

Glagoleva E.

Chief physician

Come mode medical;

Researcher

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Podoplekina N.

Dermatovenerologist, Cosmetologist

Come mode medical;

Junior Researcher

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Petrishchev N.

Professor, Department of Pathophysiology

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Grishacheva T.

Candidate of Biological Sciences, Researcher

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

THE EFFICACY OF A COMBINED IPL PROTOCOL AND A HYALURONIC ACID DRUG WITH MANNITOL FOR THE TREATMENT OF HYPERPIGMENTATION

Глаголева Екатерина Николаевна

Главный врач клиники эстетической медицины Come Mode Medical;

Научный сотрудник Центра лазерной медицины,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. акад. И. П. Павлова

Подоплека Наталья Дмитриевна

врач-дерматовенеролог, косметолог

клиники эстетической медицины Come Mode Medical;

Младший научный сотрудник Центра лазерной медицины,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. акад. И. П. Павлова

Петрищев Николай Николаевич

Руководитель Центра лазерной медицины, профессор

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. акад. И. П. Павлова

Гришачева Татьяна Георгиевна

Научный сотрудник, кандидат биологических наук

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. акад. И. П. Павлова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРОТОКОЛА IPL И ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ С МАННИТОЛОМ В ТЕРАПИИ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

[DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.3.74.143](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.3.74.143)

Summary. Relevance: Today the world of therapeutic cosmetology is filled with a diverse range of methods, both laser and injection. They are aimed at the correction of various aesthetic problems. The most common complaint of a patient at a doctor-cosmetologist appointment is the presence of areas of hyperpigmentation in the facial area. In order to achieve a satisfactory result, the therapy of this pathology should be based on knowledge of the pathogenesis. In addition, it is necessary to take into account the possibility of side effects after laser treatment, which is the most frequent method chosen by doctors. Also, it is worth minimizing the risk of hyperpigmentation by improving the metabolic function of tissues. That is why the combined protocols open up the most promising horizons for the treatment of such difficult-to-correct pathology as hyperpigmentation. The aim of our study was to create an evidence base for the effectiveness of a combined treatment protocol using an IPL system in combination with a drug based on hyaluronic acid and mannitol. *Materials and methods:* The study involved female patients aged 18 to 45 years with a diagnosis of melasma Code L81.1; Other melanin hyperpigmentation L81.4. The study included patients who had not previously undergone laser and injection procedures in order to correct hyperpigmentation over the past 5-6 months. To evaluate the results, Antera 3D 3B visualizer in the “melanin” mode was used, as well as a laser Doppler flowmetry device Lazma-D. *Results:* A positive clinical result on the Antera 3D imager was observed in all study groups. It was statistically revealed that the variable Anadn did not differ between the control and experimental groups $F(1,30) = 4.031, p = 0.050$, ns), as well as before and after treatment ($F(1,30) = 0.825, p = 0.368$, ns); the variable Afad did not differ between the control and experimental groups ($F(1,30) = 2.483, p = 0.121$, ns), as well as before and after treatment ($F(1,30) = 3.142, p = 0.082$, ns); the variable Mpm increased ($p = 0.002$) in the experimental group $F(1,30) = 5.366, p = 0.024$ after the exposure ($F(1,30) = 4.718, p = 0.034$); the Mpl variable did not differ between the control and experimental groups ($F(1,30) = 0.61, p = 0.436$, ns), as well as before and after treatment ($F(1,30) = 0.028, p = 0.868$, ns); The POM variable increased ($p = 0.003$) in the experimental group $F(1,30) = 7.778, p = 0.007$ after the treatment ($F(1,30) = 8.541, p = 0.005$). *Conclusions:* A significant improvement in the index of oxidative metabolism in tissues suggests that the combined protocol of hyperpigmentation therapy is the most effective and safe. In addition, such therapy allows physiological skin support during IPL therapy in combination with a preparation based on hyaluronic acid and mannitol.

