

4. Ohshima H, Oyobikawa M, Tada A. Melanin and facial skin fluorescence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res. Technol.* 2009; 15(4): 496–502.
5. Olisova O.Yu., Andreeva E.V. Once again on the problem of hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(2): 20–4. (in Russian)
6. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Hyperpigmentation of the skin: modern views on the etiology and pathogenesis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 178–83. (in Russian)
7. Monnier V.M. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 419(1): 1–15.
8. Ott C., Jacobs K., Hauke E., Navarrete Santos A., Grune T., Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014; 2(1): 411–29. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
9. Ichihashi M., Yagi M., Nomoto K., Yonei Y. Glycation stress and photo-aging in skin. *J. Anti-Aging Med.* 2011; 8(3): 23–9. Available at: <http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2011/8%283%292329en.pdf>
10. Loughlin D.T., Artlett C.M. Precursor of advanced glycation end products mediates ER-stress-induced caspase-3 activation of human dermal fibroblasts through NAD(P) H oxidase 4. *PLoS One.* 2010; 5(6): e11093.
11. Corstjens H., Dicantio D., Muizzuddin N., Neven A., Sparacio R., Declercq L., et al. Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. *Exp. Gerontol.* 2008; 43(7): 663–7. DOI: 10.1016/j.exger.2008.01.012.
12. Kawabata K., Yoshikawa H., Saruwatari K., Akazawa Y., Inoue T., Kuze T., et al. The presence of N(ε)-(Carboxymethyl) lysine in the human epidermis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1814(10): 1246–52. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.06.006.
13. Fleming T.H., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology.* 2011; 57(5): 435–43. DOI: 10.1159/000322087.
14. Ramasamy R., Yan S.F., Schmidt A.M. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86(3): 505–12. DOI: 10.1189/jlb.0409230.
15. Fan X., Sell D.R., Zhang J., Nemet I., Theves M., Lu J., et al. Anaerobic vs aerobic pathways of carbonyl and oxidant stress in human lens and skin during aging and in diabetes: A comparative analysis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49(5): 847–56. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.003.
16. Nagai R., Fujiwara Y., Mera K., Yamagata K., Sakashita N., Takeya M. Immunochemical detection of Nε-pyrrolysine-(carboxyethyl)lysine using a specific antibody. *J. Immunol. Methods.* 2008; 332(1–2): 112–20. DOI: 10.1016/j.jim.2007.12.020.
17. Xue M., Rabbani N., Thornalley P.J. Glyoxalase in ageing. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2011; 22(3): 293–301. DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.02.013.
18. Ichihashi M., Ando H. The maximal cumulative solar UVB dose allowed to maintain healthy and young skin and prevent premature photoaging. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(Suppl. 1): 43–6. DOI: 10.1111/exd.12393.
19. Van Schaffingen E., Collard F., Wiame E., Veiga-da-Cunha M. Enzymatic repair of Amadori products. *Amino Acids.* 2012; 42(4): 1143–50. DOI: 10.1007/s00726-010-0780-3.
20. Farris P.K. Innovative cosmeceuticals: sirtuin activators and anti-glycation compounds. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011; 30(3): 163–6. DOI: 10.1016/j.sder.2011.05.004.
21. Wu X., Monnier V.M. Enzymatic deglycation of proteins. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 419(1): 16–24.
22. Hori M., Kishimoto S., Tezuka Y., Nishigori H., Nomoto K., Hamada U., Yonei Y. Double-blind study on effects of glucosyl ceramide in beet extract on skin elasticity and fibronectin production in human dermal fibroblasts. *J. Anti-Aging Med.* 2010; 7(11): 129–42. Available at: [http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2010/7\(11\)129-142.pdf](http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2010/7(11)129-142.pdf)
23. Yonei Y., Yagi M., Hibino S., Matsuura N. Herbal extracts inhibit Maillard reaction, and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Anti-Aging Med.* 2008; 5(10): 93–8. Available at: [http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2008/5\(10\)93-98.pdf](http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2008/5(10)93-98.pdf)
24. Yonei Y., Miyazaki R., Takahashi Y., Takahashi H., Nomoto K., Yagi M., et al. Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J. Anti-Aging Med.* 2010; 7(5): 26–35.
25. Gkogkolou P., Bohm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012; 4(3): 259–70. DOI: 10.4161/derm.22028.
26. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging (2 tons). St.Petersburg: Science; 2008. (in Russian)
27. Emelyanov V.V., Maksimova N.E., Mochulskaya N.N., Chereshev V.A. Non-enzymatic glycosylation of proteins: chemistry, pathophysiology, correction prospects. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. Russian Journal (Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevicheskoy khimii)*. 2010; 1: 3–15. (in Russian)

Поступила 13.04.17

Принята к печати 26.07.17

© КРУГЛОВА Л.С., ИКОННИКОВА Е.В., 2017

УДК 616.5-003.829-085.849.19

Круглова Л.С., Иконникова Е.В.

ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ КОЖИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (часть 2)

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия

Представлен краткий обзор литературы основных методов терапии гиперпигментации на основе современных научных публикаций. В обзоре отражены основные тенденции применения наружных средств, лазерной и светотерапии, а также возможности комбинации некоторых методов лечения.

Ключевые слова: обзор литературы; гиперпигментация; мелазма; лазер; лазерная терапия; меланин; лентигино.

Для цитирования: Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современный взгляд на методы коррекции (часть 2). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(4): 248–251. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251>

Kruglova L.S., Ikonnikova E.V.

NONNEOPLASTIC HYPERPIGMENTATION OF THE SKIN: MODERN VIEWS ON METHODS OF CORRECTION

Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation

A brief literature review of the main methods of treatment of hyperpigmentation on the basis of modern scientific publications is presented. The overview reflects the main trends in the use of external treatment, laser and light therapy, and the possibility of a combination of some methods of treatment.

Keywords: hyperpigmentation; melasma; laser; laser therapy; melanin; lentiginos.

For citation: Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Hyperpigmentation of the skin: modern views on methods of correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(4): 248–251. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09 March 2017

Accepted 15 May 2017

Гиперпигментация лица, будучи в ряде случаев косметическим дефектом, способна в значительной степени снижать качество жизни пациентов [1]. Лечение гиперпигментации продолжает оставаться довольно сложной задачей, поскольку до сих пор не существует универсально эффективной терапии, к тому же существующие методы имеют разную степень эффективности.

Многие доклады, посвященные лечению пигментации, базируются на небольшом количестве пациентов, поэтому весьма трудно оценить эффективность различных видов предлагаемой терапии. Существует несколько наиболее востребованных методов лечения, но некоторые из них оказываются под все более пристальным вниманием, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований в области патогенеза и лечения.

Стандартный план лечения обычно включает удаление провоцирующих факторов, использование фотозащиты и проведение активной редукции пигмента с помощью средств для местного применения или посредством физических методов [2, 3].

Общие рекомендации. Пациентам, которые имеют повышенный риск возникновения гиперпигментации (особенно с типом кожи IV–VI по Фитцпатрику), рекомендуется не находиться на открытом солнце в часы пика солнечной активности (с 11.00 до 16.00); защищать кожу с помощью солнцезащитных средств; носить одежду, максимально скрывающую от солнца [2]. Если гиперпигментация связана с применением пероральных контрацептивов (мелазма), следует рассмотреть возможность отмены данных препаратов [4].

Местная терапия. Осветляющие пигментацию препараты широко используются во всем мире. Золотым стандартом наружной терапии признан гидрохинон, однако ведется поиск новых альтернативных методов лечения. Понимание молекулярных механизмов, участвующих в образовании гиперпигментации, привело к появлению нескольких запатентованных составов препаратов, которые сочетают осветляющие кожу агенты, действующие через механизмы меланогенеза. В будущем комбинированные средства для местного применения, предназначенные для воздействия на несколько этапов процесса синтеза меланина и его распределения, должны предусматривать сочетание клинической эффективности с более низкими показателями побочных эффектов.

Наружная терапия

Актуальные методы лечения расстройств гиперпигментации направлены на срыв ферментативных процессов производства пигмента в меланоцитах. При выработке меланина тирозиназа служит ферментом, определяющим скорость преобразования L-тирозины в L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-ДОФА). Двухвалентные ионы меди также необходимы для синтеза меланина. Блокировка этих молекул приводит к уменьшению меланизации.

Гидрохинон (1,4-дигидроксibenзол) является стандартом лечения гиперпигментации в течение более чем 50 лет. Считается, что он действует путем ингибирования тирозиназы, таким образом уменьшая образование меланина. Это также приводит к деградации меланосом и ингибирует синтез ДНК и РНК меланоцитов. Однако гидрохинон может оказывать токсическое действие и на прочие клетки кожи [5].

