

[Главная](#) > [Мои группы](#) > [Россия](#) > [Томск](#)

Патогенез мелазмы: обзор новейших исследований, звеньев патогенеза и методов лечения

вт., 21/04/2020 - 20:23 — Natalia Pereverzina

Rajanala S, de Castro MB, Maymone M, Neelam A Vashi MD. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies.

Патогенез мелазмы: обзор новейших исследований, звеньев патогенеза и методов лечения

Сусрути Раянала, Майра Б де Кастро Маймоне, Нилам А Ваши, Отделение дерматологии, медицинская школа Университета Бостона, Бостон, Массачусетс, США

Введение

Мелазма – это приобретенная гиперпигментация, которая характеризуется двусторонними неравномерными коричневыми пятнами на открытых участках (лицо и реже на предплечьях) [1]. Чаще всего встречается у темнокожих женщин – обычно азиатских или латиноамериканских с III-IV типами кожи по Фитцпатрику. На образование мелазмы влияют различные факторы включая воздействие солнца, женских половых гормонов и генетические аспекты [2]. Патогенез мелазмы сложен, хотя изначально предполагалось, что в нем участвуют только меланоциты. Однако проведенные исследования указывают на более гетерогенный патогенез, включающий взаимодействие кератиноцитов, тучных клеток, нарушения регуляции генов, усиление васкуляризации и разрушение базальной мембраны [3].

Крайне важно, чтобы врачи были знакомы с патогенезом мелазмы, поскольку это может помочь в назначении успешных вариантов комбинированного лечения этого заведомо трудного и рецидивирующего состояния. Целью данного обзора является обобщение более новых аспектов патогенеза и новейших методов исследования.

Обсуждение

Публикации, описывающие патогенез мелазмы, были в основном найдены посредством поиска литературы в базе PubMed. Ключевые слова: мелазма, патогенез, меланогенез, меланоциты, кератиноциты, тучные клетки, ультрафиолетовое (УФ) излучение, базальная мембрана, васкуляризация, простагландины, эстроген, прогестерон, терапевтические средства и транексамовая кислота. Несколько статей были рассмотрены на предмет актуальности с 1981 по 2018 год, также были обработаны ссылки на отдельные статьи. Всего было включено 35 статей, которые включали фундаментальные научные исследования, рандомизированные контролируемые исследования, комментарии и обзоры.

Меланоциты

Известно, что при мелазме увеличивается продукция меланина. Однако всё еще обсуждается, сопровождается ли это увеличением количества меланоцитов [4, 5]. Конкретные механизмы увеличения отложения меланина до сих пор не выяснены. Было показано, что ультрафиолетовое излучение приводит к усилению регуляции рецепторов меланоцитстимулирующего гормона (от англ. melanocyte-stimulating hormone, MSH), также известных как рецепторы меланокортина-1 (от англ. melanocortin-1 receptors, MC1-R) на меланоцитах, что позволяет лучше связывать гормоны и, следовательно, происходит увеличение 1,2-диацилглицерина (DAG), тип вторичного мессенджера, из фосфолипидов плазматической мембраны меланоцитов через пути фосфолипазы C и D (phospholipase, PLC и PLD). Эти DAG продолжают активировать тирозин и, следовательно, усиливают меланогенез (Рис.1), [9].

Когда эти пептиды связываются и активируют MC1-R, они увеличивают уровни протеинкиназы A (от англ. protein kinase A, PKA), которая фосфорилирует элемент ответа цАМФ (от англ. cAMP response element, CREB) (рис. 1). Элемент ответа цАМФ представляет собой фактор транскрипции для другого фактора транскрипции, ассоциированного с микрофthalmией (microphthalmia associated transcription factor, MITF), ключевого регулятора в пути синтеза меланина. MITF контролирует экспрессию тирозиназы, фермента, ответственного за несколько этапов меланогенеза [8]. Также показано, что УФ-излучение эндогенно генерирует 1,2-диацилглицерина (DAG), тип вторичного мессенджера, из фосфолипидов плазматической мембраны меланоцитов через пути фосфолипазы C и D (phospholipase, PLC и PLD). Эти DAG продолжают активировать тирозин и, следовательно, усиливают меланогенез (Рис.1), [9].

