

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
КОСМЕТОЛОГИЯ**

Эрнан ПИНТО
профессор, доктор медицины,
магистр наук, CETC

Виктор Г. ГЕВАРА
профессор, доктор медицины

MARUGA

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ M.E.LINE ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАЗМЫ

Процесс пигментации в нормальной коже формируется в эпидермисе. Меланоциты, синтезирующие меланин, располагаются в базальном слое эпидермиса, они составляют до 5% клеток, представленных в этой части кожи, и имеют нейроэктодермальное происхождение. Из меланоцитов меланин поступает в кератиноциты, где посредством выработки различных лигандов, взаимодействующих с рецепторами меланоцитов, создает микросреду, необходимую для выживания, пролиферации, дифференцировки и миграции кератиноцитов. С помощью дендритов каждый меланоцит взаимодействует примерно с 36 кератиноцитами, формируя, таким образом, эпидермальную меланиновую единицу.

Мелазма, или хлоазма — это форма гипермеланоза, проявляющегося ограниченными, неоднородными и симметричными пигментными образованиями на коже открытых участков тела. Различные гистопатологические исследования показали, что при мелазме происходит увеличение количества меланоцитов в ба-

зальном слое эпидермиса, дендритов и пигмента, поступающего в кератиноциты, а также повышение метаболизма меланоцитов (увеличение числа и размера митохондрий, аппарата Гольджи, гранулярного эндоплазматического ретикулума и рибосом).

Клинически заболевание проявляется в виде пигментных пятен, локализующихся

на коже лба, висков, верхней губы и щеках, с неравномерными границами, различных оттенков коричневого цвета (от темного до светлого). Чаще всего мелазма встречается у женщин.

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения мелазмы заключается в уменьшении площади пораженной области и интенсивности гиперпигментации. Более конкретными задачами, которые должен решить врач, являются: сокращение гиперпигментации до состояния, удовлетворяющего пациента, предотвращение рецидива; улучшение качества жизни пациента, обучение его способам профилактики воздействия факторов риска; выполнение углубленного обследования каждого пациента, поиск эндогенных факторов, вызывающих рецидивы и возможностей их коррекции.

Один из основных факторов достижения хорошего результата — приверженность пациента лечению. В этом смысле желательно достичь степени комплаентности, близкой к 90%, когда установлены благожелательные отношения между врачом и пациентом, и проведенная терапия



приводит к высокой удовлетворенности пациента.

Особое внимание следует уделить обучению пациентов, во время которого важно обратить его внимание на такие моменты, как хроническая природа заболевания, необходимость изменения образа жизни, защита от инсоляции даже в пасмурные дни. Если врачу не удастся убедить пациента в необходимости изменения привычного поведения и предпринять соответствующие превентивные меры, лечение может быть неэффективным. Кроме того, это приведет к развитию хронического течения заболевания, рецидивам, частым сменам методов терапии и, как следствие, — формированию мелазмы, трудно поддающейся излечению.

ПРЕПАРАТЫ

Отбеливающие препараты различаются по следующим признакам:

- химическому строению – фенольные и нефенольные;

- механизму действия.

К последним относятся:

- ингибиторы тирозиназы (гидрохинон, мекинол, койевая кислота, азелаиновая кислота, витамин B₆, корень солодки, арбутин);

- ингибиторы синтеза меланина (аскорбиновая кислота, глутатион);

- неселективные ингибиторы меланогенеза (индометацин, кортикостероиды),

- стимуляторы селективной токсичности меланоцитов (ацетил-цистеаминилфенол, N-ацетилцистеин, изопропилкатехол, ртутьсодержащие вещества);

- вещества, способствующие абсорбции отбеливающих компонентов (ретиноевая кислота, альфагидроксикислоты).

Наружные отбеливающие препараты применяются в качестве монотерапии или

сочетанной терапии с целью достижения отбеливающего эффекта при минимуме неблагоприятных явлений.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность препаратов, содержащих активные ингредиенты с депигментирующим действием, при их совместном использовании с полуюкклюзионной маской-пилингом при мелазме. Оценить степень улучшения состояния кожи и возможные побочные реакции.