Эффективность гидрохинона зависит от нескольких факторов: глубины залегания пигмента (эпидермальная пигментация реагирует лучше, чем дермальная), концентрации гидрохинона и вида основы лечебного средства (форма в виде водно-спиртового раствора наиболее эффективна), обычно используют в концентрации 2–5%. Реакция на лечение становится очевидной после 5–7 нед, и терапия может быть продолжена в течение 3–12 мес.

Неблагоприятные реакции на гидрохинон зависят от дозы и продолжительности применения. Также известно, что препарат легко проникает в глубокие слои кожи и может попасть в кровоток, вызывая комплекс осложнений. Основные побочные реакции представлены такими состояниями, как эритема, контактный и аллергический дерматит, стойкая депигментация, экзогенный охроноз. Неконтролируемое применение высокой концентрации гидрохинона и/или чрезмерно длительное использование может увеличить риск появления побочных эффектов [4].

Аскорбиновая кислота, также известная как витамин С, обладает антиоксидантными свойствами и способностью тормозить меланогенез, ингибируя тирозиназу (связывая медь в активном центре тирозиназы).

Для корреспонденции:

Иконникова Евгения Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For correspondence:

Ikonnikova Evgeniya V., assistant, the department of dermatology and cosmetology of Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: evikonnikova@bk.ru

Information about authors:

Kruglova Larisa S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

Являясь сильным восстановителем, аскорбиновая кислота способна восстановить ДОФА-хром до ДОФА-хинона.

Аскорбиновая кислота может быть использована в качестве отдельного агента или в составе комбинированной терапии. В целом эта молекула быстро окисляется, крайне нестабильна и при использовании в качестве монотерапии дает слабые результаты. Вследствие этого, как правило, ее сочетают с другими действующими веществами для повышения терапевтической эффективности [4].

Гликолевая кислота напрямую ингибирует тирозиназу, а также уменьшает гиперпигментацию за счет влияния на ремоделирование эпидермиса и ускорение шелушения. Сочетание 10% гликолевой кислоты и 4% гидрохинона показало свою эффективность в лечении гиперпигментации. Побочные эффекты могут включать раздражение и покраснение, которые устраняются после прекращения использования препарата и при применении адекватных увлажняющих средств [4].

Азелаиновая кислота обладает антипролиферативным и цитотоксическим действием на меланоциты. Она действует как слабый, обратимый, конкурентный ингибитор тирозиназы. Другой возможный механизм ее действия заключается в понижении образования свободных радикалов. В целом азелаиновая кислота хорошо переносится. Наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как зуд, эритема, шелушение и жжение [5].

Ретиноиды способны уменьшать гиперпигментацию с помощью нескольких механизмов, включая увеличенную потерю меланина путем стимулирования оборота кератиноцитов, а также уменьшают меланосомную передачу за счет сокращения времени контакта между кератиноцитами и меланоцитами и способствуют лучшему проникновению других активных ингредиентов [6]. Ретиноиды ингибируют транскрипцию тирозиназы, прерывают синтез меланина и ингибируют тирозиназа-связанные белки 1 и 2.

Ретиноиды также были признаны эффективными и в сочетании с другими агентами, в том числе с гидрохиноном, молочной и аскорбиновой кислотой. Раздражение кожи – наиболее распространенный побочный эффект. Чрезмерное раздражение может привести к усилению гиперпигментации, поэтому данные средства следует использовать с осторожностью [4].

Меквинол – производное гидрохинона, действует как конкурентный ингибитор тирозиназы, уменьшая образование предшественников меланина. Эффективная комбинация для лечения гиперпигментации включает 2% меквинол с 0,01% третиноином. Несмотря на то, что меквинол показал эффективность в комбинированных препаратах, контролируемые клинические исследования по-прежнему необходимы, чтобы установить эффективность монотерапии меквинолом [7].

Койевая кислота – продукт метаболизма грибов видов *Aspergillus* и *Penicillium*. Она способна подавлять выработку тирозиназы путем ее ингибирования через связывание меди в активном центре фермента. Как правило, используется не как одиночный агент, а в комбинации с другими действующими веществами [5]. Проведенные исследования показали неоднозначные результаты. В одном исследовании результаты 12-недельной терапии мелазмы гелем, содержащим 2% гидрохинона, 10% гликолевой и 2% койевой кислоты, показали более значительную эффективность (60%), чем гель, который содержал только гликолевую кислоту и гидрохинон (47,5%) [4].

