

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КОСМЕТОЛОГИИ

Интрадермальное введение
антиоксидантов
В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

НИТЕВАЯ КОРРЕКЦИЯ
АСИММЕТРИИ ЛИЦА
при невропатии лицевого нерва

ГИАЛУРОНОВЫЙ ФИЛЛЕР – ФАКТОР РИСКА
для развития аутоиммунной реакции?

АМИНОКИСЛОТЫ, ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА,
ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА
в инъекционной ревитализации периорбитальной зоны

МИКРОСФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК,
ТУМЕНЕСЦЕНТНАЯ ЛИПОСАКЦИЯ
И ГИДРОКСИАПАТИТ КАЛЬЦИЯ
для коррекции гравитационногоптоза
нижней трети лица

В партнерстве:



Интрадермальные инъекции антиоксидантов в лечении витилиго: собственный клинический опыт

Абстракт

Окислительный стресс считается одной из причин нарушения меланогенеза, приводящей к развитию витилиго. В научной литературе есть сообщения о том, что в очагах витилиго меланоциты сохраняют свою жизнеспособность, но их пигментообразующая функция подавлена. Под воздействием некоторых стимулов они могут восстановить свою активность, в частности, отмечается терапевтический эффект не только от применения селективной фототерапии УФ-излучением, но и от применения антиоксидантов. В данной статье автор описывает собственный клинический опыт успешного лечения пациентов с витилиго с помощью внутрикожных инъекций антиоксидантного коктейля.

Ключевые слова: витилиго, антиоксиданты, мезотерапия

Константинова Вероника Альбертовна

врач-дерматолог, косметолог,
Институт аллергологии
и клинической иммунологии,
Москва

Введение

Витилиго — один из наиболее распространенных видов гипомеланоза. По официальным данным, им страдает от 3 до 6% населения Земли (наибольшее количество случаев зафиксировано в странах Азии и Ближнего Востока). Однако в последние годы складывается впечатление, что количество пациентов с витилиго неуклонно растет. Напомним, что дисхромия проявляется пятнами депигментации вследствие потери отдельными участками кожи способности к выработке меланина. Это происходит из-за отсутствия в меланоцитах фермента тирозиназы, стимулирующего процесс пигментообразования. В связи с наличием выраженного косметического дефекта пациенты с витилиго испытывают сильный стресс и психоэмоциональный дискомфорт. Это диктует клиницистам и исследователям необходимость поиска новых путей терапии данного заболевания.

В настоящее время отсутствие целостной концепции патогенеза витилиго затрудняет разработку единого подхода к лечению и прогнозирование клинического течения данного заболевания. В ряде научных исследований патогенеза витилиго отдается предпочтение различным теориям: генетической, нейрогенной, аутоиммунной, теории оксидативного стресса и пр. Все эти теории неоднократно подтверждались экспериментально,

однако к единому мнению ученые пока не пришли. Кроме того, существует также ряд провоцирующих факторов: воздействие УФ-излучения, психоэмоциональный стресс, изменения состояния периферической нервной системы и пр.

Патогенетические особенности витилиго

В последние годы ученые во всем мире все больше склоняются к главенствующей роли окислительного стресса в развитии витилиго. Человек, как и другие аэробные организмы, нуждается в кислороде для своей жизнедеятельности. Однако существенное повышение уровня кислорода в тканях является для аэробов губительными. Токсический эффект оказывает не сам кислород, а его так называемые активные формы (АФК), некоторые из которых относятся к свободным радикалам. В норме образование и распад АФК находятся в состоянии баланса, и они не аккумулируются в клетках. Содержание АФК может увеличиваться при повышении скорости их образования или снижении способности клеток к их нейтрализации. Совокупность этих процессов и создает условия для окислительного стресса. На клеточном уровне отмечаются нарушения функционирования электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом, изменение активности ферментов (в том числе дегидрогеназ — ферментов, катализирующих реакции биологического окисления и восстановления), перекисное окисление липидов.