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период между 02.01.2016 и 15.02.2016 в исследовании последовательно участвовали 22 добровольца. Из группы испытуемых были исключены индивидуумы с диагностированной системной патологией (в том числе аутоиммунными заболеваниями), постоянно или в данный период времени принимающие лекарственные препараты, беременные или в период лактации, в возрасте менее 18 лет, имеющие особые противопоказания в отношении применяемых препаратов (например, аллергия) или процедуры, кожные инфекционные процессы в активной форме (особенно герпес), повреждения в обрабатываемой области (например, пурпура), а также пациенты после недавней инсоляции, с фоточувствительной кожей, планирующие в ближайшее время важное мероприятие,

со значением MASI (индекс площади и тяжести мелазмы) менее 16 или более 31 и с высоким потреблением каротина.

Критерии включения в изучаемую группу:

- отсутствие противопоказаний;
- согласие индивидуума не подвергаться любым другим эстетическим воздействиям в течение 30 дней до первой процедуры и до конца периода наблюдения;
- согласие не изменять режим питания;
- обязательное подписание информированного согласия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПРЕПАРАТЫ

Для домашнего ухода были использованы два препарата:

02 Дневной крем Милайн Европеидная кожа (02 M.E.LINE Caucasian Skin Day) содержит компоненты, которые, блокируя синтез меланина, регулируют и контролируют функции меланоцитов. Благодаря сочетанному действию койевой, фитиновой и транексамовой кислот, ингибирующих активность тирозиназы и контролирующих действие свободных радикалов, снижается синтез пигмента. Препарат также содержит лактобионовую кислоту, которая способствует поддержанию увлажненности кожи и стимулирует ее барьерную функцию.

Раствор наносили утром только на участки гиперпигментации.

02 Ночной крем Милайн Европеидная кожа (02 M.E.LINE Caucasian Skin Night) ингибирует синтез и отложение меланина ▷

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

благодаря содержанию активных осветляющих ингредиентов и, обладая контролируемым отшелушивающим действием, стимулирует обновление клеток эпидермиса, сокращает количество пораженных кератиноцитов, способствует формированию однородного тона кожи.

Препарат наносили вечером на кожу всего лица.

Всем добровольцам была проведена следующая процедура.

ПРОЦЕДУРА

ЭТАП 1. Очищение

Выполните демакияж, тщательно очистите и обезжирьте кожу, а затем высушите ее.

ЭТАП 2. Маска-пилинг

00 Милайн Пилинговый подготовительный раствор (00 M.E.LINE Prep) содержит лактобионовую (10%), молочную (10%) и феруловую (10%) кислоты, обладает отшелушивающим действием, улучшает проникновение основных активных ингредиентов маски в кожу.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ M.E.LINE ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАЗМЫ

Поместите содержимое ампулы препарата 00 Милайн Пилинговый подготовительный раствор в соответствующую емкость, с помощью кисти равномерно нанесите раствор на кожу всего лица и оставьте на 3 минуты.

С помощью кисти равномерно нанесите полукклюзионную маску-пилинг 01 Пилинг Милайн Европеоидная кожа для контролируемой химической дермабразии слоем средней толщины.

Через 15 минут на наиболее пораженные участки кожи нанесите второй слой маски. При проведении первой процедуры экспозиция составляет 30–45 минут.

С помощью мягкого очищающего средства, содержащего большое количество липидов, смойте остатки маски.

ПОСТПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД

Через 24 часа после проведения процедуры у пациента возникают зуд, эритема и ощущение стянутости кожи. Если препарат оставался на коже длительное время, может появиться небольшая припухлость, сохраняющаяся в течение 1–3 дней. Через 48 часов после процедуры начинается шелушение



кожи, которое длится 3–4 дня. В течение этого периода и после его окончания необходимо использовать *03 Сыворотку Милайн Гидратант* (03 M.E.LINE Moist), которая способствует восстановлению и увлажнению кожи. Для защиты кожи от ультрафиолетового излучения следует применять *04 Крем Милайн В.В.* (04 M.E.LINE B.B.) с фактором защиты SPF 30+.

Начиная с 4 дня после проведения контролируемой дермабразии, пациент должен один раз в день применять средства для домашнего применения.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДИКИ

MASI – ИНДЕКС ПЛОЩАДИ И ТЯЖЕСТИ МЕЛАЗМЫ

Клинически степень тяжести мелазмы определяется, исходя из площади пораженной кожи, ее цвета, однородности гиперпигментации и периода развития. Мелазма подразделяется на слабую, умеренную и тяжелую. Для количественной оценки степени тяжести мелазмы применяется индекс площади и тяжести мелазмы (Melasma Area and Severity Index, MASI), который был разработан Kimbrough и Green в 1994 году). Для вычисления индекса лицо делят на четыре участка: лоб (Л), правая щека (ПЩ), левая щека (ЛЩ) и подбородок (П). При расчете индекса учитывают площадь поражения, исходя из того, что на лоб, правую и левую щеки приходится по 30% площади лица, а на подбородок – 10%.

