



ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ: *этиология и основные способы терапии*

С какими основными типами гиперпигментаций врачи сталкиваются чаще всего? Как правильно вести пациентов? На что следует обращать особое внимание, назначая терапию? Какие методы коррекции сегодня используются наиболее широко? Какие считаются наиболее перспективными? Какие новые данные получены?



ЕКАТЕРИНА ВЕРТИЕВА, к.м.н.,
врач-дерматовенеролог Клиники кожных
и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ 2
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ОЛЬГА ОЛИСОВА, д.м.н.,
профессор, зав. кафедрой кожных и венерических
болезней лечебного факультета Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова
Москва

Каждый дерматолог/косметолог в своей клинической практике сталкивается с лечением пигментаций различного генеза. Устойчивость к терапии и частые рецидивы делают эту проблему достаточно сложной, несмотря на широкий спектр методов коррекции данной патологии.

ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ: ПАТОГЕНЕЗ

Гиперпигментации могут быть обусловлены различными факторами: генетическими, эндокринными, метаболическими, лекарственными, физическими и химическими. Поэтому при диагностике необходим подробный сбор анамнеза. В клинической практике врачи сталкиваются с мелазмой (хлоазмой), эфелидами, солнечным лентиго, лекарственными меланодермиями и такими редкими токсическими состояниями, как меланоз Рилия, токсическая меланодермия Габермана-Гоффмана и др.

ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ: ПРИЧИНЫ

1. Эндокринные и метаболические нарушения. Часто нарушения пигментации возникают на фоне беременности («маска беременных»), при наличии опухолей, продуцирующих меланостимулирующий гормон, болезни Аддисона, пеллагре.
2. Лекарственные препараты. По данным литературы, формированию меланодермий способствует прием некоторых антиаритмиков, антиконвульсантов, цитостатиков, псорала-

3. Профессиональная деятельность. Здесь речь идет о работе с тяжелыми металлами, нефтью и продуктами ее переработки, мышьяком, которые выступают в качестве фотосенсибилизирующего агента. Примером служат меланоз Рилия и меланодермия Габермана-Гоффмана.
4. УФ-излучение, в том числе такие методы физиотерапии, как ПУВА или УФБ-311.
5. Воспалительные дерматозы. Так, гиперпигментация возникает в результате регресса высыпаний при акне, атопическом дерматите, красном



Хлоазмой болеют преимущественно женщины, однако она встречается и у 10% мужчин. Это связано с повышением в их гормональном профиле лютеинизирующего гормона и снижением тестостерона.

ленов, пероральных контрацептивов или нанесение на кожу веществ, обладающих фотосенсибилизирующим действием.

плоском лишае, а также после косметических процедур (пилингов, лазерных шлифовок). Данные состояния обычно не требуют терапии и самостоя-



Фото 1. Солнечное лентиго у пациентки 29 лет, возникшее после солнечного ожога.



Фото 2. Солнечное лентиго у пациентки 72 лет.

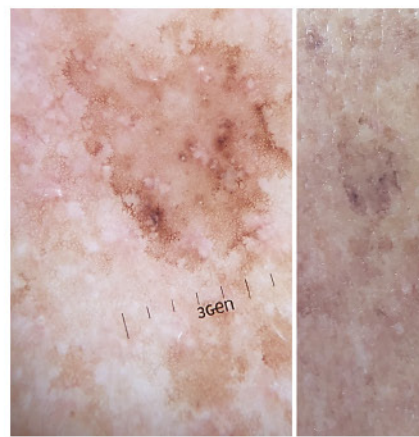


Фото 3. Солнечное лентиго у пациента 53 лет.

тельно регрессируют с течением времени.

Исходя из сказанного, необходимо в первую очередь выявлять причину гиперпигментации. Чаще пациенты обращаются к врачам по вопросам мелазмы, солнечного лентиго и пигментации неясного генеза.

Мелазма (хлоазма) — приобретенный гипермеланоз. Его патогенез связан с активностью эстрогенов, прогестерона и лютеинизирующего гормона. Колебания гормонального фона обычно бывают вызваны беременностью, приемом пероральных контрацептивов, а также опухолями яичников. Меланоциты содержат рецепторы эстрогенов, которые стимулируют активность этих клеток. Болеют преимущественно женщины, однако хлоазма встречается и у 10% мужчин. Это связано с повышением в их гормональном профиле лютеинизирующего гормона и снижением тестостерона. Имеются данные о влиянии УФ-излучения на формирование мелазмы и о генетической предрасположенности к этому процессу.