Триггерным фактором образования АКФ в организме является воздействие УФ-излучения. В умеренных дозах оно стимулирует меланогенез, что проявляется в виде загара. Но при увеличении интенсивности и продолжительности воздействия возможно прямое повреждение меланоцитов, в том числе за счет нарушения работы собственных антиоксидантных систем клетки [7]. Кроме того, под воздействием УФ-лучей повышается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличивается синтез катехоламинов, подавляющих продукцию меланина — основного хромофора, поглощающего УФ-лучи. Все это в совокупности приводит к увеличению уровня АКФ в плазме крови, эпидермисе, межклеточной жидкости депигментированных участков кожи больных витилиго, способствуя развитию и прогрессированию заболевания.

Препарат выбора и тактика лечения

В научной литературе есть сообщения о том, что в очагах витилиго меланоциты сохраняют свою жизнеспособность, но их пигментообразующая функция подавлена. Однако под воздействием некоторых стимулов они могут восстановить свою активность [9]. В частности, отмечается терапевтический эффект от применения не только ультрафиолета (селективная фототерапия), но и антиоксидантов.

Идея использования препарата NCTF135 (FILLMED, Laboratoires Filorga) в терапии витилиго для уменьшения влияния оксидативного стресса на меланоциты возникла естественным образом при анализе его состава. Он включает полиревитализирующий комплекс из 55 активных ингредиентов (13 витаминов, 23 аминокислот, 6 минералов, 6 коферментов, 5 нуклеотидов, глутатиона и гиалуроновой кислоты в концентрации 0,025 мг/мл). Известно, что антиоксидантная система организма является многокомпонентной и подразделяется на вне- и внутриклеточную защиту. Она представлена неферментными субстанциями (например, токоферолами, каротиноидами, аскорбиновой кислотой, мочевой кислотой, глутатионом) и истинными ферментами (супероксиддисмутазой, каталазой, трансферазой и др.) [8]. Если

внимательно изучить компоненты препарата NCTF135, то в него в качестве антиоксидантов включены глутатион, гиалуроновая и аскорбиновая кислоты, токоферол (витамин E). Все они являются важнейшим звеном в защите клеток от АФК. При увеличении внутриклеточной концентрации глутатиона антиоксидантная защита клеток повышается и улучшается их трофика. Помимо антиоксидантов, в состав препарата NCTF135 входит гиалуроновая кислота — она активирует неоангиогенез, улучшая кровообращение в зоне введения. На этом фоне лучше усваиваются вводимые витамины и микроэлементы, активизируется пролиферация клеток и интенсивнее протекают основные обменные процессы в них.

Препарат NCTF135 хорошо зарекомендовал себя при лечении ряда кожных заболеваний, однако мы не нашли упоминания об использовании внутрикожных инъекций антиоксидантов в очагах витилиго. Кроме того, в списке показаний к применению препарата NCTF135 витилиго также отсутствует. Поэтому в данном случае мы можем говорить только о терапии «off label», т.е. применении препарата по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и/или не упомянутыми в инструкции по применению. Стоит отметить, что в режиме «off label» в современной медицинской практике в РФ используются многие медикаменты, поэтому наше наблюдение не является чем-то экстраординарным с юридической точки зрения.

Клинические наблюдения

Под нашим наблюдением находилось 7 пациенток (все женщины) в возрасте от 25 до 54 лет. Жалобы при обращении на высыпания в виде множественных белых пятен различной формы и размера на коже лица, шеи, туловища и конечностей. Большинство из них больны с детства, одна пациентка отметила дебют заболевания во время беременности. У всех пациенток высыпания (на момент начала терапии) носили прогрессирующий характер. Наследственность не отягощена: у кровных родственников витилиго нет. Аллергологический анамнез не отягощен.