Резюме. Актуальность: На сегодняшний день мир терапевтической косметологии наполнен многообразным спектром методик, как лазерных, так и инъекционных. Они направлены на коррекцию различных эстетических проблем. Наиболее частая жалоба пациента на приеме врача-косметолога - наличие участков гиперпигментации в области лица. Для того, чтобы достичь удовлетворительного результата - терапия данной патологии должна основываться на знаниях патогенеза. Помимо этого, необходимо учитывать возможность побочных эффектов после проведения лазерного лечения, которое является наиболее частым инструментом выбора врача. А также, стоит минимизировать риск появления гиперпигментации, улучшая метаболическую функцию тканей. Именно поэтому, сочетанные протоколы открывают максимально перспективные горизонты для лечения такой трудно-корректируемой патологии как гиперпигментация. Целью нашего исследования было создание доказательной базы эффективности комбинированного протокола лечения с помощью IPL системы в сочетании с препаратом на основе гиалуроновой кислоты и маннитола. *Материалы и методы:* В исследовании приняли участие пациенты женщины в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом мелазма Код L81.1; Другая меланиновая гиперпигментация L81.4. В исследование были включены пациенты ранее не проходившие лазерных и инъекционных процедур с целью коррекции гиперпигментации за прошедшие 5-6 месяцев. Для оценки результатов использовался 3В-визуализатор Antera 3D в режиме “меланин”, а также аппарат лазерной доплеровской флоуметрии Лазма-Д. *Результаты:* Положительный клинический результат на визуализаторе Antera 3D был во всех исследуемых группах. Статистически выявлено, что переменная Анадн не различалась между контрольной и опытной группами $F(1,30)=4.031, p=0.050$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=0.825, p=0.368$, ns); переменная Афад не различалась между контрольной и опытной группами ($F(1,30)=2.483, p=0.121$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=3.142, p=0.082$, ns); переменная Мпм возросла ($p=0.002$) у опытной группы $F(1,30)=5.366, p=0.024$ после проведенного воздействия ($F(1,30)=4.718, p=0.034$); переменная Мпл не различалась между контрольной и опытной группами ($F(1,30)=0.61, p=0.436$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=0.028, p=0.868$, ns); Переменная ПОМ возросла ($p=0.003$) у опытной группы $F(1,30)=7.778, p=0.007$ после проведенного воздействия ($F(1,30)=8.541, p=0.005$). *Выводы:* Значимое улучшение показателя окислительного метаболизма в тканях говорит о том, что комбинированный протокол терапии гиперпигментации является наиболее эффективным и безопасным. А также, такая терапия позволяет обеспечить физиологическую поддержку кожи при проведении IPL терапии в сочетании с препаратом на основе гиалуроновой кислоты и маннитола.

Ключевые слова: мелазма, гиперпигментация, косметология, лазерная терапия, лазерная доплеровская флоуметрия.

Keywords: melasma, hyperpigmentation, cosmetology, laser therapy, laser Doppler flowmetry.

Введение

Физиологический ответ кожи на солнечное излучение зависит от образования, распределения

меланина, и характеризуется типом и количеством меланина, синтезируемого в меланоцитах, и меланина, переносимого в кератиноциты.

Меланогенез - это биохимический процесс, который ведет к синтезу меланина, который начинается с аминокислоты L-тирозина, а ключевым ферментом в данном процессе является тирозиназа. [1]

Кожа человека содержит два типа меланина: эумеланин и феомеланин. Их соотношение определяет фототип кожи по Фитцпатрику [2]. Эумеланин представляет собой темный пигмент, от черного до коричневого. Цвет зависит от соотношения олигомер DHI / DHICA [3]. В то время как феомеланин представляет собой красный или желтый пигмент. Феомеланин преобладает в светлых фенотипах, светлых или рыжих волосах. Эумеланин обладает более выраженным фотопротективным свойством, чем феомеланин. Фактически, после воздействия УФ-излучения феомеланин может легко стать фотосенсибилизирующим агентом, стимулируя перекисное окисление липидов и другие реакции, приводящие к образованию АФК (активных форм кислорода) и последующим нежелательным реакциям, в частности разрушению белков, нуклеиновых кислот и липидов [4].

