

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А МИОТОКС®

**Внукова
Ольга
Леонидовна**

аспирант кафедры
кожных болезней
и косметологии
ФГАОУ ВО
РНИМУ
им. Н.И. Пирогова,
Москва



**Орлова
Ольга
Ратмировна**

д.м.н., президент
МООСБТ, профессор
кафедры нервных болез-
ней ИПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
и ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова,
Москва



**Потекаев
Николай
Николаевич**

д.м.н., профессор,
заведующий
кафедрой кожных
болезней и
косметологии
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова,
Москва



**Петунина
Валентина
Вадимовна**

к.м.н., председатель
Общества по изучению
витилиго, доцент кафедры
кожных болезней и
косметологии ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва



**Кочетков
Михаил
Анатольевич**

к.м.н., ведущий
научный сотрудник
отдела оказания
специализиро-
ванной меди-
цинской помощи,
Москва



Многие специалисты часто сталкиваются с пациентами с проблемой длительно существующих, иногда десятилетиями, поствоспалительных гиперпигментаций. Так, нарушения пиг-

ментации занимают 11-е место среди причин обращения к дерматологам и 3-е место среди причин обращений к косметологам [1, 2], хотя кроме эстетического дискомфорта эта проблема не вызывает никаких неудобств.

Нарушение пигментации, особенно на открытых участках, значительно влияет на самооценку и качество жизни пациентов, поэтому поиск новых решений проблемы гиперпигментации заслуживает внимания.



ВЕСТНИК
БОТУЛИНОТЕРАПИИ
МООСБТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Залялова З.А., Казань
Капулер О.М., Уфа
Костенко Е.В., Москва
Красавина Д.А., Санкт-Петербург
Наприенко М.В., Москва
Орлова О.Р., Москва
Похабов Д.В., Красноярск
Тиммербаева С.Л., Москва
Хасанова Д.Р., Казань
Хатькова С.Е., Москва
Юцковская Я.А.,
Владивосток–Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Антипенко Е.А., Нижний Новгород
Дутикова Е.М., Москва
Жабоева С.Л., Казань
Котляров В.В., Пятигорск–Москва
Коновалова З.Н., Москва
Новиков Д.В., Владивосток
Рахимуллина О.А.,
Казань–Москва
Саксонова Е.В., Москва
Саромыцкая А.Н., Волгоград
Сойхер М.И., Москва
Суровых С.В., Москва

Фальковский И.В., Хабаровск
Филиппова Л.И.,
Нижний Новгород
Шперлинг Л.И., Новосибирск
Щелокова Е.Б., Москва

Согласно определению поствоспалительная (поствоспалительная, посттравматическая) гиперпигментация (ПВГ) L81.0 – приобретенное вторичное нарушение пигментации, возникающее на месте воспалительного процесса на фоне повышенной чувствительности меланоцитов [3, 4].

Поствоспалительная гиперпигментация развивается в любом возрасте на месте воспаления, вызванного физической или химической травмой, вирусами или бактериями. В последнее время во многих исследованиях стали рассматривать также роль хронических воспалительных процессов в меланодермии, на что указывает наличие присущих клеточных элементов и медиаторов и объясняет ее рецидивирующий характер [5].

Известен целый ряд дерматологических заболеваний, исходом которых является гиперпигментация. К этим нозологиям относят вирусные инфекции, грибковые экзантемы, импетиго, контактный дерматит, атопический дерматит, склеродермию, саркоидоз, системную красную волчанку, дерматомиозиты, реакции на укус насекомого, псориаз, плоский лишай, розовый и отрубевидный лишай, повреждение кожи лазером, ожоги (термические, химические), реакцию на лучевую терапию. Во время этих патологических состояний ряд воспалительных медиаторов, включая простагландины, цитокины и хемокины, а также активные формы кислорода, выделяются во время воспалительного процесса в эпидермальном слое. Эти агенты стимулируют

увеличение выработки меланина и пролиферацию дендритных клеток, а также повышают активность тирозиназы [6], что приводит к гиперпигментации.