Белок-супрессор опухолей p53 также может играть роль в меланогенезе, вызванном ультрафиолетом. Этот белок усиливает выработку POMC в кератиноцитах после повреждения УФ спектра Б (от англ. UVB), что приводит к увеличению синтеза меланина. Кроме того, Белок-супрессор опухолей p53 также увеличивает транскрипцию гепатоцитов ядерного фактора транскрипции-1 альфа (от англ. hepatocyte nuclear transcription factor-1 alpha, HNF-1 alpha), который индуцирует тирозиназу, что в свою очередь активирует выработку меланина даже в отсутствие кератиноцитов (рис. 1) [8]. Хотя указанные выше пути активируют меланогенез во всей коже, реакция на ультрафиолетовое излучение преувеличена. При мелазме поддерживается повышенная экспрессия α-MSH, увеличивая выработку меланина [7].

Солнечный эластоз и фотостарение

Солнечный эластоз означает накопление аномальной эластической ткани в дерме в результате хронического воздействия солнца или фотостарения. Было обнаружено, что у пациентов с мелазмой высокий уровень солнечного эластола в пораженной коже. Кроме того, гистологическое исследование показывает, что при мелазме в коже имеются более толстые и более скрученные фрагментированные эластические волокна по сравнению с нормальной кожей [3].

Воздействие ультрафиолета Б может стимулировать кератиноциты и приводить к увеличению количества меланоцитов а, следовательно, продукции меланина за счет секреции различных факторов роста, цитокинов и гормонов, включая индуцибельную синтазу оксида азота (от англ. inducible nitric oxide synthase, iNOS) [10]. УФ-излучение также увеличивает выработку плазматина кератиноцитами. Этот фермент приводит к повышению уровня арахидоновой

кислоты и α-MSH и, следовательно, стимулирует путь синтеза меланина [11]. Все эти факторы приводят к гиперпигментации пораженной кожи. Кроме того, было высказано предположение, что даже видимый свет может играть роль в патогенезе мелазмы, особенно при темных типах кожи (типы по Фитцпатрику IV-VI), посредством взаимодействия с опсином 3 (от англ. opsin 3 sensor) (рис. 1) [12].

Тучные клетки и неоваскуляризация

Количество тучных клеток в коже при мелазме выше, чем в неповрежденной коже [8]. Ультрафиолетовое облучение вызывает высвобождение гистамина из этих тучных клеток, что приводит к последующим эффектам [13]. Связывание гистамина с рецептором H2 активирует путь тирозиназы и стимулирует меланогенез. Это открытие может помочь выяснить связь между воспалительным процессом при ультрафиолетовом излучении и последующей гиперпигментацией [14].

Кроме того, УФ-излучение также увеличивает выработку триптазы тучных клеток, которая активирует предшественники матричной металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP). Эти активные ферменты затем разрушают коллаген IV типа и повреждают базальную мембрану. Гранзим B, высвобождаемый непосредственно тучными клетками, дополнительно повреждает внеклеточный матрикс (ECM). Триптаза также может способствовать солнечному эластозу, вызывая выработку эластина [3].

Наконец, тучные клетки индуцируют гиперваскуляризацию, еще одну важную клиническую находку при мелазме, секретируя белки, такие как фактор роста эндотелия сосудов (от англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов-2 (от англ. fibroblast growth factor-2, FGF-2) и трансформирующий фактор роста-β (от англ. transforming growth factor-β, TGF-β). Эти ангиогенные факторы увеличивают размер, плотность и степень дилатации сосудов в пораженной коже и представляют другую терапевтическую мишень при лечении мелазмы (рис. 1) [2, 3].