Все наблюдаемые нами пациентки были обследованы для исключения сопутствующих заболеваний. В частности, проведены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, проверена функция щитовидной железы (включая УЗИ). У всех пациенток определялся в крови уровень ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, АТ к ТПО и АТ к ТГ. У 2 из 7 пациенток был выявлен повышенный уровень АТ к ТГ (у одной пациентки норма была превышена в 3 раза, у второй — в 50 раз). Обе пациентки были проконсультированы эндокринологом с постановкой диагноза «аутоиммунный тиреоидит». Данные пациентки наблюдались эндокринологом без назначения симптоматической терапии. Другой патологии со стороны внутренних органов выявлено не было. До начала мезотерапии пациентки получали лечение, представленное в **таблице**.

- Пациентка 1: курс витаминотерапии (3 мес), 2-месячный курс топических средств (мазь Протопик 0,1%) 2 раза в день. Лечение было завершено за 4 мес до начала мезотерапии и, со слов пациентки, эффекта не дало.
- Пациентка 2: ранее 1,5 мес применяла настойку чистотела без видимого эффекта. Лечение было завершено за 2 мес до начала мезотерапии.
- Пациентки 3 и 4: ранее не лечились. Диагноз установлен первично.
- Пациентка 5: получала курс селективной фототерапии 311 нм (3 раза в неделю, 20 сеансов) без видимого эффекта. Лечение было завершено за 5 мес до начала мезотерапии.

Таблица. Сводная информация о проводимом ранее лечении

Пациентка, N	Проводимая ранее терапия
1	3-месячный курс витаминотерапии + 2-месячный курс мази Протопик 0,1%, 2 раза в день
2	1,5-месячный курс настойки чистотела
3	ранее не лечилась
4	ранее не лечилась
5	1 курс селективной фототерапии 311 нм (3 раза в неделю, 20 сеансов)
6	1 курс эксимерного лазера (10 сеансов) с ожогами 1 и 2 степени в области очагов
7	1 курс эксимерного лазера (10 сеансов) с ожогами 1 и 2 степени в области очагов

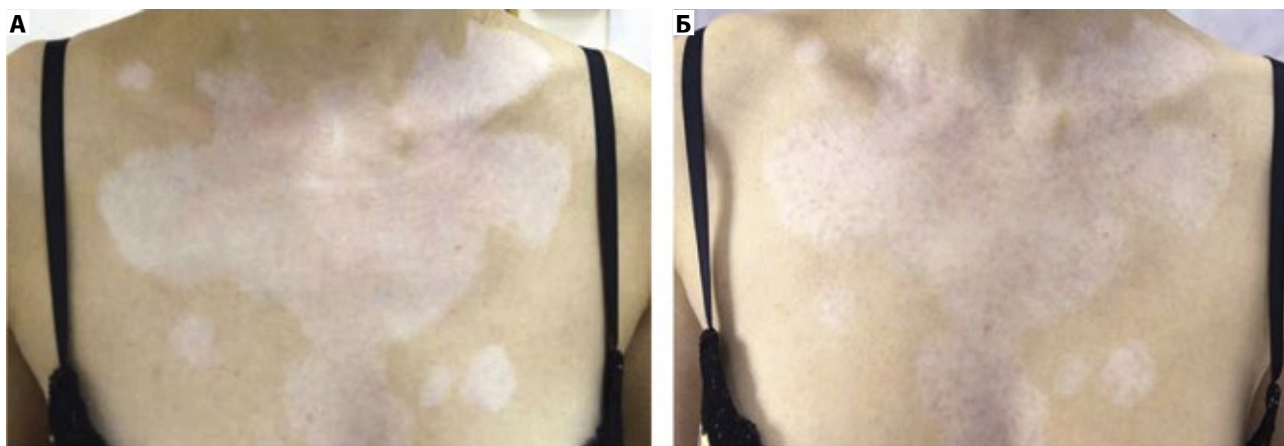
**Рис. 1. Пациентка 3: очаги витилиго в области кистей до (А) и через 2 нед после проведения курса NCTF135 (Б)****Рис. 2. Пациентка 3: очаги витилиго в области декольте до (А) и через 2 нед после проведения курса NCTF135 (Б)****Рис. 3. Пациентка 5: очаги витилиго в области декольте до (А) и через 2 нед после проведения курса NCTF135 (Б)**



Рис. 4. Пациентка 7: очаги витилиго в области лица и шеи до проведения курса NCTF135 (А, Б) и через 2 нед после окончания курса NCTF135 (В, Г)

- Пациентки 6 и 7: получали курс эксимерного лазера (по 10 сеансов) с ожогами 1 и 2 степени в области очагов. Однако, со слов пациенток, репигментации после восстановления целостности кожного покрова в очагах они не наблюдали. Лечение было завершено за 8 и 12 мес до начала мезотерапии соответственно.