Формы поствоспалительной гиперпигментации

Выделяют три формы ПВГ в зависимости от глубины залегания пигмента:

- *эпидермальная форма ПВГ* – пятна коричневые, светло-, желтовато- или темно-коричневого оттенков [7]. При исследовании под лампой Вуда окраска пятен усиливается и становится темно-коричневой [8]. Гистологически отмечается повышенное количество пигмента в кератиноцитах за счет усиления меланогенеза без изменения количества меланоцитов [9, 11];

- *дермальная форма ПВГ* – пятна темно-коричневые, серо-коричневые, серо-синие или имеют черный оттенок, без адекватного лечения могут сохраняться на коже длительное время без изменений [3, 10]. Гистологически визуализируется пигмент в дермальных макрофагах, при этом наблюдаются перифолликулярная и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, явления фиброза, а также снижение уровня пигмента в эпидермисе, несмотря на повышенную меланогенную активность [7–9, 15];

- *смешанная форма ПВГ* – присутствуют признаки, характерные для обеих форм [8, 11].

Гиперпигментация, ограниченная эпидермисом, имеет более высокую вероятность разрешения, чем гиперпигментация в слое дермы [12, 13].

Диагностика

Осмотр кожных покровов с помощью люминесцентной лампы Вуда (340–400 нм) для определения глубины расположения пигмента [9–11]. Иногда проводят биопсию с целью уточнения причины гиперпигментации, обычно если не было в анамнезе воспаления, которое могло бы привести к пигментации.

Дифференциальную диагностику ПВГ проводят с пигментацией вследствие отложения гемосидерина (отличается более ржавым коричневым цветом), гиперпигментацией, вызванной беременностью или приемом противозачаточных таблеток (мелазма (chloasma), болезнью Аддисона, амилоидозом и чернеющим акантозом).

Лечение ПВГ

Прежде всего для уменьшения прогрессирования воспаления и ПВГ следует выявить и лечить лежащий в основе воспалительный процесс [14].

Целью лечения является подавление образования меланосом и содействие их деградации [15].

Рекомендации при ПВГ согласно клиническому протоколу указаны в **таблице**.

Таблица. Рекомендации по лечению ПВГ

	Режим применения	Уровень убедительности рекомендаций
Азелаиновая кислота 20% крем, 15% гель для наружного применения	2 раза в сутки на очаги гиперпигментации, не менее 16 недель	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
Адапален 0,1% гель, крем для наружного применения	1 раз в сутки в течение 12–18 недель	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
Наружные средства с гидрохиноном 2%	2 раза в сутки 12–20 недель	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2) Гидрохинон может вызвать: раздражающий контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, поствоспалительную гиперпигментацию, гипопигментацию
Наружные средства с арбутином	2 раза в сутки до достижения желаемого результата	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Таблица. Рекомендации по лечению ПВГ (продолжение)

	Режим применения	Уровень убедительности рекомендаций
Наружные средства на основе койевой кислоты 2%	1–2 раза в сутки до достижения желаемого результата	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Наружные средства на основе ниацинамида 4%	1 раз в сутки не менее 9 недель до достижения желаемого результата	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Наружные средства на основе сульфата цинка	1–2 раза в сутки месяц или до достижения желаемого результата	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Поверхностные химические пилинги	курсом 4–6 процедур 1 раз в 10–14 дней или до полного восстановления целостности эпидермального барьера	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)
Средства на основе аскорбиновой кислоты, арбутина, ниацинамида, койевой кислоты, транексамовой кислоты, глутатиона, отбеливающих пептидов		Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)
Лазерное воздействие на покровные ткани: наносекундный лазер с модуляцией добротности Nd:YAG (1064 нм), наносекундный лазер с модуляцией добротности с удвоенной частотой Nd:YAG (532 нм), рубиновый лазер с модуляцией добротности (694 нм)	1 раз в 3–4 недели курсом 4–6 процедур	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) Поствоспалительная гиперпигментация является потенциальным побочным эффектом лазерной терапии. Выбор параметров энергии на аппарате определяется в зависимости от клинической картины, глубины залегания пигмента
Широкополосный импульсный свет (IPL) (500–1200 нм)	1 раз в 10–14–21 день курсом 4–6 процедур	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) Поствоспалительная гиперпигментация является потенциальным побочным эффектом IPL
Мезотерапия	Курс 6 процедур 1 раз в 7 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Биоревитализация	Курс 6 процедур с интервалом 7–14 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Внутрикожное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP)	Курс 5–8 процедур 1 раз в 7–10 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Ботулинический токсин и гиперпигментация