Клиническая картина мелазмы представлена пятнами неправильных очертаний, коричне-

вой окраски, расположенными чаще на коже лица. Шелушение при этом отсутствует.

Особенное внимание следует уделять пациентам с **солнечным лентиго**. Это связано с ри-

ском развития у них меланомы, базальноклеточной карциномы, актинического кератоза. Лентиго представляет собой очаги гиперпигментации с неправильными очертаниями, диаметром от 0,5 до 1,5 см, коричневой

Формы меланина и фототип кожи



Независимо от разницы в цвете кожи у представителей разных рас, количество меланоцитов генетически детерминировано и приблизительно одинаково у всех. А цвет кожи обусловлен соотношением двух форм меланина. Преобладание феомеланина (растворимого пигмента: оттенки кожи — от желтого до коричневого) характерно для светлокожих; эумеланина (нерастворимого пигмента: кожа черного и коричневого цвета) — для темнокожих. Именно соотношение этих форм меланина определяет фототип кожи.

Меланин синтезируется в меланоцитах, располагающихся преимущественно в базальном слое эпидермиса и в небольшом количестве — в дерме. В клетки эпидермиса он поступает по дендритным отросткам меланоцитов.

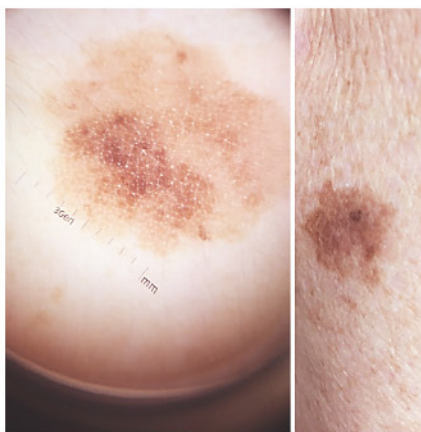


Фото 4. Солнечное лентиго у пациентки 65 лет.

окраски, часто сопровождающиеся гиперкератозом. Обычно на коже таких пациентов присутствуют другие признаки фотоповреждения, такие как эластоз и актинический кератоз. По данным литературы, в анамнезе у этих пациентов присутствуют множественные солнечные ожоги в возрасте до 18 лет.

ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ: ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациентов с гиперпигментацией включает три аспекта:

1. Ежедневное применение солнцезащитных средств. Рекомендованный SPF — более 50. Фотозащитные кремы используются вне зависимости от времени года и солнечной активности.
2. Ежедневное применение фармакологических и косметологических средств с отбеливающим эффектом.
3. Косметологические процедуры, направленные на десквамацию эпидермиса или фотодеструкцию меланинсодержащих клеток.

Несмотря на широкий выбор марок, количество активных ингредиентов, способных воз-

действовать на патогенез гиперпигментации, ограничено. К ним относят азелаиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, арбутин, экстракт солодки, койевую кислоту, топические глюкокортикостероиды, ретиноиды, гидрохинон.

Отбеливающие компоненты наружных препаратов

Хороший эффект продолжает демонстрировать азелаиновая кислота. На российском рынке

кислота восстанавливает ДОФА-хром, ингибирует тирозиназу. Однако возможна аллергическая реакция на это вещество.

Наиболее эффективным препаратом остается гидрохинон — феноловый ингибитор тирозиназы, способный угнетать синтез нуклеиновых кислот меланоцитов. Накоплен большой опыт применения гидрохинона и установлено, что эфиры этого соединения вызывают гибель меланоцитов и необратимую депигментацию. В связи с этим его



Согласно данным, полученным профессором О.Ю. Олисовой и соавт., 3–5 сеансов микроплазменной радиочастотной терапии приводят к регрессу пигментации более чем на 51% у 32 из 35 пациентов.