Пораженная площадь (Пл) определяется шкалой, имеющей значения от 0 до 6:

- 0 – пигментация отсутствует;
- 1 – поражено < 10%;
- 2 – поражено 10–29%;
- 3 – поражено 30–49%;
- 4 – поражено 50–69%;
- 5 – поражено 70–89%;
- 6 – поражено 90–100%.

Интенсивность пигментации (И) определяется шкалой, имеющей значения от 0 до 4:

- 0 – отсутствие;
- 1 – слабая;
- 2 – умеренная;
- 3 – выраженная;
- 4 – максимальная.

Однородность цвета (О) определяется шкалой, имеющей значения от 0 до 4:

- 0 – нет пигментации;
- 1 – пятнышки;
- 2 – пятна размером менее 2 см;
- 3 – пятна размером более 2 см;
- 4 – однородная.

Исходя из этих параметров, индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{MASI} = 0,3 (\text{ИЛ} + \text{ОЛ}) \text{Пл} + 0,3 (\text{ИПЩ} + \text{ОПЩ}) \text{ПлЩ} + 0,3 (\text{ИЛЩ} + \text{ОЛЩ}) \text{ПлЩ} + 0,1 (\text{ИП} + \text{ОП}) \text{ПлП}$$

Значения могут быть получены в баллах в диапазоне от 0 до 48, причем при значении баллов меньше или равном 15 определяют слабую степень тяжести заболевания, при значении от 16 до 31 – умеренную, больше или равную 32 – тяжелую.

АНАЛИЗАТОР КОЖИ

Анализатор кожи (Visio Scan® или подобные модели) позволяет получить стандартные фотографии, фотографии в поляризованном свете и колориметрические фотографии, которые фиксируют количество меланина и гемоглобина.

КОЛОРИМЕТРИЯ

Обычный свет и излучение, генерируемое измерительными приборами, проникают в кожу на различную глубину и поглощаются или отражаются по-разному. Основные компоненты, влияющие на цвет кожи, – это меланин, который выглядит серым или коричневым в поверхностных слоях кожи, и гемоглобин, имеющий красный или синий цвет, он обнаруживается в глубоких слоях кожи. Для измерения цвета кожи использовали колориметрический датчик Skin-Colorimeter® CL 400 (Courage-Khazaka, GmbH, Германия). Результаты выражаются в координатах x , y , z и могут быть преобразованы в значения системы CIE 1976 L , a , b . Параметры измерения представлены следующим образом:

L — светлота (в диапазоне от самого темного до самого светлого);

a и b — координаты в цветовом пространстве, где a соответствует положению на оси в диапазоне от зеленого цвета до красного, b — от синего до желтого.

Значение L обратно пропорционально пигментации, значение a – пропорциональ-

но покраснению (например, при эритеме или нарушении микроциркуляции).

Для классификации типа кожи человека вычисляется индивидуальный типологический угол (Individual Typology Angle, ITA), который равен:

$$\text{ITA} = [\arctg ((L - 50) : b)] 180/\pi.$$

По значению этого индекса выделяют следующие типы кожи:

$\text{ITA} > 55$ – очень светлая;

$55 > \text{ITA} > 41$ – светлая;

$41 > \text{ITA} > 28$ – промежуточный тип;

$28 > \text{ITA} > 10$ – темная.

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Для оценки пациентом своего состояния использовалась пятибалльная шкала:

ШКАЛА	ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОМ СОСТОЯНИЯ КОЖИ
5	Очень хорошо
4	Хорошо
3	Удовлетворительно
2	Плохо
1	Очень плохо

Для оценки экспертом состояния кожи пациента применялась такая же пятибалльная шкала, однако при необходимости эксперт мог использовать промежуточные баллы, например 2–3 или 4–5.

Статистическая обработка результатов проведена в соответствии со стандартами, принятыми в доказательной медицине.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нежелательных эффектов после проведенной терапии у обследованной группы пациентов не обнаружено.

Показатели шкалы MASI до лечения составили 25, 50, после лечения – 12,79. Изменение индекса MASI с разницей между средними значениями до и после лечения в 12,71 баллов ($P < 0,0001$) можно интерпретировать как улучшение более, чем на 20%.