В недавнем исследовании, которое проводилось в Южной Корее, Jae-A Jung с соавт. изучали защитный эффект ботулотоксина типа А от индуцированной ультрафиолетом пигментации кожи. При культивировании *in vitro* человеческих эпидермальных меланоцитов совместно с человеческими

кератиноцитами ими было отмечено, что дендритность меланоцитов и содержание меланина значительно снижались в группе клеток, которые были обработаны ботулотоксином типа А в отличие от контрольной группы, не обработанной последним. *In vivo* ботулинический токсин типа А, который в данном эксперименте вводился в облученную кожу мышей в области спины с одной стороны, подавлял пигментацию кожи в отличие от участков кожи

спины тех же мышей, которая подверглась воздействию ультрафиолета, но БТА предварительно не вводился. Количество дигидроксифенилаланин-положительных меланоцитов *in vivo* также было значительно ниже, чем в контрольной группе. Активность тирозиназы и содержание меланина были значительно снижены после применения БТА. Кроме того, ботулинический токсин типа А значительно снижал количество основного фактора роста

фибробластов, интерлейкина-1 α и простагландина E2. Таким образом, в этом исследовании было доказано, что ботулинический токсин типа А может подавлять эпидермальный меланогенез как через прямые, так и через косвенные механизмы [21].

В других исследованиях, которые косвенным образом связаны с поствоспалительной гиперпигментацией, было отражено влияние БТА на процесс воспаления в коже. Так, ботулотоксин типа А ингибировал высвобождение TGF-пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), и глутамата, непосредственно ингибировал дифференцировку фибробластов в миофибробласты [22].

Применение ботулотоксина типа А при гиперпигментации на примере постгерпетической гиперпигментации

В рамках проводимого нами исследования применения ботулинического токсина типа А при постгерпетической невралгии под нашим наблюдением в

Центральном институте ботулинотерапии находились пациенты с жалобами на боль, онемение, зуд в области, пораженной вирусом герпеса 3-го типа. У всех пациентов (34 человека) отмечались высыпания в виде пятен гипер- и гипопигментации, гипертрофических и/или атрофических рубцов, связанных с разрешением воспалительного кожного процесса при опоясывающем герпесе. Процесс преимущественно локализовался на коже туловища и конечностей у 31 человека (91%) и в области лица и шеи у 3 человек (0,88%).

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности применения ботулинического токсина типа А при постгерпетической невралгии (ПГН).

Так как особое внимание уделялось границам измененной кожной чувствительности, мы осуществляли тщательное наблюдение за изменениями кожи в области патологического участка. Осмотр, измерение границ и фотофиксация проводились при дневном свете, а также в лучах лампы Вуда. У 23 пациентов (67,6%) отмечалось очаговое отложение меланина в поверхностных эпидермальных слоях кожи, у 11 пациентов (32,3%) – в эпидермисе и дерме.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам после предварительной аппликационной анестезии вводили ботулинический токсин типа А (препарат Миотокс[®]) в область измененной кожной чувствительности (1 ЕД готового препарата Миотокс[®] на вкол с шагом 1 см). Все пациенты отметили безболезненность и хорошую переносимость ботулинотерапии (препарат не вызывает жжения и болезненности при введении за счет сбалансированного pH раствора).

