

# ME LINE SPOTS: ОСОБЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СОЛНЕЧНОГО ЛЕНТИГО

Леммо Л. (Lemmo L.), Замбрано Р. (Zambrano R.), Гарсия Гевара В. (García Guevara V.)

Солнечное лентиго представляет собой равномерно окрашенные пигментные пятна округлой формы с ровными краями, располагающиеся на областях кожи, поврежденных солнечным излучением, часто формируя скопления. Наиболее заметны на коже лица, области декольте и тыльной поверхности кистей, подвергающейся интенсивной кратковременной или постоянной длительной инсоляции [1]. С точки зрения гистологии это удлиненные эпидермальные выросты в форме хоккейной клюшки. Со временем они могут врастать глубоко в кожу в виде пальцеподобных ответвлений кератиноцитов, которые способны объединяться, образуя подобие сетки, как при себорейном кератозе. Базальная гиперпигментация, иногда ярко выраженная, обычно ассоциируется с папилломатозом. При повреждениях на коже лица папилломатоз часто менее интенсивный или отсутствует [1, 2].

Лентиго появляется у пожилых людей на открытых участках тела (лицо, руки, предплечья) и обычно связано с другими кожными проблемами, вызванными УФ-излучением. Пятна лентиго медленно увеличиваются, обладают тенденцией объединяться в группы и часто сливаются. Под лампой Вуда можно обнаружить пятна, незаметные невооруженным глазом. Солнечное лентиго – наиболее

распространенное доброкачественное образование, вызванное солнечным излучением, встречается более чем у 90% светлогокожего населения старше 50 лет [3]. Поскольку пятна располагаются на лице и других открытых участках тела, они представляют для пациентов потенциальную эстетическую и психологическую проблему [4]. Диаметр пятен варьируется от нескольких миллиметров до одного сантиметра и более, и, как правило, их размер постепенно увеличивается. Основные факторы патогенеза – генетическая предрасположенность и постоянное длительное воздействие солнечного излучения [5]. Точные механизмы, лежащие в основе гиперпигментации при солнечном лентиго, неизвестны. Новые данные указывают на существенную роль взаимодействий между мезенхимальными и эпителиальными клетками посредством высвобождения фактора роста фибробластов [6].

Дифференциальный диагноз проводится с веснушками, простым лентиго, себорейным кератозом и злокачественным лентиго. При осмотре под лампой Вуда наиболее выражены веснушки и лентиго. Однако пятна лентиго крупнее и темнее и обычно появляются у пациентов старше 40 лет. Веснушки же возникают в раннем детском возрасте, имеют тенденцию к слиянию, темнеют под действием солнечного излучения и характеризуются ограниченной

гиперплазией меланоцитов. При себорейном кератозе поверхность пятен «решетчатая», слегка шелушащаяся. При злокачественном лентиго диаметр пятен составляет по крайней мере 5 мм, а их цвет значительно варьируется. Такие повреждения гистологически характеризуются наличием диспластических или нетипичных меланоцитов, располагающихся радиально в горизонтальной плоскости на всем протяжении дермо-эпидермального соединения [2, 7].

Пятна солнечного лентиго – доброкачественные образования, и их удаление/устранение терапевтическими методами вызвано только эстетическими причинами. Идеальный метод лечения солнечного лентиго должен быть недорогим, приводить к быстрым результатам, гарантировать отсутствие периода вынужденного прекращения социальной активности и рисков любых осложнений. Учитывая, что к настоящему времени нет специального метода лечения, выбор среди многочисленных доступных вариантов зависит от пациента и его готовности выполнять рекомендации врача [8, 9].

Существующие стратегии лечения включают применение солнцезащитных средств, наружных отбеливающих препаратов, криотерапии, химических пилингов и фототерапии [10–12].

