

Л.Д. Калюжна, О.О. Ошивалова

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Меланінова гіперпігментація шкіри і сучасні шляхи її корекції

Порушення забарвлення шкіри становить для пацієнта серйозну косметичну проблему. Okрім засмаги, існує велика кількість інших меланінових гіперпігментних уражень шкіри, які мають значне поширення і різні клінічні вияви. Для розв'язання проблеми гіперпігментації шкіри розроблено різні методи та засоби. Останнім часом особливу увагу серед відбілювальних засобів привертають інгібітори тирозинази, зокрема резорцин і його похідні.

Ключові слова

Меланінова гіперпігментація, інгібітори тирозинази, β -резорцинол.

Порушення забарвлення шкіри, або дисхромія, становить для пацієнта серйозну косметичну проблему. Колір шкіри визначається співвідношенням червоного, синього, жовтого і коричневого пігментів. Червоний колір зумовлений вмістом окисленого гемоглобіну в капілярах, синій — редукованого гемоглобіну в шкірних венах і меланінового пігменту в дермі, жовтий колір залежить від вмісту каротиноїдів, коричневий — від вмісту і розподілу меланіну в епідермісі [2]. Вважається, що найбільше на колір шкіри впливають саме вміст та розподіл меланіну.

Успішна терапія порушень меланінової пігментації багато в чому базується на розумінні процесу меланогенезу. Утворення меланінового пігменту залежить від синтезу меланосом у меланоцитах, меланізації меланосом у меланоцитах, перенесення меланосом у кератиноцити, транспорту меланосом кератиноцитами і їх подальше руйнування [3].

Меланізація в меланосомах відбувається за наявності фермента тирозинази. Тирозиназа синтезується в рибосомах, ендоплазматичним шляхом транспортується в апарат Гольджі, а потім у меланосоми. В меланосомах активність тирозинази визначає перебіг реакції тирозин — дигідроксифенілаланін (дофа) — дофахіон. Дофахіон зазнає в подальшому низки змін, у результаті яких утворюється два типи пігменту — феомеланін і еумеланін. Меланізовані меланосоми потім переносяться в кератиноцити. Один меланоцит пов'язаний із 36 кератиноцитами, яким він постачає меланосоми [3, 4].

Кількість меланоцитів у шкірі однаакова в людей будь-якої раси, отже, основними факторами, які впливають на колір шкіри, є ступінь активності меланоцитів та їх співвідношення з кератиноцитами. В осіб з темною шкірою меланоцити синтезують більше меланіну, їхні меланосоми більші за розміром, а руйнування меланосом відбувається повільніше, ніж у людей зі світлою шкірою [1].

Відомі також фактори, що впливають на процес синтезу і транспорту меланіну, зокрема:

- спадкові (при вітиліго, альбінізмі, туберозному склерозі, нейрофіброматозі, синдромі леопарда);
- метаболічні (при гемохроматозі, пізній шкірній гематопорфірії, пістрявій порфірії, первинному біліарному цирозі);
- харчування (при квашиборі, хронічному нефрозі, виразковому коліті, синдромі мальабсорбції, дефіциті вітаміну B_{12});
- ендокринні (при хворобі Аддісона, хворобі Кушинга, у хворих з пухлинами підшлункової залози і легень, при мелазмі);
- хімічні (можуть призводити як до гіpopігментації — феноли, гідрохіон, так і до гіперпігментації шкіри — циклофосфан, метилсечовина, тривалентні сполуки миш'яку);
- фізичні (механічна травма, термічні опіки, УФО);
- запальні та інфекційні (при червоному вовчаку, екземі, псоріазі, червоному плескатому лишай, пемфігусі, вірусних ураженнях шкіри);
- неопластичні (при Т-клітинній лімфомі, чорному акантозі) [9].

Особливої уваги заслуговує УФО, яке є основним пошкоджувальним фактором навколошнього середовища. Стан шкіри людей, який відображає взаємодію з УФО, можна охарактеризувати за допомогою двох термінів. Природний колір шкіри — колір шкіри, що запрограмований генетично і не залежить від впливу УФО та інших факторів навколошнього середовища. Набутий колір шкіри — колір шкіри, який виявляється під час впливу УФО та при гормональних порушеннях [1, 5].

Засмага, відома як меланогенез, насамперед є еквівалентною реакцією на УФ-В опромінення і являє собою підвищення активності меланоцитів. Засмага стає помітною з 3—5-ї доби після опромінення, досягає піку з 10-ї доби до 3—4-го тижня залежно від тілобудови та дози опромінення [4].

Опромінення УФ-А викликає швидкий сірватий відтінок шкіри, який прийнято вважати «негайним потемнінням пігменту» внаслідок фотоокиснення меланіну та повторного перерозподілу меланосом у меланоцитах з навколоядерної зони клітини в периферичній дендритній відростки. Поступово «негайне потемніння пігменту» переходить у «постійне потемніння пігменту», яке може залишатися стабільним [4].