существует два препарата с ее максимальной концентрацией (20%) — «Скинорен» и «Азелик». Азелаиновая кислота ингибирует синтез ДНК и клеточное дыхание аномальных меланоцитов. Курс лечения составляет не менее трех месяцев. При этом необходимо помнить о местной реакции кожи (особенно на начальном этапе) в виде жжения, гиперемии, шелушения. Эти симптомы проходят самостоятельно в течение первой недели применения и не требуют прекращения терапии.

Широко используется в борьбе с гиперпигментацией аскорбиновая кислота. Она входит в состав средств лечебной косметики или вводится мезотерапевтически (в технике напаж или микропапульно). Аскорбиновая

применение носит очень строгие ограничения в большинстве стран Европы*.

Ретиноиды вызывают десквамацию и стимулируют регенерацию корнеоцитов, ингибируют межклеточный транспорт меланосом и тирозиназу. Используются в составе косметических препаратов и ретиноевых пилингов. В первые дни применения могут спровоцировать небольшую воспалительную реакцию в виде жжения, гиперемии, шелушения, которая обычно быстро проходит.

Дермато- косметологические методы

Для борьбы с гиперпигментацией широко используют дермато-

* Для отбеливания кожи разрешено применение производных гидрохинона, например его моноэтилового эфира, но с ограничениями — в концентрациях не более 5% только для профессионального использования.



Фото 5. Мелазма на фоне беременности.



Фото 6. Гиперпигментация на фоне приема пероральных контрацептивов.

косметологические методы: пилинги, криодеструкцию, лазеры и др. Остановимся подробнее на некоторых из них.

При химическом воздействии пилинга происходит усиление десквамации и слущивание эпидермиса, содержащего избыточное количество меланина. При этом необходимо дополнительное применение космецевтических средств (ингибиторов меланогенеза) с целью воздействия на вновь синтезированные клетки эпидермиса. При лечении гиперпигментации обычно используют гликолевую, молочную, койевую и фруктовые кислоты. Гликолевая кислота характеризуется самыми маленькими размерами молекулы и, следовательно, глубже проникает в дерму. Пилинг проводится курсом 7–10 процедур, 1 раз в 7–10 дней в осенне-зимний период.

При локализации очагов в области рук и плечевого пояса рекомендовано проведение салицилового пилинга, часто в сочетании с топическим третиноином. С осторожностью применяют пилинги с трихлоруксусной кислотой (ТСА). Принцип их действия тот же — десквамация меланиносодержащих слоев эпидермиса. Но следует помнить, что при возрастании концентрации этой кислоты увеличивается вероятность поствоспалительной пигментации, поэтому необходимо анализировать фототип кожи пациента и концентрацию ТСА.

Необходимым условием при проведении курса пилингов является ежедневная фотозащита (препараты с SPF 15 и более).

Для лечения фотостарения и лентиго применяют криопилинг и криодеструкцию жидким азотом. Основной проблемой



Фото 7. Гиперпигментация неясной этиологии.

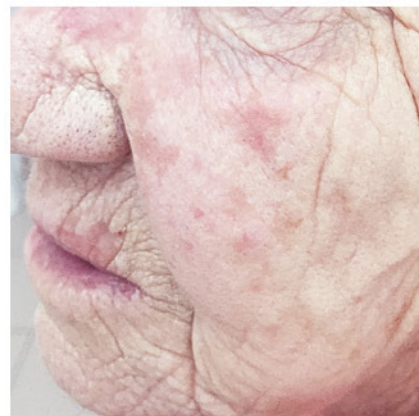
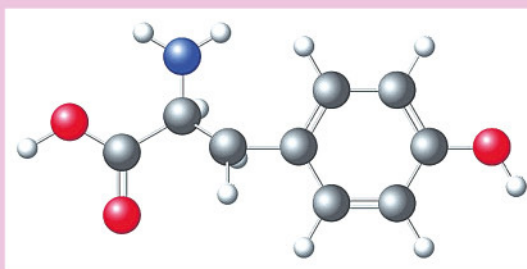


Фото 8. Лентиго, актинический кератоз, эластоз.