Первая в мире стабильная жидкая форма БТА Миотокс[®] была разработана и производится в России в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» и представляет готовую к применению лекарственную форму. Миотокс[®] не подвергается лиофилизации в процессе производства и восстановлению перед использованием, что предполагает ряд преимуществ препарата при его использовании (нет потери активности при восстановлении, исключен человеческий фактор в виде ошибок при разведении, полное соответствие заявленной активности, возможность проведения инъекций в различных разведениях с учетом анатомических особенностей и клинических задач).



Рис. 1. Пациентка М. с диагнозом ПГН (6 месяцев после опоясывающего герпеса) в области туловища справа до (А) и после (Б) ботулинотерапии

Результаты лечения пациентов с ПГН оценивались через 10 дней и через месяц. Уже на 10-й день после применения препарата Миотокс® отмечалась положительная динамика проявлений нейропатии у всех пациентов. Через месяц после ботулинотерапии мы проводили сравнение границ гиперпигментации и границ нейропатии при видимом свете и в ультрафиолете (рис. 1–3). Было отмечено не только уменьшение площади ПГН, интенсивности боли

и зуда, но и обратило на себя внимание значительное (практически в 2 раза) снижение интенсивности поствоспалительной гиперпигментации. Уменьшение пигментации было не только у пациентов, которые обратились в наш институт через 3–6 месяцев после опоясывающего герпеса, но и у двух пациентов, которым ботулинотерапия была проведена через 6 лет после реактивации *virus Varicella zoster* (рис. 3).

И в заключение

Для достижения выраженного и стабильного результата лечения гиперпигментации необходимо воздействовать на все звенья патогенеза патологического процесса. Описанный в этом исследовании положительный эффект ботулотоксина типа А при поствоспалительной гиперпигментации, на наш взгляд, заслуживает внимания врачей-дерматологов и косметологов и может быть

