

Оглавление

Список сокращений.....	9
Вступление	10

ЧАСТЬ I СУТЬ МЕТОДА «ХИМИЧЕСКИЙ ПИЛИНГ»

1.1. Клинические возможности химического пилинга	13
1.1.1. Общие показания для химического пилинга: эпидермальные проблемы	14
1.1.2. Общие противопоказания к проведению химического пилинга	16
1.2. Биологический фундамент химического пилинга	16
1.2.1. Пилинг базируется на способности кожи к самообновлению	16
1.2.2. Эпидермис — основная мишень для химического пилинга	17
1.2.3. Пилинг «изнутри» и пилинг «снаружи»: в чем разница?	19

ЧАСТЬ II ВИДЫ ХИМИЧЕСКОГО ПИЛИНГА

Глава 1. Кератолитические пилинги.....	22
1.1. Особенности кератолитических пилингов.....	22
1.1.1. Механизм действия кератолитиков	22
1.1.2. Мишени для кератолитика	23
Поверхность кожи	23
Живые слои кожи	24
1.1.3. Особенности процедуры кератолитического пилинга	24
1.2. Трихлоруксусная кислота (ТСА)	26
1.2.1. Механизм действия ТСА и оценка глубины повреждения	26
1.2.2. К вопросу о безопасности ТСА-пилинга	28
1.2.3. Практические аспекты процедуры ТСА-пилинга	29
1.2.4. Модифицированная ТСА для химического ремоделирования кожи	31

1.3. Фенол	32
1.3.1. Как действует феноловый пилинг	33
1.3.2. К вопросу о безопасности фенолового пилинга	35
1.3.3. Практические аспекты процедуры фенолового пилинга	38
1.4. Салициловая кислота и липосалициловая кислота	39
1.4.1. Механизм действия и клинические эффекты	41
1.4.2. Показания и противопоказания к салициловому пилингу	42
1.4.3. Практические аспекты процедуры салицилового пилинга	44
1.5. Резорцин и пилинг Джесснера	44
1.5.1. Механизм действия пилинга Джесснера	45
1.5.2. К вопросу о безопасности пилинга Джесснера	45
1.5.3. Модифицированные формулы пилинга Джесснера	46
Глава 2. Кислотные пилинги	48
2.1. Химическое строение и классификация гидроксикислот	48
2.2. Механизм действия кислотных пилингов	50
2.3. α -Гидроксикислоты (АНА)	54
2.3.1. АНА для топического применения	55
Гликолевая кислота	55
Молочная кислота	56
Пировиноградная кислота	56
Миндальная кислота	57
Винная кислота	58
Яблочная кислота	58
Лимонная кислота	59
2.3.2. Клинические эффекты АНА	59
Отшелушивающее действие	59
Увлажняющее действие	60
Противовоспалительное действие	60
2.3.3. Особенности рецептур с АНА	60
Комбинации активных компонентов в рамках одной рецептуры	61
Выбор оптимальной основы для препарата с АНА	62
рН готового препарата	63
2.3.4. Показания и практические аспекты	63
Уход за кожей, профилактика и коррекция возрастных изменений	63

Акне, постакне	65
Атопический дерматит	65
Псевдофолликулит бороды	65
Ихтиоз	66
Кератоз	66
Бородавки	68
2.3.5. Противопоказания и меры безопасности	68
2.4. Полигидроксикислоты (РНА)	70
2.4.1. Лактобионовая кислота	70
2.4.2. Глюконовая кислота и глюконолактон	71
Глава 3. Ферментативные (энзимные) пилинги	73
3.1. Протеазы рогового слоя: виды и функции	74
3.1.1. Протеазы и антипротеазы	75
Сериновые протеазы	75
Аспаратные протеазы	76
Цистеиновые протеазы	77
Антипротеазы	77
3.1.2. Методы косметологии, влияющие на активность протеаз рогового слоя	78
3.2. Рецептурные особенности ферментативных пилингов	80
3.2.1. Протеазы — основные активные компоненты ферментативных пилингов	80
Протеазы растительного происхождения	80
Протеазы микробиологического происхождения	81
Протеазы животного происхождения	82
Модифицированные природные пептидазы	82
3.2.2. Как сохранить фермент активным	83
3.2.3. Сочетание ферментов с другими пилинг-агентами в одной рецептуре	84
Ферменты + салициловая кислота	84
Ферменты + АНА	86
3.3. Клинические эффекты ферментативных пилингов	87
3.4. Практические аспекты процедуры ферментативного пилинга	89
3.4.1. Показания и противопоказания	89
3.4.2. Как проводить ферментативные пилинги	92
3.4.3. Как ферментативные эксфолианты сочетаются с пилингами на основе АНА	93