Результаты другого исследования, сравнивающего комбинацию гликолевой кислоты с гидрохиноном и гликолевой кислоты с койевой кислотой, не показали статистически значимых различий в клинической эффективности. Койевая кислота – известный сенсибилизатор, поэтому может вызвать контактный дерматит и эритему [7].

Ниацинамид способен уменьшать пигментацию за счет обратимого предотвращения передачи меланосом из меланоцитов в кератиноциты. Он является важным компонентом многих находящихся в продаже осветляющих кремов. Было выявлено, что ниацинамид уменьшает гиперпигментацию после 4-недельного применения. Его эффективность была увеличена вдвое за счет повышения чрескожной абсорбции с помощью низкочастотного сонофореза [4,7].

Производные лакрицы (солодки). В качестве активного ингредиента используется экстракт корня солодки. Он обладает противовоспалительными свойствами и содержит вещество глабридин, способное ингибировать тирозиназу в культуре клеток меланоцитов человека, не влияя на синтез ДНК и РНК. Другие активные ингредиенты, такие как ликвиритин и изоликвиритин (флавоноиды), могут диспергировать меланин. В 4-недельном исследовании крема, содержащего 20% ликвиритин, получены данные, подтверждающие эффективность этого вещества при лечении эпидермального меланоза [7].

Производные сои. Ингибитор трипсина сои способен обратимо ингибировать протеазо-активируемый рецептор-2 пути, который необходим для передачи меланосом. Исследования показали, что ингибирование этого пути вызвало дозозависимую потерю пигментации на 4-й неделе лечения при использовании самых высоких доз [8]. Дополнительное исследование данного пути показало, что соевое молоко и ингибитор сериновой протеазы, полученный из сои, могут ингибировать как основную, так и индуцированную УФО пигментацию в условиях *in vitro* [9]. В сравнительном мультиагентном исследовании экстракта сои выявлена его умеренная эффективность при лечении пигментных пятен, вызванных солнечным излучением (солнечного лентинга) [10].

Арбутин/дезоксарбутин – это естественное β -D-глюкопиранозидное производное гидрохинона, полученное из толокнянки обыкновенной, а дезоксарбутин – дегидроксилированное производное арбутина. Арбутин гидролизует в коже до гидрохинона. Некоторые исследования указывают на участие в этом процессе гидролитической активности нормальной микрофлоры кожи [11]. Таким образом происходит осветление кожи путем прямого дозозависимого ингибирования тирозиназы.

Синтетический дезоксарбутин – более мощный ингибитор тирозиназы, который показал значительную эффективность в испытаниях. Несмотря на отсутствие хорошо контролируемых клинических исследований, первоначальный эксперимент в условиях *in vitro* и *in vivo* показал его безопасность и эффективность при гиперпигментации.

Высокие концентрации арбутина (более 3%) могут привести к развитию парадоксальной гиперпигментации [7].

Лигнин пероксидаза – новое средство для лечения гиперпигментации, которое действует путем управления процессом ферментативного окисления и разрушения меланина в коже. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 51 пациента нанесение лигнин-пероксидазного крема было более эффективным, осветление кожи достигалось быстрее, чем при использовании 2% гидрохинона или плацебо [12].

Транексамовая кислота. Представляет собой синтетическое производное природной аминокислоты лизина, обладающее осветляющим и стабилизирующим стенку сосудов действием. Транексамовая кислота была предложена в качестве эффективного агента для лечения меланодермии. При 12-недельном исследовании эффективности транексамовой кислоты в терапии мелазмы выявлено значительное снижение содержания меланина в эпидермисе, экспрессия фактора роста эндотелия сосудов также имела тенденцию к снижению. Было отмечено подавление пептида эндотелина-1. Таким образом, иммуногистохимические данные показали, что подавление эндотелина-1 может быть одним из механизмов действия транексамовой кислоты в терапии мелазмы [13].