Под воздействием УФ-излучения кератиноциты секретируют различные цитокины и факторы роста, включая гормон, стимулирующий α -меланоциты (α -MSH). Затем α -МСГ связывается с рецептором меланокортина 1 (MC1R), присутствующим в клеточной мембране меланоцитов, и запускает несколько сигнальных путей для индукции меланогенеза [5].

Гиперпигментация является патологическим состоянием кожи и характеризуется наличием очагов гипермеланогенеза, которые могут быть как малого диаметра, так и иметь склонность к слиянию в более крупные элементы.

В эстетической медицинской косметологии наиболее часто встречается в клинической практике такие гипермеланозы, как мелазма, солнечное лентиго, эфелиды, посттравматическая гиперпигментация.

Патология мелазмы выходит за рамки меланоцитов, и недавняя литература указывает на взаимодействие между кератиноцитами, тучными клетками, нарушениями регуляции генов, неоваскуляризацией и нарушением базальной мембраны. Аномалии базальной мембраны играют ключевую роль в патологии меланодермии. УФ-повреждение активирует MMP2 и MMP9, что способствует разрушению коллагена IV и VI типов в базальной мембране [6].

Также, была выявлена роль эстрогенов в механизме развития мелазмы. Отмечается повышенное количество рецепторов эстрогенов в дерме и рецепторов прогестерона в эпидермисе при мелазматических поражениях [7]. Связывание эстрогенов с его рецепторами на меланоцитах и кератиноцитах может спровоцировать активность тирозиназы и MITF, что приведет к инициации продукции меланина [8].

Повышенный синтез проангиогенных факторов, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), приводит к разрастанию дермальных звеньев микроциркуляции. VEGF может увеличивать синтез меланина через рецепторы VEGF, которые расположены на меланоцитах [9]. Вызванное УФ излучением высвобождение плазминогена из кожных сосудов также может усиливать меланогенез [10].

Многофакториальность заболевания затрудняет лечение и повышает вероятность его рецидива [11], что непременно должно учитываться при воспроизведении протокола терапевтического лечения. Для клинической картины мелазмы характерно наличие гиперпигментированных пятен коричневого цвета, симметрично расположенные в области лица, с неровными краями.

В исследованиях за последние годы фигурирует такое вещество, как маннитол, который в свою очередь является стабилизатором клеточных мембран. В фармакологической практике известны возможности применения данного вещества для стабилизации ишемических процессов [12].

В качестве биоревитализанта комбинированный препарат на основе гиалуроновой кислоты и маннитола используется для улучшения плотности тканей [13]. Существуют различные концентрации маннитола в препаратах гиалуроновой кислоты [14]. Маннитол выступает в коже с антиоксидантным эффектом, не позволяя окружающим тканям патологически реагировать на лазерное воздействие и тем самым обеспечивая защиту и невозможность развития поствоспалительной гиперпигментации, которая встречается в практике довольно часто [15-16].

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ранее не проходившие лазерных и инъекционных процедур с целью коррекции гиперпигментации за прошедшие 5-6 месяцев. Пациенты в возрасте 18-45 лет с диагнозом мелазма.

Диагностика проводилась при помощи аппарата лазерной доплерографии ЛДФ «Лазма Д» (ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА» Россия. Регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/03020703/5555-03 от 11.09.2003 г.). Аппарат предназначен для регистрации диагностических показателей микроциркуляции крови, микроциркуляции лимфы и амплитуд флуоресценции коферментов, участников окислительного метаболизма, – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН).

Диагностические показатели Лазма-Д:

1. показатель микроциркуляции кровотока (Мпм), который пропорционален произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения

2. показатель лимфотока Мпл, который пропорционален произведению числа

рассеивателей в лимфотоке на среднюю скорость их движения,

3. амплитуды флуоресценции коферментов: Анадн (амплитуда восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида) и Афад (амплитуда флавинадениндинуклеотида),

4. комплексный показатель окислительного метаболизма ПОМ, зависящий как от нутритивного кровотока, так и от амплитуд флуоресценции коферментов

Показатели кровотока и лимфотока определяются косвенным образом по оптическим характеристикам области зондирования в относительных единицах, как функция времени, нормированные амплитуды флуоресценции в ткани и комплексный показатель окислительного метаболизма — в безразмерных единицах.