Часто используемые методы физиотерапии приводят к превосходным

клиническим результатам, но во многих случаях вызывают нежелательные реакции и не влияют на частоту рецидивов. Идеальное лечение солнечного лентиго должно быть эффективным, окончательным и лишенным побочных эффектов. В настоящее время для лечения солнечного лентиго предлагается широкий диапазон наружных препаратов [12–15].

Применение препарата ME LINE SPOTS заключается в проведении контролируемого химического пилинга с большой вероятностью хорошего эстетического результата, удовлетворительного для пациента.

## Материалы и методы

В открытом рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании приняли участие 35 пациентов (21 женщина и 4 мужчин) с повреждениями на коже лица, предплечий и тыльной поверхности кистей с фототипами кожи II–IV по Фитцпатрику. Исследование длилось с января по март 2016 года. Каждый пациент подписал информированное согласие.

Проблемные участки длиной по крайней мере 5 мм были окружены здоровой кожей с нормальной пигментацией. В течение летнего периода, предшествовавшего исследованию, все пациенты использовали солнцезащитные средства.

**Критериями включения в исследование были:**

- 1) наличие солнечного лентиго;
- 2) добровольное желание участвовать в исследовании;
- 3) предшествующее применение отбеливающих препаратов по крайней мере в течение 12 месяцев до начала исследования;

4) согласие не использовать другие методы во время исследования и каждый день наносить солнцезащитное средство.

**Критерии исключения:**

- 1) беременность;
- 2) кожные заболевания в активной фазе;
- 3) атопический, аллергический, контактный дерматиты;
- 4) лечение ретиноидами, гормональная терапия;

5) одновременное участие в других клинических исследованиях, текущее применение отбеливающих препаратов по крайней мере в течение 12 месяцев, инсоляция и неготовность к сотрудничеству.

## Разработанный протокол применения препарата ME LINE 01 SPOTS

1. Тщательно обработать кожу очищающим средством. Обильно смыть и высушить кожу. Обезжирить поверхность кожи.

2. Тонким, как можно более равномерным слоем нанести препарат ME LINE 01 SPOTS Step 1 непосредственно на пятна лентиго. После появления фрост-эффекта перейти к следующему этапу.

3. Ватной палочкой нанести слой препарата ME LINE 01 SPOTS Step 2 на пятна лентиго, покрыть окклюзионной пленкой, оставить на один час.

4. Удалить пленку и обильно промыть кожу водой.

## Постпроцедурный уход

Каждый день в течение 7 дней до окончания процесса шелушения кожи пациенты наносили препараты ME LINE MOIST и ME LINE B.V. Cream, затем в течение 30 дней на ночь на проблемные участки – препарат ME LINE 02 SPOTS, на противоположную сторону лица 3 раза в день – солнцезащитное средство.

Для оценки солнечного лентиго каждого пациента обследовали до лечения (T0) и через 30 (T1) и 60 дней (T2) после. На каждой консультации делали цифровые и ультрафиолетовые фотографии с помощью мини-системы для анализа состояния кожи Quantificare 3D LifeViz®. Для расчета и сравнения показателей эритемы и количества меланина до и через 30 и 60 дней после лечения использовали аппарат Mexameter® (MX18, Courage & Khazaka, Кельн, Германия).

Для анализа пятен солнечного лентиго размером  $\geq 5$  мм применялся датчик аппарата Mexameter® диаметром 5 мм. Контролем служил цвет нормальной кожи, окружающей пятна лентиго. Исследователь и пациенты оценивали клинический эффект лечения по 4-балльной шкале: «превосходно», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно».

## Результаты

Все пациенты завершили исследование. В контрольные моменты времени T1 и T2 не отмечалось эритемы, ощущения зуда, рубцов или поствоспалительной гиперпигментации. Результаты были превосходными, цвет кожи однородным при почти полном устранении повреждений и с хорошим эстетическим эффектом. Метод прост в осуществлении, требует выполнения единственной процедуры без использования анестезии.

У большей части пациентов, применявших препарат ME LINE SPOTS, отмечалась клиническая эффективность лечения по сравнению со стороной, на которую наносили только солнцезащитный крем.