Синтез меланина: химия процесса



Субстратом для синтеза меланина является аминокислота тирозин. Под воздействием фермента тирозиназы происходит окисление тирозина до 3,4 дигидроксифенилаланина (L-ДОФА) и его преобразование в ДОФА-хром. Далее возможны два варианта реакции. Первый характеризуется образованием 5,6 дигидроксииндол-2-карбоксильной кислоты или 5,6 дигидроксииндола, в результате чего формируется эумеланин. Синтез 5-S-цистеинил-ДОФА образует феомеланин.

Тирозиназа — это Cu-содержащий фермент. В основе действия большинства депигментирующих средств лежит принцип ее ингибирования. Данный процесс осуществляется путем образования нерастворимого соединения с медью и другими коферментами (азелаиновая кислота, ретиноиды) или благодаря конкурентному связыванию феноловых соединений тирозиназой (гидрохинон).

при локальной криодеструкции является формирование гиперпигментированного венчика по периферии зоны воздействия вследствие регресса воспалительной реакции.

Новая эра лечения пигментаций началась с применения лазеров. В основе действия CO₂-лазера лежит неселективное выпаривание меланинодерживающих клеток. CO₂-лазер применяется фокусно или на всю зону, что способствует не только регрессу пигментаций, но и редукции мелких морщин и улучшению качества кожи.

Перспективным направлением является фототермолиз гиперпигментированных очагов. Для этого применяется александритовый лазер (755 нм), лазер на красителях, Er:YAG-лазер (2940

нм). Эрбиевый лазер с энергией 5.1–7.6 Дж/см² рекомендован для резистентной к другой терапии мелазмы.

Получены данные о регрессе эфелид и лентиго у 75% больных при применении IPL системы. Это фотосистема с широкополосным длинноимпульсным светом, в основе ее работы лежит принцип селективного фототермолиза. Однако фракционная лазерная обработка может сама индуцировать развитие гипопигментации, поствоспалительной гиперпигментации, особенно у лиц с III–V фототипами кожи по Фитцпатрику.

Есть данные об успешном применении микроплазменной радиочастотной технологии, основанной на превращении

газообразного азота в плазму посредством радиочастотной энергии. Плазма вызывает абляцию эпителия, его реэпителизацию и дермальное ремоделирование коллагена. Существуют работы об успешном применении этого метода для коррекции рубцов. Согласно данным, полученным профессором О.Ю. Олисовой и соавт., 3–5 сеансов микроплазменной радиочастотной терапии приводят к регрессу пигментации более чем на 51% у 32 из 35 пациентов.

Лечение гиперпигментации является сложной задачей, хорошего эффекта при решении которой можно добиться только благодаря комплексному и индивидуальному подходу.

Клинический случай

Пациентка К., 36 лет, обратилась в клинику с жалобами на очаг пигментации в височной области.

Из анамнеза: известно, что очаг пигментации появился после солнечного ожога год назад. Самостоятельно не лечилась. Пигментация усиливалась, образование со временем видоизменялось, в связи с чем пациентка и обратилась к нам в клинику.

При осмотре было произведено дерматоскопическое исследование для исключения злокачественности образования.

Диагноз: солнечное лентиго.

Назначения. Терапия проводилась в несколько этапов. На начальном этапе были назначены сыворотка и крем, содержащие гликолевую, салициловую, аскорбиновую кислоты и экстракт корня солодки (курс 6 месяцев). Далее очаг был обработан александритовым лазером с длиной волны 755 нм. Также пациентке по ее желанию был удален интрадермальный невус в околоушной области.

Результат. Эффективность терапии может быть охарактеризована как высокая. На месте удаленного дермального невуса есть пятно, которое со временем побледнеет.

Рекомендации. Пациентке рекомендовано избегать воздействия солнечных лучей и использовать солнцезащитные средства с SPF 30+.



а



б

Фото 1. Пациентка К.: а — до; б — через месяц после комплексной коррекции солнечного лентиго и удаления дермального невуса.