Измерения проводились при постановке датчика на исследуемую область и нахождении его в течение 7-8 минут для получения корректных данных.

Также, для фотодокументации клинических результатов был применен аппарат трехмерной визуализации поверхности кожи - Antera 3D. Он предназначен для оценки состояния сосудистого

компонента, интенсивности гиперпигментации, глубины залегания морщин различного калибра, ширину и количество пор, а также рельеф тканей. В данном исследовании использовалось документирование в режиме “меланин”.

Монотерапия проводилась на аппарате IPL. Комбинированная терапия включала в себя проведение терапии IPL, а также инъекционный препарат, в состав которого входит натрия гиалуронат и маннитол 0,49 мг.

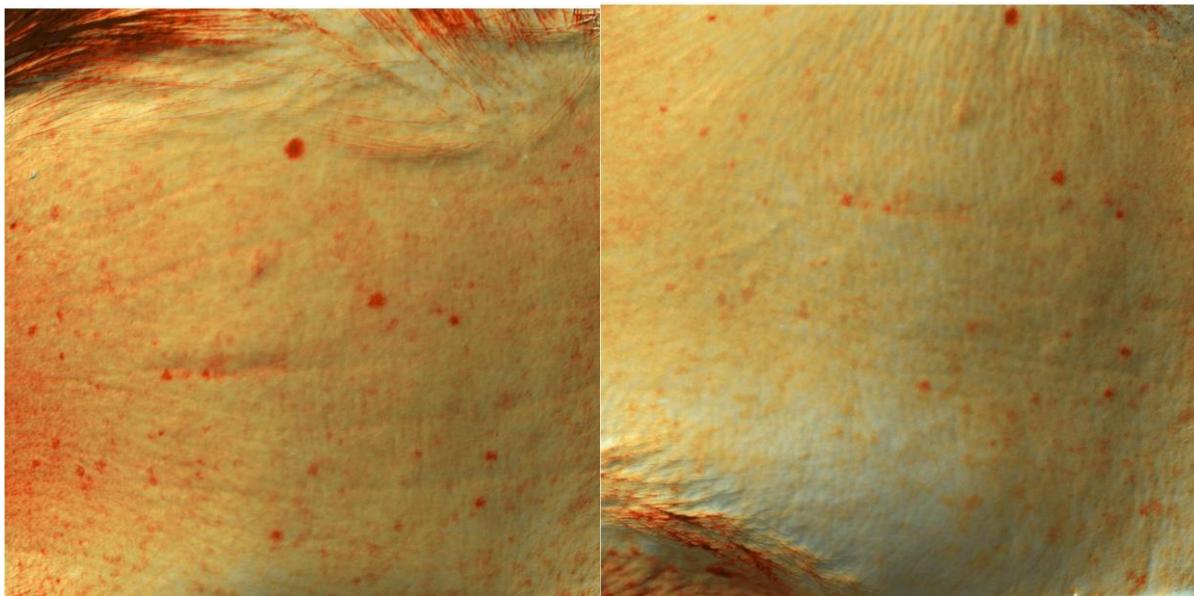
Распределение по группам:

1 группа – 15 пациентов с гиперпигментацией, которым проводилась терапии при помощи IPL системы (515 нм): 1 раз в 10-14 дней №3.

2 группа – 15 пациентов с гиперпигментацией, которым проводился комбинированный протокол, включающий в себя воздействие IPL (515 нм) и препаратов на основе гиалуроновой кислоты и маннитола в технике депонирования в одну процедуру: 1 раз в 10-14 дней №3.