Представленные фотографии демонстрируют, что в момент времени T2 гиперпигментация значительно уменьшилась по сравнению с исходным состоянием (рис. 1).

Результаты подтверждены статистически значимым сокращением среднего количества меланина, определенного с помощью аппарата Mexameter® на участке обработанной кожи в T2 (322,967) по сравнению с T0 (358,6125) и в нормальной окружающей коже в T0 (300,95) и T2 (304,65) ( $p < 0,02$ ). Отмечалось также значительное сокращение средней интенсивности эритемы в T2 (299,425) по сравнению с T0 (310,625) и в нормальной окружающей коже в T0 (280,75) и T2 (283,25) ( $p < 0,02$ ) (рис. 2, 3).

На консультации в T2 отмечалось улучшение пятен лентиго в отношении размера и интенсивности пигментации. Оценки пациентов распределились следующим образом: превосходно – в 40% случаев, хорошо – в 50% случаев,



Рис. 1.  
Лечение лентиги в динамике препаратом ME LINE SPOTS: день 1 (А); день 4 (Б); день 6 (В); день 16 (Г); окончательный результат (Д)

удовлетворительно – в 10% случаев. Оценки исследователей: превосходно – в 30% случаев, хорошо – в 45% случаев и удовлетворительно – в 25% случаев (рис. 4).

## Обсуждение

Солнечное лентиго – распространенная причина для обращения к врачу-косметологу. После исключения возможной злокачественности образований пациенту предлагается несколько вариантов лечения и удаления пятен. Одна из основных задач лечения нарушений пигментации – применение наружного активного вещества, приводящего к выраженным улучшениям при отсутствии нежелательных явлений.

Имеются данные о хорошем отбеливающем действии ретиноидов [16]. Например, на нескольких моделях показана эффективность предшественника ретиноевой кислоты ретинальдегида [17], а также его антиоксидантные и депигментирующие свойства [18].

Ретинол – основной ретиноид, синтезируемый в организме. Посредством окислительных реакций он превращается в активную форму – ретиноевую кислоту. Сначала происходит обратимая реакция с образованием неустойчивого соединения – ретинальдегида, который быстро и необратимо преобразуется в ретиноевую кислоту. Последняя сокращает влияние УФВ-излучения на тирозиназу и снижает активность меланогенеза *in vitro*, связываясь с ядерными рецепторами [19]. Имеются также доказательства, что она стимулирует обновление эпидермиса наряду с пигментированными клеточными элементами [20]. Будучи промежуточной формой биологически активных форм витамина А, ретинальдегид обладает специфической немеланотоксичной активностью в отношении осветления кожи. Аналогичным образом, эпидермальная гиперплазия, вызванная этим активным ингредиентом, приводит к распределению скоплений меланина в большем объеме ткани, таким образом понижая его концентрацию [17].