УФ-А засмага залежить від довжини хвилі. УФ-АІ (340—400 нм) промені підвищують щільність меланіну в клітинах базального шару епідермісу, тоді як УФ-АІІ (315/320—340 нм) підвищують синтез і переміщення меланосом через епідерміс в кератиноцити, подібно до змін при УФ-В опроміненні [2].

Окрім засмаги, існує велика кількість інших меланінових гіперпігментних уражень шкіри, які мають значну поширеність і різні клінічні вияви. Патогенетично вони зумовлені або збільшенням синтезу меланіну меланоцитами, що існують (меланотична гіперпігментація), або поширенням активних меланоцитів (меланоцитотична гіперпігментація). Описані вище два шляхи виникнення гіперпігментацій шкіри викликають посилення пігментації різної локалізації — епідермальну, дермальну або змішану (епідермально-дермальну) [4].

Для більшості меланінових гіперпігментацій характерне збільшення синтезу меланіну з нормальним кількістю меланоцитів. Пошкодження може бути локалізованим або дифузним. До епідермальних уражень належать веснянки, плями «кави з молоком», лентіго, невус Беккера. Прикладом дермальної гіперпігментації є гемохроматоз, фіксована пігmentaція у випадках вживання наркотичних речовин, а епідермально-дермальної — мелазма і постзапальна пігmentaція [6].

Для розв'язання проблеми гіперпігментації шкіри розроблено різні методи та засоби, серед яких можна виділити відлущувальні методики (хімічні та ензимні пілінги, мікродермабразія, лазерне шліфування), засоби, що знижують синтез меланіну, та фотозахисні препарати. Засоби, які знижують синтез меланіну, прийнято застосовувати до відбілювальних препаратів і поділяти на препарати, що знижують активність меланоцитів (азелайнova кислота, цинк, мідь, залізо та інші), інгібітори тирозинази (резорцин, гідрохінон, арбутин, койєва кислота, рослинні феноли та інші), інгібітори транспорту меланосом (нікотинамід, соя), антиоксиданти (вітаміни С, Е, зелений чай, силімарин, α -ліпоєва кислота) та інші (α -гідроксикислоти, β -гідроксикислоти) [1]. Однак насправді ефективних препаратів існує мало. На жаль, помітний ефект більшості з них настає після тривалого застосування. Підвищити ефективність терапії можна шляхом комбінації відбілювальних препаратів з відлущувальними.

Останнім часом особливу увагу серед відбілювальних засобів привертають інгібітори тирозинази, зокрема резорцин та його похідні. Це пов'язано з дослідженнями японських науковців, які довели, що похідні резорцину з ізопентильною групою в 6-му положенні чинять більш виразну депігментуючу дію, ніж гідрохінон [7, 8].

Основними показаннями до застосування відбілювальних засобів на основі резорцину вважають післязапальну пігmentaцію, мелазму, веснянки, сонячне лентіго та інші fotoураження шкіри [1].

Компанія Beiersdorf розробила лінію відбілювальних препаратів на основі комбінації β -резорцину з гліциретиновою кислотою, що стало інновацією в лікуванні меланінової гіперпігментації шкіри різного походження. Окрім того, в лабораторних умовах було доведено, що похідна резорцину — β -резорцинол ефективніше стримує активність тирозинази і в менших концентраціях порівняно з гідрохіноном, арбутином або койєвою кислотою.

Було проведено клінічне дослідження з визначення ефективності впливу депігментувальної лінії на основі β -резорцину Even Brighter у пацієнтів з мелазмою, веснянками, сонячним лентіго та постакне. У досліджені взяли участь жінки, середній вік яких становив ($30,2 \pm 1,8$) року, з II і III фототипом шкіри. Вони використовували денний (SPF30, UVA) та нічний креми протягом 12 тиж. Перші ознаки освітлення гіперпігментних вогнищ спостерігалися на 4-й тиждень регулярного використання засобів. Усі хворі добре переносили препарати, алергійних реакцій не було.



1а — лентіго до лікування, 1б — лентіго через 4 тиж лікування, 1в — лентіго через 12 тиж лікування;
 2а — мелазма до лікування, 2б — мелазма через 4 тиж лікування, 2в — мелазма через 12 тиж лікування;
 3а — веснянки до лікування, 3б — веснянки через 4 тиж лікування, 3в — веснянки через 12 тиж лікування;
 4а — постакне до лікування, 4б — постакне через 4 тиж лікування, 4в — постакне через 12 тиж лікування.

Рис. 1. Клінічна ефективність відбілювальних засобів на основі β -резорцинулу через 4 та 12 тиж

Контроль ефективності Even Brighter проводили методом оптичної дерматоскопії за допомогою апарату HEINE DELTA 20 і шляхом вимірювання відносної концентрації меланіну шкіри приладом SoftPlus до початку лікування, через 4 тиж застосування засобів та в кінці курсу терапії через 12 тиж (рис. 1, 2).