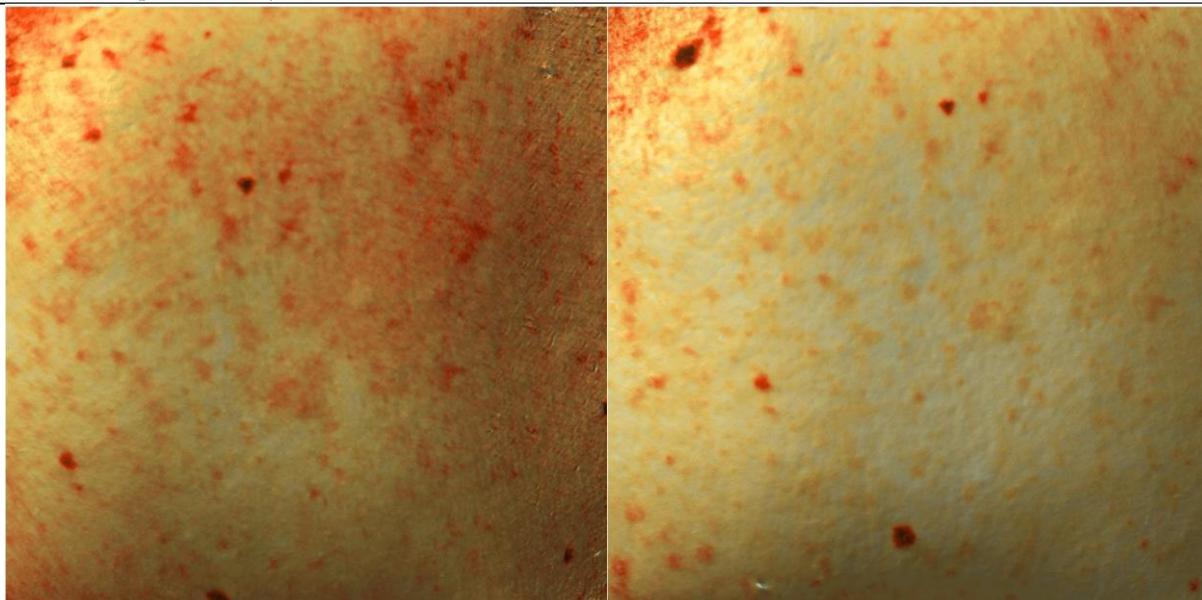
Результаты исследований

Положительный клинический эффект наблюдался во всех исследуемых группах. Результаты представлены на рисунке 1 (а,б,в,г).



а

б



а

б

(а - наличие и интенсивность гиперпигментации на участке кожи до проведения терапии; б - участок кожи после проведения монотерапии IPL; в - наличие и интенсивность гиперпигментации на участке кожи до проведения терапии; г - участок кожи после проведения терапии комбинированным протоколом IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом).

Данные по результатам функциональной диагностики на аппарате Лазма-Д представлены на рисунках 2-5.