4-(1-фенилэтил)-резорцинол – фенолитический комплекс, обладающий

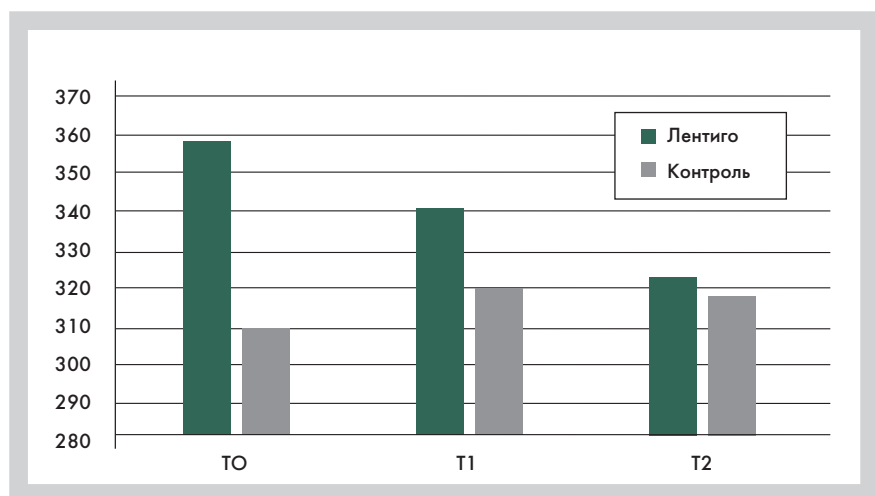


Рис. 2. Количество меланина, определенное с помощью аппарата Mexameter® до лечения (T0) (А); через 30 (T1) (Б) и 60 дней (T2) (В) после лечения в элементах лентиго и окружающей здоровой коже

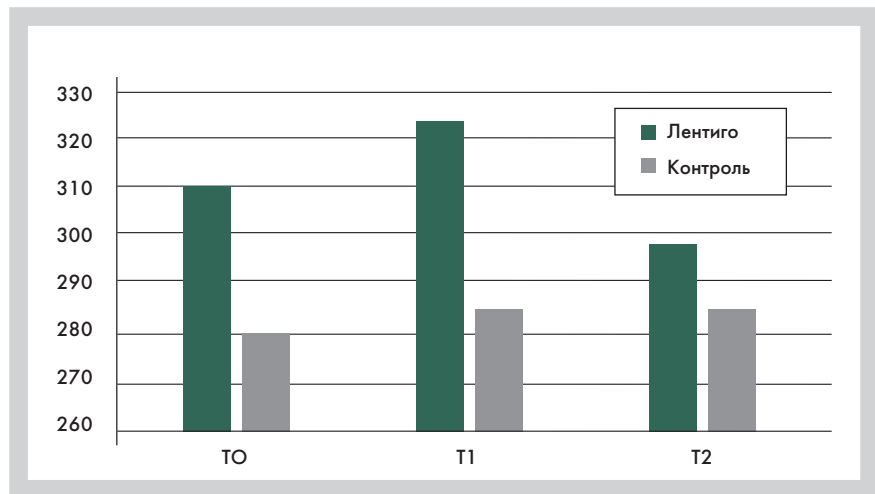


Рис. 3. Интенсивность эритемы, определенная с помощью аппарата Mexameter® до лечения (T0) (А); через 30 (T1) (Б) и 60 дней (T2) (В) после лечения на коже с лентиго и окружающей здоровой коже

