Что касается активных ингредиентов в составе средств, используемых для коррекции мелазмы, важно учитывать различную классификацию. По химической структуре их можно разделить на фенольные и нефенольные, по механизму действия – на ингибиторы тирозиназы (гидрохинон, меквинол, койевая кислота, азелаиновая кислота, витамин B6, солодка, арбутин), ингибиторы синтеза меланина (аскорбиновая кислота, глутатион), неселективные ингибиторы меланогенеза (индометацин, кортикосте- ➤





роиды), вещества, проявляющие селективную токсичность по отношению к меланоцитам (ацетилцистеаминилфенол, N-ацетилцистеин, изопрропилкатехол, ртутьсодержащие соединения), вещества, способствующие абсорбции депигментирующих ингредиентов (ретиноевая кислота, альфа-гидроксикислоты). Чтобы усилить осветляющее действие и минимизировать побочные эффекты, наружные депигментирующие средства применяются изолированно или в сочетании (2–3 депигментирующих средства).



Согласно медицинскому консенсусу, коррекция мелазмы происходит в два этапа: интенсивный и поддерживающий. Считается, что на интенсивном этапе удастся получить удовлетворительные (по субъективным и объективным оценкам) результаты в течение 8 недель, достигая снижения индекса MASI на 50% по сравнению с исходным состоянием. На поддерживающем этапе, в течение 6 месяцев, ожидается дальнейшее снижение индекса MASI. В данной статье оценивали интенсивный этап. Ежедневно используемые специальные средства для коррекции мелазмы всегда следует сочетать с применением солнцезащитных средств широкого спектра действия с SPF не менее 30, а также с неабразивным синтетическим очищающим средством, не содержащим ароматизаторов. **LNE**



РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Arroyave LF, Jaramillo AP, Jaramillo CM, Lopera MC, Quiroz LM, Lotero MC, et al. Estadísticas del servicio dermatología del Instituto de Ciencias de la Salud — CES — de 1995 a 1999. *Revista CES Medicina* 2000;14:13–17.
2. Uribe CM, Jaramillo CI. MELASMA: Etiología, factores asociados y correlación de hallazgos clínicos, a la Luz de Wood e histopatológicos, con la respuesta al tratamiento. *Rev Colombiana Dermatol* 1995;4:32–37.
3. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698–710.
4. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;146:228–237.
5. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:97–102.
6. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol* 1994;130:727–733.

На фото представлены пациенты до и через 8 недель после использования протокола MELINE®

7. Resnick S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1963;199:95–99.
8. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002;146:165–167.
9. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermat* 1983;81:543–545.
10. Norlund JJ, Oissy RE. The biology of melanocytes. *En Freinkel RK, Woodley DT (eds.) The biology of skin, The Parthenon Publishing Group, 2001;113–131.*
11. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007;445(22):843–850.
12. Abdel-Malek ZA, Kadekaro L. Human cutaneous pigmentation. A collaborative act in the skin, directed by paracrine, autocrine, and endocrine factors and the environment. *En Hearing VJ, Leong SPL, From*

- melanocytes to melanoma. The progression to malignancy, Humana Press, 2006,81–100.*
13. Norlund JJ. The melanocyte and epidermal melanin unit: an expanded concept. *Dermatol Clin* 2007;(25):271–281.
14. Carlson JA, Linnete GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol Clin* 2007;(25):541–557.
15. Santiago-Walker A, Li L, Haas NK, Herlyn M. Melanocytes: from morphology to application. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:114–121.
16. Haass NK, Herlyn M. Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;10:153–163.