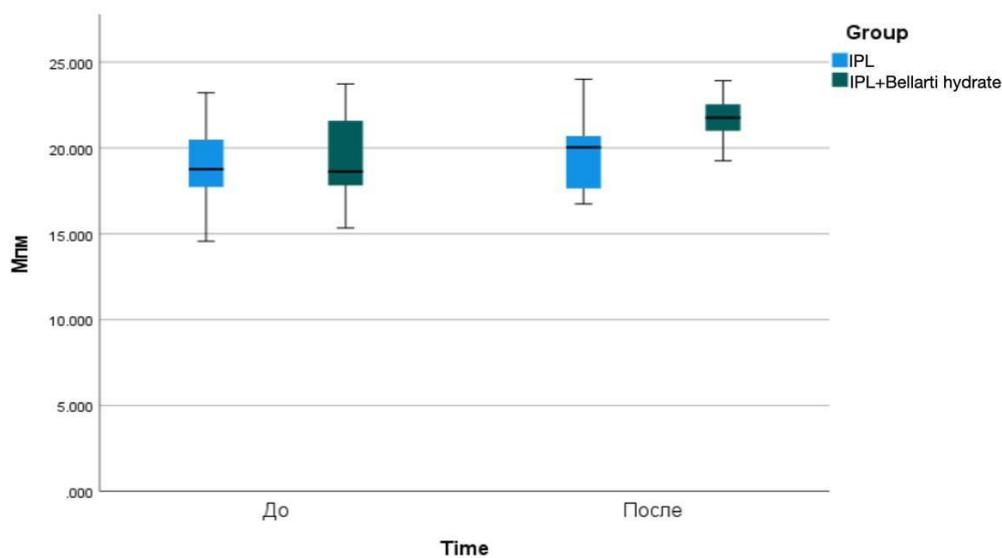


Рисунок 2. График изменений показателя кровотока (Мм) до и после воздействия IPL, а также до и после комбинированного терапевтического протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом.

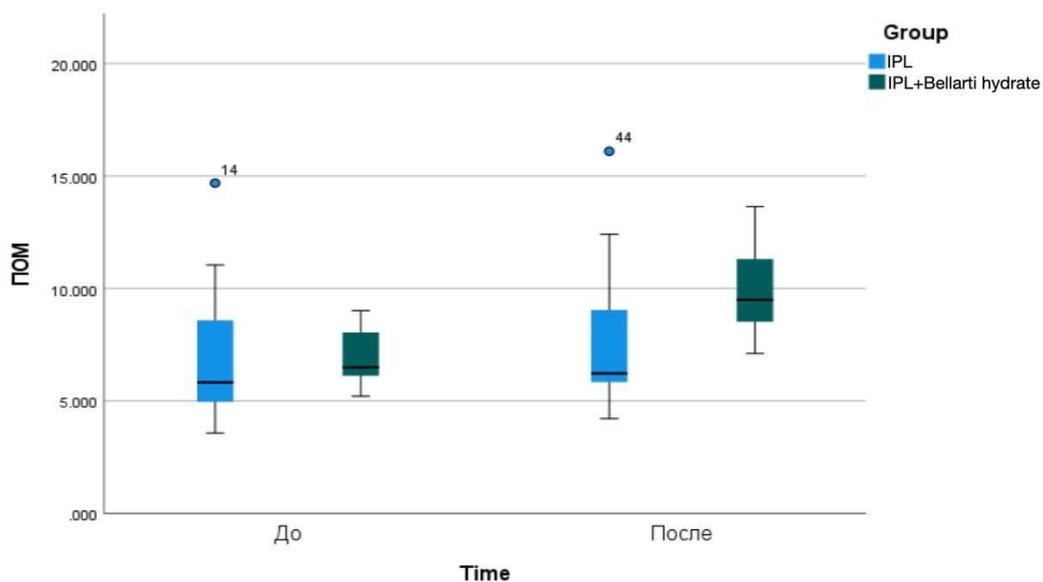


Рисунок 3. График изменений показателя окислительного метаболизма (ПОМ) до и после воздействия IPL, а также до и после комбинированного терапевтического протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом.