Застосування відбілювальної лінії на основі β -резорцинулу у хворих з меланіновою гіперпігментацією сприяло значному зниженню концентрації меланіну в шкірі: при мелазмі та веснянках — у 3 та 3,5 разу відповідно, при лентіго та постакне — в 4,2 у 4 рази відповідно

(рис. 2). Клінічно спостерігалося загальне покращення кольору шкіри та виразне освітлення гіперпігментних плям (див. рис. 1). Дослідження проводилося у період року з поступовим підвищеннем інтенсивності інсоляції (березень — травень), але це не мало суттєвого впливу, оскільки денний засіб містив повноцінний фільтр від УФ-В та УФ-А променів. Крім цього, гліцирретинова кислота, що є компонентом засобів Even Brighter, здійснює захист та антиоксидантне відновлення УФ-індукованого ушкодження клітин шкіри і таким чином значно покращує ефективність

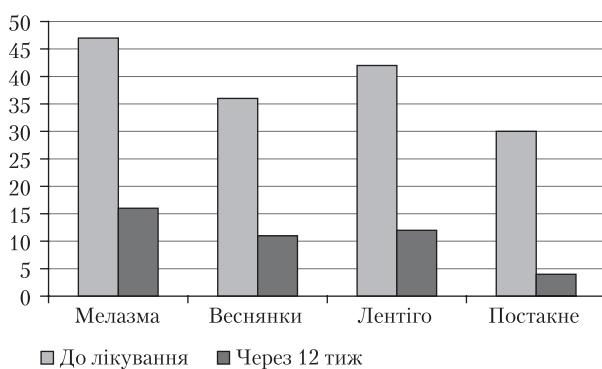


Рис. 2. Рівень меланіну шкіри (умовні одиниці) у хворих до лікування та через 12 тиж лікування відбілювальними засобами на основі β-резорцинуолу

Список літератури

- Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / Л. Бауманн, пер. с англ. / Под ред. д. м. н., проф. Н.Н. Потекаева.— М.: МЕДпресс-информ, 2012.— 688 с.
- Дermatologia. Физиатрика в клинической практике: в 3 т. / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац и др., пер. с англ. / Под. общ. ред. акад. А.А. Кубановой. Т. 2.— М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.— 842 с.
- Папий Н.А., Пипий Т.Н. Медицинская косметология: руководство для врачей.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.— 512 с.
- Cayce K.A., McMichael A.J., Feldman S.R.. Hyperpigmentation: An Overview of the Common Afflictions // Disclosures Dermatology Nursing.— 2004.— Vol. 16 (5).— P. 401–416.
- Clydesdale G.J., Dandie G.W., Muller H.K. Ultraviolet light induced injury: Immunological and inflammatory effects // Immunol. Cell. Biol.— 2001.— Vol. 79.— P. 547.
- Ortonne J.P., Bahadoran P., Fitzpatrick T.B. et al. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.— McGraw Hill: New York; 2003.— P. 836–881.
- Shimizu K., Kondo R., Sakai K. Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes and related 4-substituted resorcinols: structure-activity investigations // Planta Med.— 2000.— Vol. 66.— P. 11.
- Tasaka K., Kamei C., Nakano S. Effects of certain resorcinol derivatives on the tyrosinase activity and the growth of melanoma cells // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 1998.— Vol. 20.— P. 99.
- Wang C.C., Hui C.Y., Sue Y.M. et al. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons // Dermatol. Surg.— 2004.— Vol. 30 (9).— P. 1196–1200.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Ошивалова

Національна медичинська академія післядипломного обознання імені П.Л. Шупика МЗ України, Київ

Меланиновая гиперпигментация кожи и современные пути ее коррекции

Нарушение окраски кожи представляет для пациента серьезную косметическую проблему. Кроме загара, существует множество других меланиновых гиперпигментных поражений кожи, которые имеют широкую распространенность и различные клинические проявления. Для решения проблемы гиперпигментации кожи разработаны различные методы и средства. В последнее время особое внимание среди отбеливающих средств привлекают ингибиторы тирозиназы, в частности резорцин и его производные.

Ключевые слова: меланиновая гиперпигментация, ингибиторы тирозиназы, β-резорцинол.

L.D. Kalyuzhna, O.O. Oshyvalova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Melanin hyperpigmentation of skin and modern ways of its correction

Discoloration of skin is a serious cosmetic problem for the patient. In addition to tanning, there are many other hyperpigmented melanin skin lesions which have a high prevalence and various clinical manifestations. Various methods and tools are developed to solve the problem of skin hyperpigmentation. Among bleaches, special attention has recently been attracted to tyrosinase inhibitors, specifically to resorcinol and its derivatives.

Key words: melanin hyperpigmentation, tyrosinase inhibitors, β-resorcinol.

Дані про авторів:

Калюжна Лідія Денисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52, тел./факс (044) 249-46-56. E-mail: derma-nmapo@ukr.net

Ошивалова Олена Олександровна, к. мед. н., асист. кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України