Результаты, полученные для параметра L , согласуются с таковыми для MASI. Чем больше значение L , тем меньше пигментирована кожа. Значение L до лечения составляло 6030,71, после лечения – 6387,29 ($P < 0,0012$). ▷

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ M.E.LINE ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАЗМЫ

Параметр ITA коррелирует со значениями MASI и L: чем больше величина ITA, тем светлее кожа. Значение ITA до лечения составляло 38,00, после лечения – 49,00 ($P < 0,0011$), что свидетельствует о положительной динамике: кожа промежуточного типа стала светлой.

При проведении исследований очень важно учитывать одновременно происходящие изменения всех пигментов кожи. Обычно цвет кожи человека обусловлен 4-мя пигментами: меланином, оксигемоглобином, деоксигемоглобином и каротиноидами. В данном исследовании учтено избыточное потребление или изменение потребления каротина (этот пункт был включен в критерии исключения). Для определения гемоглобина важен параметр a, отражающий изменения в диапазоне цветов от зеленого до красного, однако он остался в процессе лечения стабильным.

Таким образом, анализ результатов исследования продемонстрировал положительно значимые и последовательные изменения 3-х параметров, связанных с сокращением избытка меланина при отсутствии изменений гемоглобина.

Как известно, лечение мелазмы делится на две фазы: интенсивная и поддерживающая. В течение интенсивной фазы удовлетворительные субъективные и объективные результаты достигаются в течение 8 недель, при этом отмечается 50% сокращение показателя шкалы MASI по сравнению с исходным значением. В ходе 6-месячной

поддерживающей фазы отмечается дальнейшее уменьшение этого показателя. В данной статье оценивается интенсивная фаза лечения.

Ежедневно применяемые препараты должны всегда использоваться в сочетании с солнцезащитным средством широкого спектра с фактором защиты не менее SPF 30, а также с мягким очищающим средством без запаха.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez N.P., Pathak M.A., Sato S., Fitzpatrick T.B., Sanchez J.L., Mihm M.C. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981, 4, pp. 698–710.

2. Kang W.H., Yoon K.H., Lee E.S., Kim J., Lee K.B., Yim H. et al. Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002, 146/ pp. 228–237.

3. Victor F.C., Gelber J., Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg.* 2004, 8, pp. 97–102.

4. Kimbrough-Green C.K., Griffiths CEM, Finkel L.J., Hamilton T.A., Bulengo-Ransby S.M., Ellis C.N. et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol.* 2004, 130, pp. 727–733.

5. Arroyave L.F., Jaramillo A.P., Jaramillo C.M., Lopera M.C., Quiroz L.M., Lotero M.C. et al. Estadísticas del servicio dermatología del Instituto de Ciencias de la Salud —CES— de 1995 a 1999.

6. *Revista CES Medicina.* 2000, 14, pp. 13–17.

7. Uribe C.M., Jaramillo C.I. 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, pp. 32–37.

8. Sanchez N.P., Pathak M.A., Sato S., Fitzpatrick T.B., Sanchez J.L., Mihm M.C. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981, 4, pp. 698–710.

9. Resnick S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA.* 1963, 199, pp. 95–99.

10. Im S., Kim J., On W.Y., Kang W.H. Increased expression of α -melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2000, 146, pp. 165–167.

11. Perez M., Sanchez J.L., Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermat.* 1983, 81, pp. 543–545.

12. Norlund J.J., Oissy R.E. The biology of melanocytes. En Freinkel RK, Woodley DT (eds.) *The biology of skin, The Parthenon Publishing Group.* 2001, pp. 113–131.

13. Lin J.Y., Fisher D.E. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007, 445 (22), pp. 843–850.

14. Abdel-Malek Z.A., Kadakaro 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, pp. 81–100.

15. Norlund J.J. The melanocyte and epidermal melanin unit: An expanded concept. *Dermatol Clin.* 2007, (25), pp. 271–281.

16. Carlson J.A., Linnete G.P., Aplin A., Ng B., Slominski A. Melanocyte receptors: Clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol Clin.* 2007, (25), pp. 541–557.

17. Santiago-Walker A., Li L., Haas N.K., Herlyn M. Melanocytes: From morphology to application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009, (22), pp. 114–121.

18. Haas N.K., Herlyn M. Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005, (10), pp. 153–163.