Химический пилинг может использоваться для лечения гиперпигментации лица как в сочетании с другими методами, так и в качестве монотерапии. Химический пилинг, хотя и способен уменьшить гиперпигментацию, но также может вызывать раздражение, которое способно привести в дальнейшем к развитию диспигментации (де- и гиперпигментация). В целом эпидермальный меланин более чувствителен к лечению, а у пациентов, использующих комбинированную терапию с применением местной до и после процедуры химического пилинга, прогресс в лечении гиперпигментации наступает быстрее. Средний пилинг следует проводить с большой осторожностью. Глубокий пилинг проводить не рекомендуется из-за высокого риска развития длительных и/или постоянных нарушений пигментации [4, 14].

Физические методы лечения

Лазерная терапия. Лечение гиперпигментации с применением лазерных и световых источников основано на наблюдениях за биологическими свойствами пигмента в эпидермисе и дерме [4].

Согласно теории селективного фототермолиза, селективность лазера по отношению к коже обусловлена тем, что световые волны разной длины поглощаются разными хромофорами кожи. Это позволяет «селективно» уничтожать структуры-мишени без повреждения окружающих тканей. Продолжительность активного воздействия лазера обозначается термином «пульсовая ширина», или «пульсовая продолжительность». Для селективной деструкции ткани идеальная пульсовая продолжительность определяется размерами мишени. Время, требуемое для того, чтобы 2/3 тепла конвекционно распространились на окружающие ткани, прямо пропорционально размерам мишени (время термальной релаксации). Для того чтобы добиться деструкции только мишени, а не нормальной окружающей ткани, пульсовая ширина должна быть равной или короче времени термальной релаксации. Тремя основными хромофорами кожи являются вода, гемоглобин и меланин.

Энергия лазерного излучения выражается в джоулях (Дж). Также ещё одним важным показателем служит отношение лазерного излучения к площади поверхности (выражается в Дж/см²). Мощность лазера выражается в ваттах (В) [2]. Меланин способен поглощать свет в широком диапазоне длин волн (от 250 нм до 1200 нм) [15]. Меланосомы имеют очень короткий период термальной релаксации (около 1 мс). Для того чтобы селективно воздействовать на меланин без повреждения окружающих тканей, импульсная продолжительность должна быть меньше или равна времени термальной релаксации меланина [2]. Для этого необходима скорость потока энергии, которая должна исчисляться в наносекундах (нс) по сравнению с миллисекундами (мс) для корня волоса и микросекундами (мкс) для капилляров. Это стало возможным благодаря избирательности лазеров с модуляцией добротности (Q-switching) [15].

Наиболее популярные из ныне используемых электрооптических лазеров: рубиновый лазер (694 нм), алесандритный лазер (755 нм), Nd:YAG лазер (1064 нм), Nd:YAG лазер с удвоенной частотой (532 нм) [2], а также эрбиевый YAG-лазер (2940 нм) [16].

Селективный фототермолиз с помощью разных типов лазеров является весьма действенным для эпидермальных и дермальных пигментных поражений. Для этих же целей часто используют и IPL-системы

(Intensive Pulse Light), что подразумевает применение высокоинтенсивного импульсного света [15].

Более длинные волны проникают глубже и могут быть нацелены на пигмент, расположенный в дерме, но меланин лучше поглощает волны более короткой длины. Испытания многих световых и лазерных источников проводили с учётом этих данных. Однако этот метод лечения – довольно сложная задача из-за высокого риска повреждения окружающих тканей, а также потому, что может приводить к длительной и стойкой поствоспалительной гиперпигментации [4].

К тому же терапия дермальной формы мелазмы и поствоспалительной пигментации представляет некоторые сложности в связи с тем, что влияние этиологических факторов возникновения данных патологических состояний может сохраняться и приводить к рецидивам [15].

В поисках наиболее эффективного и безопасного метода лазерной терапии пигментаций постоянно проводят многочисленные исследования, направленные на сравнения эффективности различных видов лазеров. Было проведено сравнение двух типов лазеров: рубинового (694 нм) с модуляцией добротности и фракционного аблятивного CO₂ (10600 нм) лазера в терапии солнечного лентито, расположенного на коже кистей рук. В результате исследования было показано, что рубиновый лазер значительно более эффективен и безопасен [17]. Также было проведено исследование эффективности лазерной шлифовки кожи лица эрбиевым YAG-лазером (2940 нм) с помощью 15 добровольцев, страдающих мелазмой. По результатам исследования выявлено уменьшение числа меланосом и концентрации меланина в очагах мелазмы, а также понизилось общее количество пигмента в коже пациентов. Таким образом, индекс тяжести мелазмы резко уменьшился. Тем не менее, авторы акцентируют внимание на высокой вероятности появления преходящей поствоспалительной пигментации после использования данного метода лечения [16].