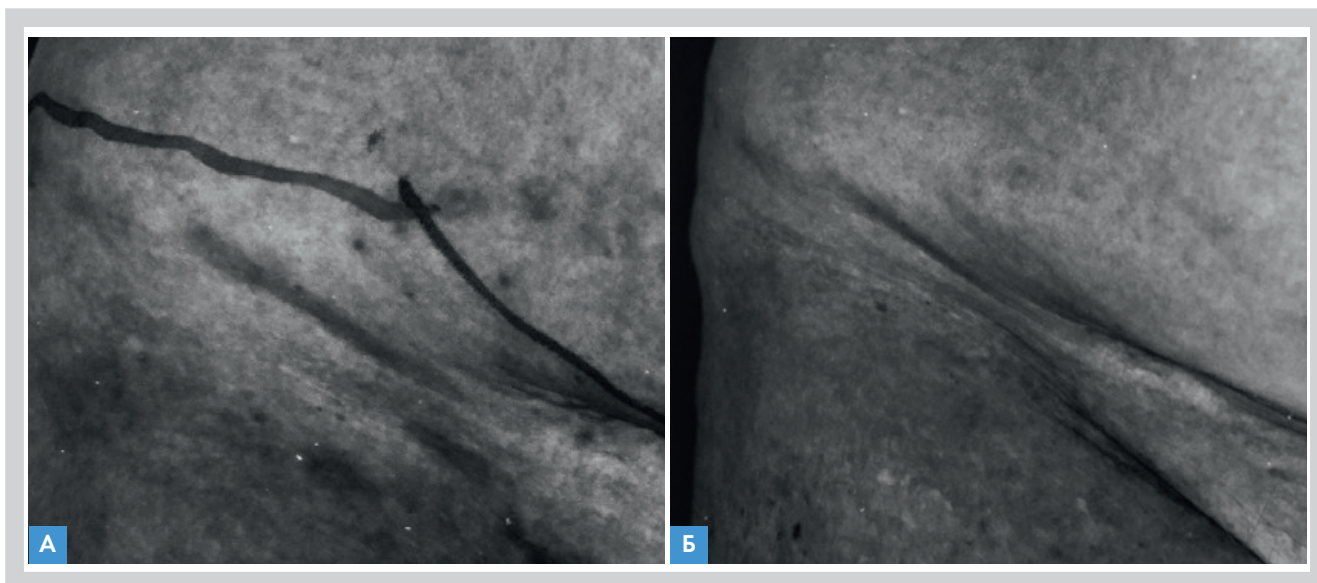


Рис. 2. Пациентка Н. с диагнозом ПГН (3 месяца после опоясывающего герпеса) в области туловища справа до (А) и после (Б) ботулинотерапии

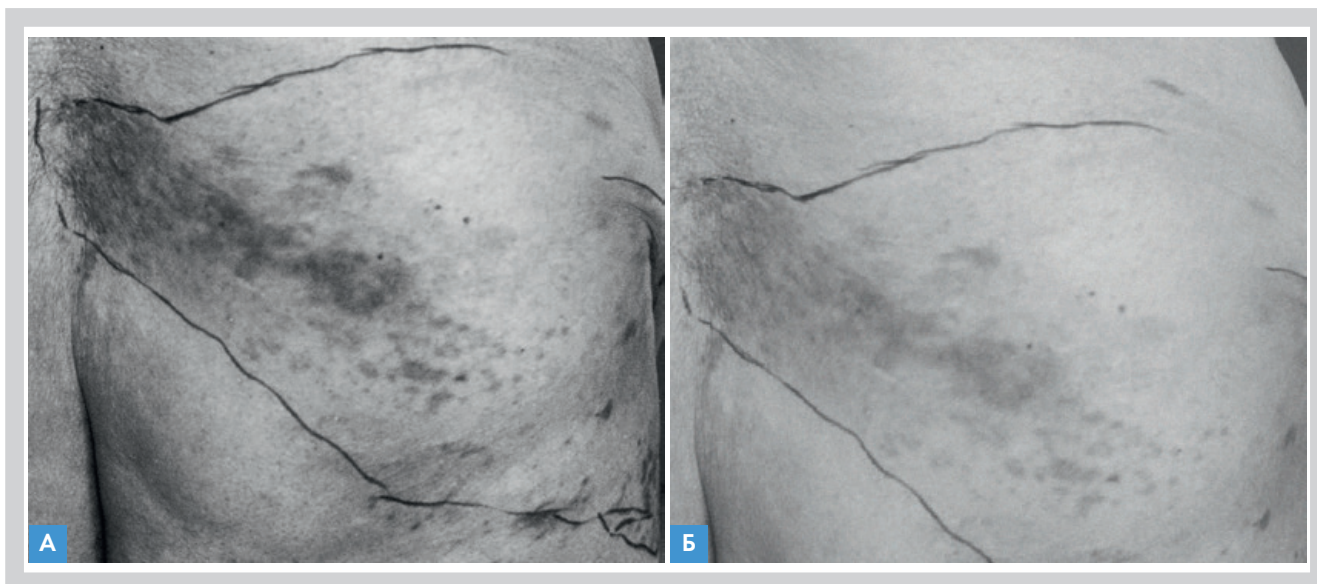


Рис. 3. Пациент В. с диагнозом ПГН (6 лет после опоясывающего герпеса) в области туловища справа до (А) и после (Б) ботулинотерапии

использован в комплексном лечении и профилактике вторичной гиперпигментации любой этиологии, особенно в области открытых участков тела.