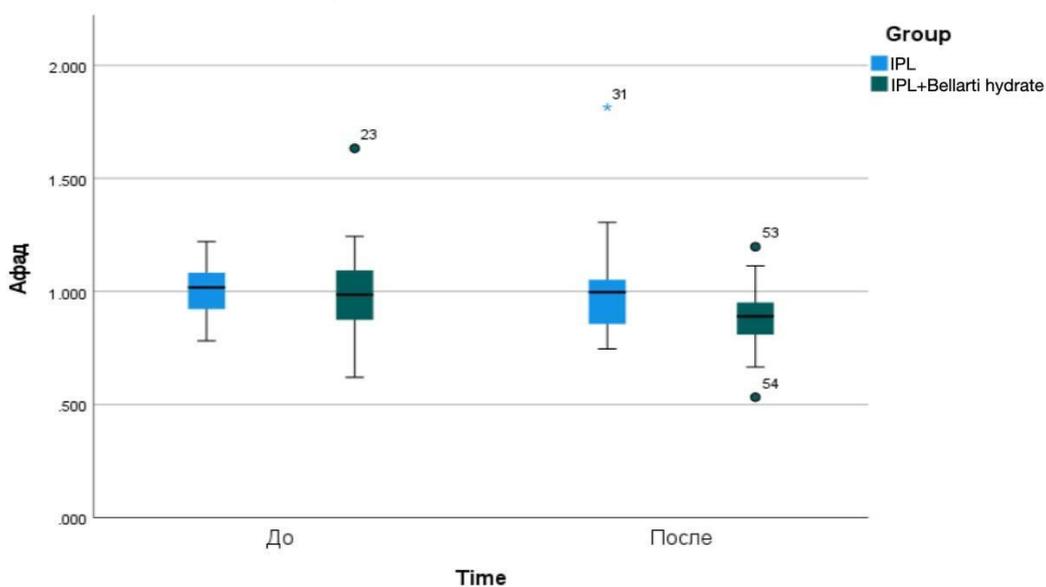


Рисунок 4. График изменений показателя амплитуды ФАД(Афад) до и после воздействия IPL, а также до и после комбинированного терапевтического протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом.

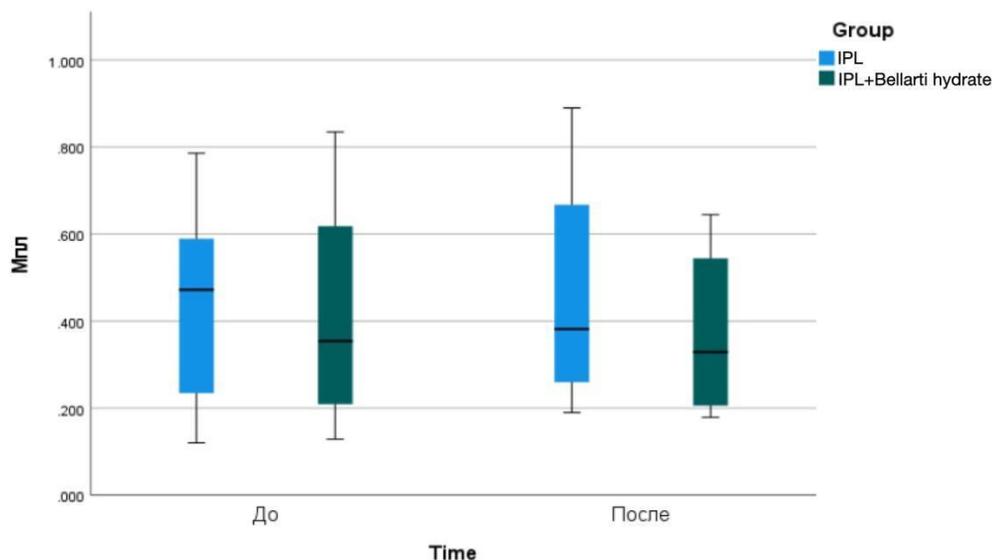


Рисунок 5. График изменений показателя лимфотока (Мпл) до и после воздействия IPL, а также до и после комбинированного терапевтического протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом.

Статистически выявлено, что переменная Анадн не различалась между контрольной и опытной группами $F(1,30)=4.031$, $p=0.050$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=0.825$, $p=0.368$, ns); переменная Афад не различалась между контрольной и опытной группами ($F(1,30)=2.483$, $p=0.121$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=3.142$, $p=0.082$, ns); переменная Мпм возросла ($p=0.002$) у опытной группы $F(1,30)=5.366$, $p=0.024$) после проведенного воздействия ($F(1,30)=4.718$, $p=0.034$); переменная Мпл не различалась между контрольной и опытной группами ($F(1,30)=0.61$, $p=0.436$, ns), а также до и после лечения ($F(1,30)=0.028$, $p=0.868$, ns); Переменная ПОМ возросла ($p=0.003$) у опытной группы $F(1,30)=7.778$, $p=0.007$) после проведенного воздействия ($F(1,30)=8.541$, $p=0.005$).