Коррекция гиперпигментации:

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- 1) Устойчивость к терапии и частые рецидивы делают проблему пигментации достаточно сложной, несмотря на широкий спектр методов коррекции.
- 2) Гиперпигментации могут быть обусловлены различными факторами: генетическими, эндокринными, метаболическими, лекарственными, физическими и химическими, поэтому важен подробный сбор анамнеза.
- 3) Чаще всего пациенты обращаются к врачам по вопросам мелазмы, солнечного лентиго и пигментации неясного генеза.
- 4) Ведение пациентов с гиперпигментацией включает три аспекта: ежедневное применение фотозащитных средств (SPF 50+) и отбеливающих препаратов, проведение процедур, направленных на десквамацию эпидермиса или фотодеструкцию меланин-содержащих клеток.
- 5) Самые распространенные отбеливающие вещества: азелаиновая, аскорбиновая и койевая кислоты, арбутин, экстракт солодки, топические глюкокортикостероиды, ретиноиды, гидрохинон.
- 6) Для борьбы с гиперпигментацией широко используют химические пилинги, криодеструкцию, лазерное воздействие, IPL. Есть данные об успешном применении микроплазменной радиочастотной технологии.
- 7) Важно учитывать, что фракционная лазерная обработка может сама индуцировать развитие гиперпигментации, особенно при III–V фототипах кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нетруненко И.Ю., Игнатъев Д.В. Гиперпигментация: проблемы и пути их решения. *Consilium medicum* (приложение). Дерматология. 2007; 2: 12–6.
2. Патология кожи. В 2 т. Т.1. Общая патология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева. Г.М. Цветковой. М. Медицина. 1993. 336 с.
3. Prota G., Napolitano A. Melanin pigmentation and skin photoprotection — recent advances and opportunities. *Cosmetic science conference (Montjuic-2, Barcelona) Proceedings*. 2000/5–11.
4. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Д. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. М.: Бинном; 2012.
5. Kim Y.J., Chang J.E., Kurisawa M., Uyama H., Kobayashi S. New tyrosinase inhibitors, (+)-catechin — aldehyde polycondesates. *Biomacromolecules*. 2004. Mar–apr. 5(2). 474–9.
6. Олисова О.Ю. Новые возможности в лечении гиперпигментаций. *Лечащий врач*. 2011; 5: 39–40.
7. Олисова О.Ю. Эффективность иклена в лечении приобретенных гиперпигментаций. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006; 4: 38–41.
8. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фитцпатрику. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика; 2007.
9. Grimes P. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.*, 1995; 113: 1453–1457.
10. Sialy R., Hassan I., Kaur I., Dash R.J. Melasma in men: a hormonal profile. *J Dermatol.*, 2000; 27: 64–65.
11. Breathnach A.S., Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis*. 1996. 57(1 suppl). 36–45
12. Wester R.C., Melendres J., Hui X., Cox R., Serranzana S., Zhai H., Quan D., Maibach H.I. Human in vivo and in vitro hydroquinone bioavailability, metabolism and disposition. *Journal toxicology environment health*. 1998. 54(4). 301–17
13. Swinehart J.M. Salicylic acid ointment peeling of the hands and forearms. Effective nonsurgical removal of pigmented lesions and actinic damage.
14. Chun E.Y., Lee J.B., Lee K.N. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatology surgeon*. 2004 apr. 30(4). 512–6.
15. Marrero G.M., Kats B.E. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-fluouracil and glycolic acid. *Dermatology surgeon*. 1998 sept. 24(9). 973–8.
16. Trimas S.J., Ellis D.A., Metz R.D. The carbon dioxide laser. An alternative for the treatment of actinically damaged skin. *Dermatology surgeon* 1998 aug. 24(8). 933–4.
17. Swinehart J.M. Salicylic acid ointment peeling of the hands and forearms. Effective nonsurgical removal of pigmented lesions and actinic damage.
18. Kawada A., Shiraishi H., Asai M., Kameyama H., Sangen Y., Aragane Y., Tezuka S. Clinical improvement of solar lentigines and ephelides with Intense pulsed light. *Dermatology surgeon*. 2002 jun. 28(6). 504–8.
19. Jin-Ping Ding, Lin Fang, Lian-Zhao Wang The use of micro-plasma radiofrequency technology in secondary skin graft contraction: 2 case reports. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2015; 17: 301–303.
20. Халачи Ш., Оренштейн А., Менегель Т., Лапидот М. Новая фракционная микроплазменная RF-технология для лечения постугревых рубцов и глубоких морщин: пилотное исследование. *Аппаратная косметология и физиотерапия* 2011; 4: 26–30.