Несмотря на отсутствие клинического улучшения после ранее проводимого лечения, все пациентки были мотивированы на проведение мезотерапии.

На момент осмотра депигментированные пятна белого цвета локализовались на коже периорбитальной и периоральной областей, шеи и декольте, кистей, подмышечных областей и внутренней поверхности бедер (**рис. 1А, 2А, 3А, 4А, Б**). Фотофиксация очагов проводилась до начала терапии и через 2 нед после 5-й процедуры.

Протокол процедуры

Перед началом терапии все пациентки, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на проведение процедуры «off label» и разрешение на публикацию своих фотографий в научных журналах.

Курс мезотерапевтических процедур препаратом NCTF135 состоял из 5 сеансов с периодичностью 1 раз в неделю.

Предварительно в качестве локальной анестезии пациенткам использовался крем Эмла в течение 30–45 мин. Затем препарат NCTF135 вводился в объеме 3,0 мл внутрикожно, папульной техникой, на расстоянии примерно 1,0 см друг от друга (**рис. 5**). Для инъекций использовалась игла 30G × 13 мм. Продолжительность процедуры составляла 15–20 мин (без учета времени анестезии).

Результаты

На фоне проводимой терапии у всех 7 пациенток отмечались исчезновение резкой границы между очагами и здоровой кожей («выравнивание» внешних границ очагов), а также полная или частичная репигментация в очагах, ранее лишенных пигмента. Естественная пигментация восстанавливалась как по периферии, так и в центральной части очагов [10]. Причем у 6 пациенток визуально фиксировалась пятнистая («мозаичная») репигментация во всех очагах, в которых были выполнены интрадермальные инъекции препарата (**рис. 1Б, 2Б, 3Б**), а у одной пациентки — практически полная репигментация в очаге у правого угла рта. Кроме того, у последней пациентки на боковой поверхности шеи слева очаг уменьшился в размере, частично репигментировался и разделился на две части «перешейком» (**рис. 4 В, Г**).

После проведенной терапии пациентки стали отмечать уменьшение чувствительности депигментированных очагов к солнечному свету. Кратковременное взаимодействие с УФ-светом больше не вызывало выраженной продолжительной гиперемии в очагах, как это было до лечения. Во время проведения мезотерапевтического курса не было отмечено аллергических реакций или обострения основного заболевания (появления новых пятен). По завершении курса терапии в качестве профилактики пациенткам были рекомендованы солнцезащитные средства с SPF 50+.

При дальнейших наблюдениях (через 6 мес после завершения курса мезотерапии) у всех пациенток репигментация носила стойкий характер и составляла около 30% от всей пораженной площади. Через полгода после 1 курса мезотерапии антиоксидантами 2 из 7 пациенток получили повторный курс мезотерапии тем же препаратом. В результате процесс репигментации в очагах продолжился и составил еще около 15–20% от всей площади депигментации. Остальные 5 человек отказались от продолжения лечения в связи с финансовыми трудностями.

Таким образом, в общей сложности у 2 пациенток после двух курсов мезотерапии антиоксидантами стойкая репигментация составила до 50% от общей площади поражения. Это позволяет нам говорить о стойком эффекте репигментации в очагах витилиго после инъекционного курса антиоксидантами, а также о нарастающем эффекте при повторном курсовом использовании препарата.