В поисках минимизации побочных эффектов после лазерной терапии было проведено исследование местного применения средства с эпидермальным фактором роста (EGF). Прошли лечение 532-нм Q-Switched Nd:YAG лазером 25 корейских пациентов со старческим лентито. В постпроцедурном периоде пациенты применяли EGF-содержащий крем или контрольный крем для обработанной лазером области. Результаты показали, что использование EGF-содержащего крема привело к значительному снижению показателя количества меланина, также значительно снизилась и частота поствоспалительной пигментации. Данный результат позволил сделать вывод, что крема, содержащие эпидермальный фактор роста, могут быть эффективным средством для предотвращения такого побочного эффекта лазерного лечения, как посттравматическая гиперпигментация [18].

Появляются все новые исследования на тему сочетанного применения различных видов лазерной терапии между собой и в комбинации с другими методами лечения.

Например, изучали степень пенетрации транексамовой кислоты после фракционной и аблятивной предварительной обработки кожи лица с помощью CO₂-лазера. Результаты исследования показали, что фракционная лазерная терапия столь же эффективна, как и абляционное лазерное лечение, обеспечивает повышенную пенетрацию транексамовой кислоты и вызывает меньшие повреждения кожи [19].

Также проводили сравнительное исследование длинноволнового импульсного KTP-лазера (калий-титанилфосфатный лазер) 532 нм отдельно или в сочетании с длинноволновым импульсным Nd:YAG лазером 1064 нм для терапии лицевой гиперпигментации и омоложения кожи. Хотя комбинация двух лазеров не продемонстрировала клинической разницы и оба варианта терапии гиперпигментации были успешны, результаты трехмерного анализа поверхности кожи показали преимущество двойного комбинированного лечения с существенными различиями качественных характеристик между двумя сторонами лица, что может иметь значение для омолаживающей терапии [20].

В последнее время активно изучают возможности терапии пигментации с помощью пикосекундного лазера 755 нм (550–750 пс). Данный тип лазеров способен генерировать импульсы со сверхкороткой пикосекундной длительностью 10⁻¹² и высокой мощностью, что позволяет максимально быстро и эффективно разрушать пигмент, не нанося термическое повреждение окружающим тканям; это значительно снижает период реабилитации [21].

В большинстве случаев гиперпигментации лазеры следует применять в качестве терапевтических средств 2-й и 3-й линии. В целом лазеры и источники света должны быть использованы только в руках опытного врача, а при терапии некоторых расстройств пигментации лечение следует проводить только после того, как другие методы оказались безуспешными. Терапия с помощью лазеров может характеризоваться непредсказуемым ответом, частыми рецидивами и высокой степенью риска как поствоспалительной гипер-, так и гипопигментации. Правильное консультирование пациента в отношении побочных эффектов и его ожиданий вместе с тестовым применением лазера всегда должны проводиться до любой лазерной процедуры [4].

Светотерапия. Интенсивный импульсный свет (IPL) относится к полихроматическому, который способен излучать волны длиной от 400 до 1200 нм в зависимости от фильтра, в отличие от лазерного света, который является монохроматическим. В течение последних нескольких десятилетий IPL-системы стали весьма востребованными для удаления пигментации и омоложения кожи [22].

REFERENCES

Тем не менее, основные механизмы действия до сих пор остаются неясными.

В последнее время импульсный режим IPL-системы «импульс-в-импульсе» (VPL) всё чаще используют для лечения мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации.

Обычные IPL-системы излучают свет каждые 2–35 мс, в то время как режим «импульс-в-импульсе» излучает свет в течение более короткого промежутка времени (1–900 мс). При данном режиме выделяется несколько фракционированных субимпульсов в пределах длительности импульса 10 мс. Импульсный режим IPL VPL вызывает постепенное повышение температуры кожи и может быть безопаснее, чем обычные IPL-системы. Подразумевается, что чем короче длительность импульса IPL, тем меньше количество энергии, поглощаемой хромофорами, переходит в окружающие их ткани [23].

Механизм, с помощью которого IPL-системы способны улучшать пигментацию, неясен, но была предложена версия образования интраэпидермальных микрокорок с их последующим отшелушиванием [24].