Таким образом, сфера применения ботулинического токсина типа А продолжает расширяться. Ботулинотерапия с целью профилактики и

лечения гиперпигментации требует дальнейшего изучения. Методика легка в исполнении, безопасна и доступна для пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kang S.J., Davis S.A., Feldman S.R., McMichael A.J. Dyschromia in skin of color. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13: 401–406 [PubMed] [Google Scholar].
- [2] Mohammad T.F., Hamzavi I.H. Practice and educational gaps in abnormal pigmentation. *Dermatol Clin.* 2016; 34: 291–301 [PubMed] [Google Scholar].
- [3] Руководство по косметологии / под ред. А.А. Кубанова, Н.Е. Мантуровой, Ю.А. Галлямовой. – М.: Научное обозрение, 2020. – 728 с.
- [4] Эрнандес Е., Марголина А. Новая косметология. Основы современной косметологии. – М.: Косметика и медицина, 2017. – 440 с.
- [5] Федотов В.П. Расстройства пигментации кожи (дисхромии) // Дерматовенерология. Косметология. Сексopatология. – 2014. – № 4. – С. 114–130.
- [6] Ortonne J.P., Bissett D.L. Latest insights into skin hyperpigmentation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2008; 13: 10–14 [PubMed] [Google Scholar].
- [7] Chaowattanapanit S., Silpa-Archa N., Kohli I. et al. Post-inflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct; 77(4): 607–621. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.036. PMID: 28917452.
- [8] Silpa-Archa N., Kohli I., Chaowattanapanit S. et al. Post-inflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct; 77(4): 591–605. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.035. PMID: 28917451.
- [9] Kaufman B.P., Aman T., Alexis A.F. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Aug; 19(4): 489–503. doi: 10.1007/s40257-017-0333-6. PMID: 29222629.
- [10] Rossi A.M., Perez M.I. Treatment of hyperpigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011 May; 19(2): 313–324. doi: 10.1016/j.fsc.2011.05.010. PMID: 21763992.
- [11] Chaowattanapanit S., Silpa-Archa N., Kohli I. et al. Post-inflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct; 77(4): 607–621. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.036. PMID: 28917452.
- [12] Davis E.C., Callender V.D. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jul; 3(7): 20–31 [PMC free article] [PubMed] [Reference list].
- [13] Plensdorf S., Livieratos M., Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Dec 15; 96(12): 797–804 [PubMed] [Reference list].
- [14] Chaowattanapanit S., Silpa-Archa N., Kohli I., Lim H.W., Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct; 77(4): 607–621. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.036.
- [15] Cestari T., Arellano I., Hexsel D., Ortonne J.P. Latin American Pigmentary Disorders Academy Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 760–772 [PubMed] [Google Scholar].
- [16] Kandhari R., Kaur I., Sharma D. Mesococktails and mesoproducts in aesthetic dermatology. *Dermatol Ther.* 2020 Nov; 33(6): e14218. doi: 10.1111/dth.14218. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32827194.
- [17] Sarkar R., Arora P., Garg K.V. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg.* 2013 Jan; 6(1): 4–11. doi: 10.4103/0974-2077.110089. PMID: 23723597; PMCID: PMC3663177.
- [18] Saedi M., Khezri K., Seyed Zakaryaei A., Mohammad-amini H. A comprehensive review of the therapeutic potential of α -arbutin. *Phytother Res.* 2021 Aug; 35(8): 4136–4154. doi: 10.1002/ptr.7076. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724594.
- [19] Boissy R.E., Visscher M., DeLong M.A. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol.* 2005 Aug; 14(8): 601–608. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00337.x. PMID: 16026582.
- [20] Katz T.M., Goldberg L.H., Firoz B.F., et al. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 1844–1848.
- [21] Jung J., Kim B., Yoon E., Dhong E., Kim D. Protective Effect of Botulinum Toxin against Ultraviolet-Induced Skin Pigmentation *Plast Reconstr Surg.* 2019 Aug; 144(2): 347–356. Doi:10.1097/PRS.0000000000005838.
- [22] Chen Z., Chen Z., Pang R., Wei Z., Zhang H., Liu W., Li G. The effect of botulinum toxin injection dose on the appearance of surgical scar. *Sci Rep* 2021 Jul 1; 11(1): 13670.