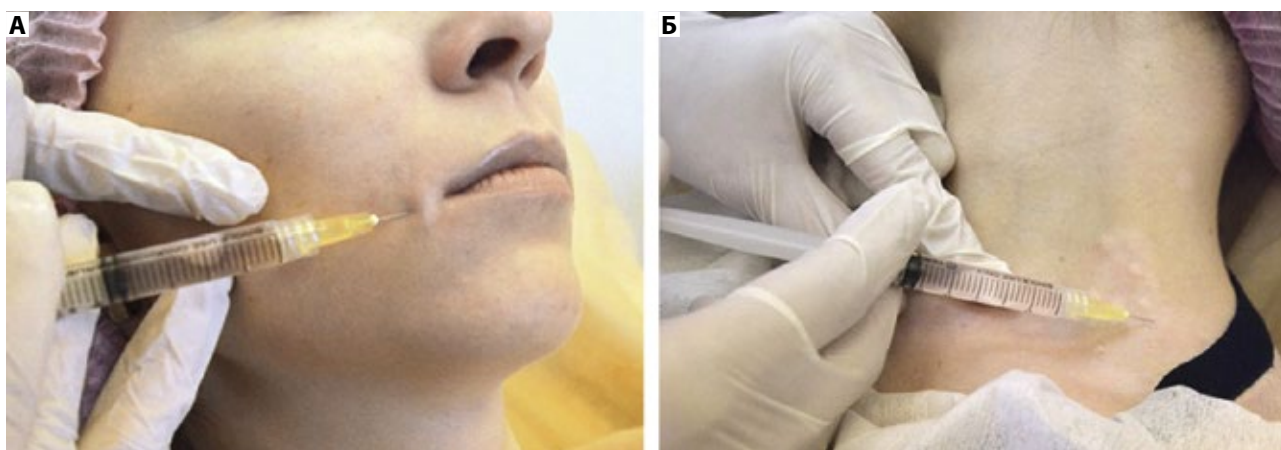


Рис. 5. Внутрикожные инъекции (пациентка 7) в очагах на коже лица (А) и шеи (Б)

Заключение

Полученные результаты наглядно демонстрируют эффективность комбинированных препаратов с антиоксидантами (в частности, NCTF135) в восстановлении естественной пигментации в очагах витилиго. Кроме того, положительный эффект от интрадермальных инъекций антиоксидантов в лечение витилиго служит дополнительным подтверждением ведущей роли окислительного стресса в развитии этого заболевания.

Данная методика обеспечивает стойкое восстановление пигмента в уже существующих пятнах, решая эстетическую и косметическую проблемы. Перед началом лечения необходимо информировать пациента, что мезотерапия не способствует стабилизации процесса и не предотвращает появления новых пятен.

Безусловно, необходимы расширенные и более углубленные клинические исследования для внесения диагноза «витилиго» в список показаний для использования препаратов, подобных NCTF135. Однако уже сейчас можно утверждать, что у антиоксидантов большое будущее в терапии и решении эстетических проблем дерматологических пациентов, страдающих витилиго.

Литература



1. Скрипкин Ю.К., Мордовцев И.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999. Т. 1.
2. Справочник кожных и венерических болезней / под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997. 46–47 с.
3. Alkhateeb A., Fain P.R., Thody A., et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives, *Pigment Cell Res* 2003; 16(3): 208–214.
4. Болдырев А.А. Оксидативный стресс и мозг. *Soros Edu J (Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal)* 2001; 7(4): 21–28.
5. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. М.: Изд-во МГУ, 1990.
6. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. *Биофизика* 1987; 32(5): 830–844.
7. Лысенко В., Нарциссов Я., Корсунская И. Антиоксиданты в терапии витилиго. *Врач* 2012; 9: 85–87.
8. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Оксидативный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19(1): 45–48.
9. Schallreuter K.U., Krüger C., Würfel B.A., et al. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudo-catalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol* 2008; 47(7): 743–753.
10. Konstantinova V.A., Olisova O.Y., Gladko V.V., Burova E.P. Vitiligo — New Treatment Approach. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 8: 911–917.