Поскольку IPL-системы излучают свет с длительностью импульса дольше, чем время тепловой релаксации (TRT) меланосом, механизм действия не может быть объяснен с помощью теории селективного фототермолиза.

Еще одна теория [23] утверждает, что энергия, вырабатываемая IPL не является достаточно сильной, чтобы разрушить меланосомы, но способна повысить скорость эпидермального оборота для более быстрого удаления меланосом с поверхности кожи вместе с кератиноцитами. Другим предложенным механизмом служит расширенная концепция селективного фототермолиза, согласно которой соседние хромофоры страдают от диффузии тепла, распространяющегося от целевого хромофора [25]. Хотя время тепловой релаксации меланосом находится в наносекундном диапазоне, время тепловой релаксации базального слоя равняется 1–10 мс. Если предположить, что цель IPL-терапии – базальный слой, то механизм действия можно объяснить с помощью селективного фототермолиза, направленного на базальный слой в целом. После обработки IPL, помимо депигментирующих свойств, также отмечают стимулирующий эффект дермы, направленный на омоложение кожи. Он возникает в результате термической диффузии в дерму, что приводит к регенерации коллагена.

Наиболее неприятный побочный эффект IPL-лечения – меланодермия. Существует повышенный риск развития мелазмоподобного типа пигментации после лечения с высокой плотностью энергии IPL. Для предотвращения подобного осложнения лечение должно быть как можно более мягким. Поскольку режим IPL VPL вызывает меньшее повреждение клеток, это может быть оптимальным выбором для людей, предрасположенных к меланодермии. Исследования показывают, что данный терапевтический подход был эффективен при лечении мелазмы [26] и поствоспалительной гиперпигментации [27].

Дополнительные методы терапии

Недавно была опубликована заметка [28] о 4 случаях спонтанного улучшения проявления мелазмы при переходе с комбинированных оральных контрацептивов на левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему.

Также появляется все больше разносторонней информации о таком методе терапии гиперпигментации, как инъекции плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия). Результаты ряда исследований показывают значительный депигментирующий эффект, в том числе и при мелазме [29].

Причиной гиперпигментации может быть множество различных факторов, и часто успешное лечение оказывается довольно сложной задачей.

Существует разнообразный спектр методов терапии пигментации, которые могут применяться в зависимости от тяжести процесса и сопутствующих обстоятельств. Глубокое понимание этиологии и патогенеза гиперпигментации имеет важное значение для выбора оптимального варианта лечения и поиска новых эффективных методов терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10(6): 65–70.
2. Бауманн Л. *Косметическая дерматология: принципы и практика*. Пер. с англ. под ред. Н. Н. Потеекаева. М.: Медпресс-информ; 2012.
3. Олисова О. Ю., Андреева Е. В. Еще раз о проблеме гиперпигментации. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17 (2): 20–4.
4. Круглова Л.С., Стеько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухоловых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014; (1): 105–10.

Остальные источники литературы см. в References.

1. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Hyperpigmentation: causes and correction methods. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2012; 10(6): 65–70. (in Russian)
2. Baumann L. *Cosmetic dermatology: principles and practice*. McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
3. Olishova O. Yu., Andreeva E. V. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venereicheskikh Bolezney)*. 2014; 17 (2): 20–4.
4. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(3): 41–56.
5. Sarkar R., Ranjan R., Garg S., Garg V.K., Sonthalia S., Bansal S. Periorbital hyperpigmentation: a comprehensive review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016; 9(1): 49–55.
6. Sofen B., Prado G., Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion. *Skin Therapy Lett.* 2016; 21(1): 1–7.
7. Callender V.D., St. Surin-Lord S., Davis E.C., Maclin M. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011; 12(2): 87–99.
8. Seiberg M., Paine C., Sharlow E., Andrade-Gordon P., Costanzo M., Eisinger M., Shapiro S.S. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp. Cell Res.* 2000; 254(1): 25–32.
9. Paine C., Sharlow E., Liebel F., Eisinger M., Shapiro S., Seiberg M. An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116(4): 587–95.
10. Hermans J.F., Petit L., Piérard-Franchimont C., Paquet P., Piérard G.E. Assessment of topical hypopigmenting agents on solar lentigines of Asian women. *Dermatology*. 2002; 204(4): 281–6.
11. Bang S.H., Han S.J., Kim D.H. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J. Cosmet. Dermatol.* 2008; 7(3): 189–93. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00387.x.
12. Mauricio T., Karmon Y., Khaiat A. A randomized and placebo-controlled study to compare the skin-lightening efficacy and safety of lignin peroxidase cream vs. 2% hydroquinone cream. *J. Cosmet. Dermatol.* 2011; 10(4): 253–9.
13. Kim S.J., Park J.Y., Shibata T., Fujiwara R., Kang H.Y. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin. Dermatol.* 2016; 41(5): 480–5.
14. Kruglova L.S., Stenko A.G., Strelkovich T.I. Etiology, pathogenesis, classification and modern options for the treatment of non-neoplastic hyperpigmentations of skin. *Plastic Surgery and Cosmetology. Russian Journal (Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya)*. 2014; (1): 105–10. (in Russian)
15. Patil U.A., Dhani L.D. Overview of lasers. *Indian J. Plast. Surg.* 2008; 41:101–13.
16. Attwa E., Khater M., Assaf M., Haleem M.A. Melasma treatment using an erbium: YAG laser: a clinical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54(2): 235–44.
17. Schoenewolf N.L., Hafner J., Dummer R., Bogdan Allemann I. Laser treatment of solar lentigines on dorsum of hands: QS Ruby laser versus ablative CO₂ fractional laser – a randomized controlled trial. *Eur. J. Dermatol.* 2015; 25(2): 122–6. doi: 10.1684/ejd.2014.2513.
18. Park G.H., Rhee do Y., Moon H.R., Won C.H., Lee M.W., Choi J.H., et al. Effect of an epidermal growth factor-containing cream on postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched 532-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment. *Dermatol. Surg.* 2015; 41(1): 131–5.
19. Hsiao C.Y., Sung H.C., Hu S., Huang C.H. Fractional CO₂ laser treatment to enhance skin permeation of tranexamic acid with minimal skin disruption. *Dermatology*. 2015; 230(3): 269–75. doi: 10.1159/000371386.
20. Negishi K., Tanaka S., Tobita S. Prospective, randomized, evaluator-blinded study of the long pulse 532-nm KTP laser alone or in combination with the long pulse 1064-nm Nd: YAG laser on facial rejuvenation in Asian skin. *Lasers Surg. Med.* 2016; 48(9): 844–51. doi: 10.1002/lsm.22582.
21. Ohshiro T., Ohshiro T., Sasaki K., Kishi K. Picosecond pulse duration laser treatment for dermal melanocytosis in Asians: a retrospective review. *Laser Ther.* 2016; 25(2): 99–104.
22. Bae M.I., Park J.M., Jeong K.H., Lee M.H., Shin M.K. Effectiveness of low-fluence and short-pulse intense pulsed light in the treatment of melasma: A randomized study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015; 17(6): 292–5.
23. Ryu H.J., Lee J.M., Jang H.W., Park H.C., Rhyu I.J., Kim I.H. Morphologic changes of zebrafish melanophore after intense pulsed light and Q-switched Nd:YAG laser irradiation. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(6): 711–7.
24. Yamashita T., Negishi K., Hariya T., Kunizawa N., Ikuta K., Yanai M. Intense pulsed light therapy for superficial pigmented lesions evaluated by reflectance-mode confocal microscopy and optical coherence tomography. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(10): 2281–6.
25. Altshuler G.B., Anderson R.R., Manstein D., Zenzie H.H., Smirnov M.Z. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg. Med.* 2001; 29(5): 416–32.
26. Chung J.Y., Choi M., Lee J.H., Cho S., Lee J.H. Pulse in pulse intense pulsed light for melasma treatment: a pilot study. *Dermatol. Surg.* 2014; 40(2): 162–8.
27. Augustyniak A., Erkiert-Polguj A., Rotsztein H. Variable pulsed light treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation - a pilot study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015; 17(1): 15–9.
28. Locci-Molina N., Wang A., Kroupouzou G. Melasma improving spontaneously upon switching from a combined oral contraceptive to a hormone-releasing intrauterine device: a report of four cases. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95(5): 624–5.
29. Yuksel E.P., Sahin G., Aydin F., Senturk N., Turanli A.Y. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J. Cosmet Laser Ther.* 2014; 16(5): 206–8.

Поступила 09.03.17

Принята к печати 15.05.17