Повреждение базальной мембраны

Повреждения базальной мембраны играют ключевую роль в патогенезе мелазмы. Как описано выше, повреждение ультрафиолетом активирует MMP2 и MMP9, что приводит к разрушению коллагена IV и VI типа в базальной мембране [3]. Кадгерин 11 (от англ. Cadherin 11), молекула адгезии, которая повышается в коже при мелазме, может затем опосредовать взаимодействие между фибробластами и меланоцитами и способствовать меланогенезу [15].

Кадгерин 11 также отвечает за усиление экспрессии MMP1 и MMP2, приводя к дальнейшему разрушению коллагена и накоплению эластина в коже при мелазме. Эти эффекты могут даже не зависеть от ультрафиолетового излучения [15]. Повреждение базальной мембраны также способствует миграции меланоцитов и гранул меланина вниз в дерму, что приводит к персистирующему характеру мелазмы. Таким образом, травма, вызванная лазерами или любой терапией, которая еще больше повреждает базальную мембрану, может усугубить заболевание. Точно так же восстановление базальной мембраны может привести к уменьшению рецидивов (рис. 1) [3].

Кожное воспаление

Длительное ультрафиолетовое излучение вызывает воспаление кожи и активирует фибробласты. Затем эти клетки секретируют фактор стволовых клеток (от англ. stem cell factor, SCF), который может диффундировать и активировать меланогенез в вышележащем эпидермисе [16].

Аналогично, уровни рецепторов фактора роста стволовых клеток, также известные как c-kit, также повышаются при мелазме. Когда c-kit связывается с SCF, активируется путь тирозинкиназы, ответственный за меланогенез [17]. Кожное воспаление также характеризуется повышенным уровнем ЦОГ-2 и простагландинов, дополнительно стимулирующих меланоциты (рис. 1) [18].

Гормональное влияние

Также было показано, что эстроген играет роль в патогенезе мелазмы, что объясняет повышенную распространенность среди женщин в постпубертатном возрасте, пациенток, принимающих оральные контрацептивы и у беременных женщин. Исследования показали увеличение количества рецепторов эстрогена в дерме и рецепторов прогестерона в эпидермисе при мелазме [19, 20].

Связывание эстрогена с его рецепторами на меланоцитах и кератиноцитах может активировать пути тирозиназы и MITF, вызывая синтез меланина [21]. Кроме того, повышенная экспрессия белка PDZK1 (от англ. PDZ domain protein kidney), который регулирует обмен ионов, при мелазме может опосредовать взаимодействие между эстрогенами и ионообменниками для увеличения меланогенеза и переноса меланосом [22]. Влияние эстрогена представляет собой еще одну важную цель в терапии мелазмы.

Новые подходы к терапии

Сложный патогенез и рецидивирующая природа мелазмы затрудняют ее терапию [1]. Традиционно мелазму лечили местно, включая гидрохинон (который ингибирует тирозиназу), третиноин, кортикостероиды и комбинированные крема с различными составами (таблица 1). Гидрохинон долгое время был общепринятым способом лечения, но беспокойство по поводу его побочных эффектов побудило использовать потенциально более безопасные альтернативы. Современные методы лечения включают местные средства, химические пилинги, лазерное и световое воздействие, а также системные средства [23].

Транексамовая кислота (ТХА), ингибитор плазмина, приобрела популярность в качестве системной терапии мелазмы и доступна в пероральной, местной и инъекционной формах. Плазмин повышает уровни арахидоновой кислоты и простагландина в кератиноцитах, что приводит к усилению меланогенеза. Кроме того, плазмин освобождает ECM-связанный VEGF, способствуя ангиогенезу [24].

Таким образом, транексамовая кислота является одним из немногих способов лечения неоваскуляризации, присутствующей в мелазме. Недавнее двойное слепое клиническое исследование показало, что местная ТХА столь же эффективна, как и гидрохинон, в снижении среднего показателя индекса площади и степени тяжести мелазмы (от англ. Melasma Area and Severity Index, MASI) с меньшим количеством побочных эффектов [25]. В другом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании показано, что пероральная ТХА превосходит плацебо при лечении мелазмы средней и тяжелой степени с минимальными побочными эффектами [26].