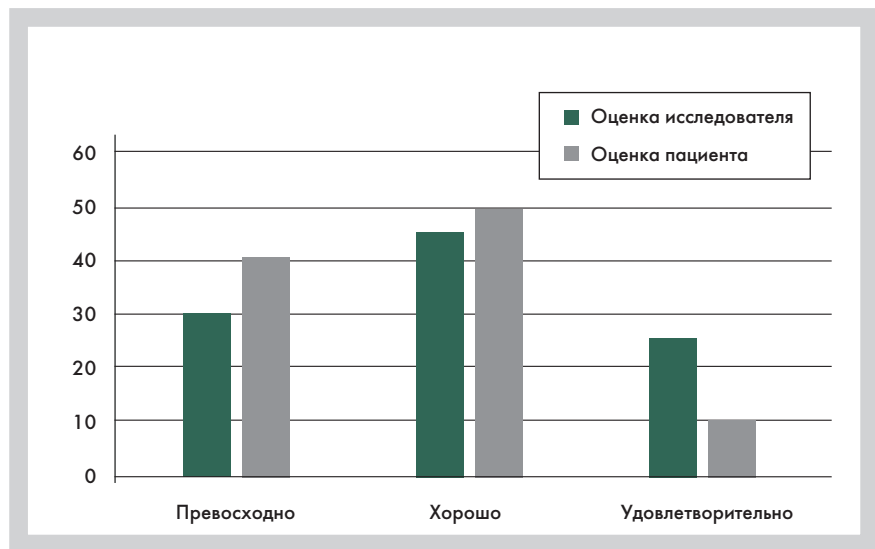


Рис. 4. Улучшение лентиго, по оценкам пациентов и исследователей

антиоксидантными и отбеливающими свойствами [8]. В исследованиях *in vitro* показано ингибирующее действие фенолэтилрезорцинола на тирозиназу. Исследование, выполненное на 3D-модели эпидермиса с гиперпигментацией, показало, что через 7 дней ежедневного местного нанесения 0,1%-ного раствора фенолэтилрезорцинола отмечалось явно выраженное отбеливающее действие. Имеются доказательства почти полного подавления синтеза меланина через 19 дней. В исследованиях *in vivo* с участием пациентов из Азии показано, что фенолэтилрезорцинол в концентрации 0,5% эффективно осветляет кожу [21, 22].

Транексамовая кислота ингибирует вызванную УФ-облучением активность плазмина в кератиноцитах посредством прекращения связывания плазминогена с кератиноцитами, уменьшая выработку свободной арахидоновой кислоты и стимулятора тирозиназы простагландина [23]. Множество исследований подтверждают пероральное, местное применение и интрадермальное введение транексамовой кислоты для лечения гиперпигментаций, вызванных УФ-излучением [24–27].

Пировиноградная кислота – альфа-кетокислота с превосходными кератолитическими, антимикробными и себостатическими свойствами, а также прекрасной способностью стимулировать образование волокон коллагена и эластина [28]. В концентрации от 40 до 70% она используется в качестве активного вещества для химического пилинга. Недавно была обнаружена и клинически подтверждена ее эффективность при коррекции таких проблем кожи, как морщины, нарушения пигментации, акне и рубцы постакне [29, 30]. Применение пировиноградной кислоты эффективно и безопасно, позволяет достигать оптимальных результатов при минимальных побочных явлениях [30].

Благодаря отличным липофильным свойствам салициловая кислота легко проникает через эпидермальный барьер, способствует растворению жиров и приводит к отшелушиванию клеток. Кроме того, ее противовоспалительное действие, вероятно, связано с ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты.

Как и ожидалось, наилучшие результаты были получены на более свежих пятнах лентиго с ограниченным периодом развития, расположенных на лице, по сравнению с лентиго на тыльной поверхности кистей с тем же периодом развития и лентиго с более длительным периодом существования.

Гистологические исследования показали, что гиперпигментация возникает в базальном слое эпидермиса

на фоне удлинения дермальных выростов и большого количества эпидермальных меланоцитов [31]. Настоящее исследование было сосредоточено на использовании неинвазивных способов выявления и лечения кожных заболеваний. Значительное сокращение пигментации, отмеченное в ходе периода наблюдения после проведенной терапии, свидетельствует об эффективности метода.

## И в заключение

Данное исследование включало клинический анализ депигментирующего действия препарата ME LINE SPOTS и продемонстрировало его хорошую переносимость, безопасность, а также значительные клинические улучшения, подтвержденные инструментальными методами оценки. Все это свидетельствует о возможности его применения для лечения солнечного лентиго. ■