Показатель окислительного метаболизма значимо повышается в группе исследуемых, которым проводилась комбинированная терапия IPL и препаратом на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом. Это говорит в том числе и об улучшении микроциркуляции, что указывает на то, что внедрение в дерму гиалуроновой кислоты и маннитола обеспечивает более стойкую адаптацию дермального слоя к проведению аппаратных процедур, в данном случае коррекции гиперпигментации. Улучшается физиологическое функционирование микроциркуляторно-тканевых систем лица. В то же время, у пациентов, которым проводилась монотерапия IPL значения показателя окислительного метаболизма и других измеряемых параметров (скорости кровотока, лимфотока) существенно не менялись.

Заключение

По результатам данного исследования терапевтический эффект наблюдался во всех исследуемых группах. Однако, значимое

повышение показателей окислительного метаболизма наблюдается исключительно в группе пациентов, которым проводился сочетанный протокол IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом. Это говорит о том, что комбинированный протокол терапии наиболее эффективен и безопасен для коррекции гиперпигментации. А также, такая терапия позволяет обеспечить физиологическую поддержку кожи при проведении IPL терапии с помощью препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Solano F. Melanins: Skin pigments and much more-types, structural models, biological functions, and formation routes. *New J. Sci.* 2014;498276. doi: 10.1155/2014/498276
2. Melanin content and distribution in the surface corneocyte with skin phototypes. Lu H, Edwards C, Gaskell S, Pearse A, Marks R *Br J Dermatol.* 1996 Aug; 135(2):263-7.
3. Elucidation of the hierarchical structure of natural eumelanins. Xiao M, Chen W, Li W, Zhao J, Hong YL, Nishiyama Y, Miyoshi T, Shawkey MD, Dhinojwala A *J R Soc Interface.* 2018 Mar; 15(140)
4. Pheomelanin-induced oxidative stress: bright and dark chemistry bridging red hair phenotype and melanoma. Napolitano A, Panzella L, Monfrecola G, d'Ischia MP *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Sep; 27(5):721-33
5. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M,

Gilchrist BA Cell Mol Life Sci. 2009 May; 66(9):1493-506.

6. Kwon S, Hwang Y, Lee S, Park K. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016;17:824. [PMID: 27240341]

7. ang, YH, Lee JY, Kang HY, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1312-1316. [PMID: 20337826]

8. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses.* 2017;101:1-5. [PMID: 28351480]

9. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46:111-6.

10. Morelli JG, Norris DA. Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function. *J Invest Dermatol* 1993;100:191S-5S.

11. Kwon S, Hwang Y, Lee S, Park K. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016;17:824. [PMID: 27240341]

12. Willerson JT, Powell WJ Jr, Guiney TE, Stark JJ, Sanders CA, Leaf A. Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic

myocardium after mannitol. *J Clin Invest.* 1972 Dec;51(12):2989-98. doi: 10.1172/JCI107126. PMID: 4640943; PMCID: PMC332981

13. Taieb M, Gay C, Sebban S, Secnazi P. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. *J Cosmet Dermatol.* 2012 Jun;11(2):87-92. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00608.x. PMID: 22672272.

14. Taieb M, Gay C, Sebban S, Secnazi P. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. *J Cosmet Dermatol.* 2012 Jun;11(2):87-92. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00608.x. PMID: 22672272.

15. Lueangarun S, Namboonlue C, Tempark T. Postinflammatory and rebound hyperpigmentation as a complication after treatment efficacy of telangiectatic melasma with 585 nanometers Q-switched Nd: YAG laser and 4% hydroquinone cream in skin phototypes III-V. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jun;20(6):1700-1708. doi: 10.1111/jocd.13756. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33002283.

16. Beylot C, Raimbault-Gerard C. Les hyperpigmentations post-inflammatoires succédant à des actes esthétiques [Post-inflammatory hyperpigmentation occurring after cosmetic procedures]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Dec;143 Suppl 2:S33-S42. French. doi: 10.1016/S0151-9638(18)30082-6. PMID: 29452657.