Последние разработки в области терапии мелазмы включают специфические агенты, нацеленные на различные аспекты патогенеза мелазмы. Были исследованы терапевтические альтернативы традиционным местным средствам, таким как небольшие агенты рибонуклеиновой кислоты (siRNA). Микрофталм-ассоциированный фактор транскрипции-siRNA в качестве трансдермального пептида-мишени ингибирует тирозиназный путь меланогенеза без существенных побочных эффектов. Этот новый вариант также является перспективным в лечении меланомы и достаточно безопасен для ежедневного использования [27].

Метформин, антидиабетический препарат, который действует путем снижения уровня цАМФ, как было показано, снижает содержание меланина в меланоцитах путем ингибирования нижестоящих путей синтеза [28]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол, также могут ингибировать меланогенез при местном применении. Предполагается, что ИПП мешают ATP7A, блокируя поглощение меди тирозиназой, что приводит к ее разрушению и,

следовательно, снижает меланогенез [29]. Совсем недавно была предложена комбинированная местная терапия, которая объединяет антагонисты эстрогена и VEGF. Данная терапия направлена как на меланогенез, так и на ангиогенез [22].

Лазерное и световое лечение воздействует при мелазме, в том числе интенсивное импульсное излучение, нацелено на избыток пигмента в коже, но не влияет на основные звенья патогенеза заболевания. В результате этого часто встречаются рецидивы, особенно когда лазер используется в качестве монотерапии. Кроме того, лазеры высокой интенсивности могут еще больше повреждать базальную мембрану и «спустить» меланин в дерму, как упомянуто выше [3].

Независимо от выбранного метода лечения защита от солнца имеет решающее значение для предотвращения появления новых очагов поражения и предотвращения ухудшения существующей мелазмы [23]. Пациентам с мелазмой рекомендовано использовать солнцезащитный крем UVA / UVB широкого спектра с SPF30, предпочтительно с физическим блокирующим агентом, таким как оксид цинка или диоксид титана. Также поможет ношение шляп с широкими полями и избегание пиковых часов солнечного света [23]. Недавние исследования показывают, что солнцезащитный крем, который блокирует видимый свет в дополнение к ультрафиолетовому излучению, приводит к еще большему терапевтическому эффекту, а также способен повысить реакцию на традиционные осветляющие вещества, такие как гидрохинон [30].

Заключение

Мелазма – это состояние гиперпигментации лица с разнообразными звеньями патогенеза. Усиленный меланогенез, изменения внеклеточного матрикса, воспаление и ангиогенез – все это играет роль в развитии мелазмы. Многофакторная природа заболевания затрудняет лечение. Кроме того, мелазма может рецидивировать. Лучшее понимание патогенеза является ключом к разработке новых таргетных терапевтических средств.

Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies

Авторы:

[Rajanal S. de Castro MB](#), [Maymone M](#), [Neelam A Vashi MD](#)

Аннотация на английском языке:

Melasma is an acquired hyperpigmentation disorder most commonly affecting females with darker skin types. It is triggered by several factors including sun exposure, genetic influences, and female sex hormones. The pathology of melasma extends beyond melanocytes and recent literature points to interactions between keratinocytes, mast cells, gene regulation abnormalities, neovascularization, and disruption of basement membrane. This complex pathogenesis makes melasma difficult to target and likely to recur post treatment. A better understanding of the latest pathological findings is key to developing novel and successful treatment options. This review aims to provide a summary of the more novel pathological findings and latest investigational therapies.

Источник

<https://escholarship.org/uc/item/47b7r28c>

Ключевые слова на английском языке

[melasma](#), [hyperpigmentation](#), [melasma pathogenesis](#), [melasma treatment](#)

Запись в Medline

[31735001](#)

Файл публикации

Рейтинг:

Ваша оценка: Нет Средний рейтинг: 4.7 (14 votes)

[мелазма](#)

Чтобы увидеть комментарии, [войдите](#) или [зарегистрируйтесь](#)