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Has N., Hemes B., Henz B. Detection of a novel pigment network feature in reticulated black solar lentigo by high resolution epiluminescence microscopy. *The American Journal of Dermopathology*; 2002, 24(3): 213–217.
- [2] Beacham B. Solar-induced epidermal tumors in the elderly. *American Family* 1990 July.
- [3] Ortonne J.P. Pigmentary changes of the ageing skin. *Br J Dermatol* 1990; 122 (suppl 37): 21–28.
- [4] Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 1999.
- [5] Bastiaens M., Hoefnagel J., Westendorp R., Vermeer B.J., Bouwes Bavinck J.N. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 225–229.
- [6] Cardinali G., Kovacs D., Picardo M. Mechanisms underlying post-inflammatory hyperpigmentation: lessons from solar lentigo. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139(4): 148–152.
- [7] Beauregard S., Gilchrist B.A. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987; 123(12): 1639–1643.
- [8] Fisher G.J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138 (11): 1462–1470.
- [9] Ortonne J., Camacho F. et al. Safety and efficacy of combined use of 4-hydroxyanisole (mequinol) 2%/tretinoin 0.01% solution and sunscreen in solar lentigines. *Cutis*. 2004 Oct; 74 (4): 261–264.
- [10] Ortonne J.P., Pandya A.G., Lui H., Hexsel D. Treatment of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (5 suppl 2): 262–271.
- [11] Berardesca E., Cameli N., Primavera G., Carrera M. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. *Dermatol Surg* 2006; 32: 526–531.
- [12] Solano F., Briganti S., Picardo M., Ghanem G. Hypopigmenting agents: an update review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 550–571.
- [13] Chun E.Y., Lee J.B. et al. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004 Apr; 30(4 Pt 1): 512–6; discussion 516.
- [14] Fleischer A., Colby S, Altman D. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0,01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol* 2000; 42: 459–467.
- [15] Jarrat M. Mequinol 2%/tretinoin 0.01% solution: an effective and safe alternative to hydroquinone 3% in the treatment of solar lentigines. *Cutis*. 2004; 74(5): 319–322.
- [16] Sorg O., Antille C., Kaya G., Saurat J.H. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2006; 19: 289–296.
- [17] Sorg O., Kasraee B., Salomon D., Saurat J.H. The potential depigmenting activity of retinaldehyde. *Dermatology* 2013; 227: 231–237.
- [18] Kim Y.J., Uyama H. Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1707–1723.
- [19] Romero C., Aberdam E., Larnier C., Ortonne J.P. Retinoic acid as modulator of UVB-induced melanocyte differentiation. Involvement of the melanogenic enzymes expression. *J Cell Sci* 1994; 107: 1095–1103.
- [20] Yoshimura K., Tsukamoto K., Okazaki M., Virador V.M., Lei T.C., Suzuki Y., Uchida G., Kitano Y., Harii K. Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes. *J Dermatol Sci* 2001; 27 (suppl 1): 68–75.
- [21] Vielhaber G., Schmaus G., Jacobs K., Franke H., Lange S., Herrmann M. et al. 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol: a new, highly efficient lightening agent. Poster 192. *IFSCC Congress (Orlando, EE.UU.)*; 2004.
- [22] Vielhaber G., Schmaus G., Jacobs K., Franke H., Lange S., Herrmann M. et al. 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol: a new, highly efficient lightening agent. *IFSCC Magazine* 2006; 9(3): 227–234.
- [23] Li D., Shi Y., Li M., Liu J., Feng X. Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *Eur J Dermatol* 2010; 20(3): 289–292.
- [24] Budamakuntla L., Loganathan E., Suresh D.H., Shanmugam S., Suryanarayan S., Dongare A, Prabhu N. A randomised, openlabel, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surger* 2013; 6, 139–143.
- [25] Cho H.H., Choi M., Cho S., Lee J.H. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd: YAG laser. *Journal of Dermatological Treatment* 2013; 24: 292–296.
- [26] Chung J.Y., Lee J.H., Lee J.H. Topical tranexamic acid as an adjunct treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *Journal of Dermatological Treatment* 2015; 4, 1–5.
- [27] Lee J.H., Park J.G., Lim S.H., Kim J.Y., Ahn K.Y., Kim M.Y., Park Y.M. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. *Dermatologic Surgery*, 2006; 32, 626–631.
- [28] Monheit G.D. Medium-depth combination peels. *Dermatol Ther* 2000; 13: 183–91.
- [29] Griffin T.D., Van Scott E.J., Maddin S. The use of pyruvic acid as a chemical peeling agent. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1316–1320.
- [30] Cotelessa C., Manunta T., Ghersetich I., Brazzini B., Peris K. The use of pyruvic acid in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 275–8.
- [31] Montagna W., Hu F., Carlisle K. A reinvestigation of solar lentigines. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1151–1154.