Глава 4. Ретиноловый пилинг	95
4.1. Ретинол и его производные: строение, метаболизм, механизм действия	95
4.1.1. Ретинол — первый в ряду витаминов	95
4.1.2. Превращения ретинола в организме и клетке	97
4.1.3. Синтетические ретиноиды	101
4.1.4. Растительные ретиноиды	102
4.1.5. Чем объясняется многообразие клинических эффектов ретиноидов	103
4.2. Эффекты ретиноидов на кожу	104
4.2.1. Кератиноциты и ороговение эпидермиса	106
4.2.2. Себоциты и проблема акне	107
4.2.3. Клетки волосяного фолликула и выпадение волос	108
4.2.4. Клетки Лангерганса и кожный иммунитет	109
4.2.5. Меланоциты и пигментация кожи	110
4.2.6. Фибробласты и разглаживание морщин	111
4.3. Применение топических ретиноидов в дерматологии и косметологии	111
4.3.1. Лекарственные и косметические формы	112
4.3.2. Нежелательные явления и противопоказания к использованию ретиноловой косметики	113
4.4. Рецептурные особенности средств с ретинолом	114
4.4.1. Выбор оптимальной дозы	115
4.4.2. Как сохранить активность ретинолового средства	116
4.4.3. Сочетание с другими активными веществами	118
4.5. Особенности ретинолового шелушения кожи: пилинг «изнутри»	118
4.6. Практические аспекты процедуры ретинолового пилинга	120

ЧАСТЬ III

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ХИМИЧЕСКОГО ПИЛИНГА

1.1. Выбор пилинга	125
1.2. Подготовка кожи	129
1.3. Процедура пилинга	129
1.3.1. Очищение	129
1.3.2. Во время процедуры	130

1.4. Реабилитация после процедуры	131
1.4.1. Успокаивающие средства и воспаление	132
1.4.2. Оклюзионные средства и барьерная функция	133
1.4.3. УФ-фильтры и защита от солнца	134
1.5. Влияние питания на клинический эффект химического пилинга	135
1.5.1. Подготовка к пилингу	136
1.5.2. Реабилитационный период	136

ЧАСТЬ IV

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОЖИ И КОРРЕКЦИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОГО ПИЛИНГА

1.1. Симптомы повреждения кожи после химического пилинга	143
1.2. Постпилинговая сухость кожи: причины, методы оценки, способы коррекции	144
1.2.1. Шелушение и когезиометрия	146
1.2.2. Межклеточный липидный барьер, трансэпидермальная потеря воды и теваметрия	148
1.2.3. Кожное сало и себуметрия	150
1.2.4. Увлажнение рогового слоя и корнеометрия	152
1.3. Комплексный подход к оценке и коррекции симптома сухости	153
Источники и рекомендуемая литература	155

Часть II

Виды химического пилинга

Кератолитические пилинги — исторически первые. Фенол, трихлоруксусная кислота, салициловая кислота и резорцин для удаления рубцов и пигментных пятен стали применять с 1880-х гг., и тогда же для описания действия этих соединений был предложен термин «кератолитик», который означает «растворитель роговых чешуек» (от греч. *кέρατο* — рог).

Такое название было дано потому, что при попадании на кожу веществ кератолитиков на поверхности появлялся белесоватый налет, который потом легко смывался. Большую часть налета составляют видоизмененные роговые чешуйки, заполненные кератином. Но кератин — не единственная мишень для кератолитиков, поэтому помимо отшелушивающего эффекта для них характерны и другие.

1.1. Особенности кератолитических пилингов

1.1.1. Механизм действия кератолитиков

Кератолитики вступают с белками в химическую реакцию и **разрывают дисульфидные связи**, которые формируются между атомами серы аминокислоты цистеин (**рис. II-1-1**). Если связь образуется между двумя цистеинами,

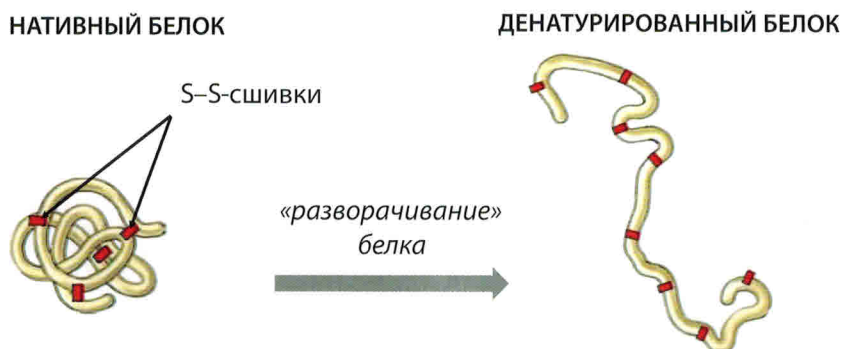


Рис. II-1-1. Механизм действия кератолитика — разрыв стабилизирующих дисульфидных ($-S-S-$) связей в молекуле белка или в белковом комплексе

расположенными на одной аминокислотной цепи, то такая связь называется внутримолекулярной, если на разных — межмолекулярной.

С помощью дисульфидных связей белок (или белковый комплекс, если в нем несколько цепей) поддерживает необходимую конфигурацию в пространстве — такой белок называется **нативным**, и только в таком виде он способен выполнять возложенные на него функции, будь то структурная, ферментная или какая-то иная.

В результате разрыва стабилизирующих связей белок разворачивается и превращается в аминокислотную цепочку — это **денатурированный** белок, и он уже не активен.

1.1.2. Мишени для кератолитика

Кератолитики взаимодействуют со всеми белками, у которых есть дисульфидные связи, т.е. их действие неселективно и не ограничивается кератином. Помимо кератина в роговом слое и в эпидермисе есть и другие белки, которые тоже будут денатурированы при встрече с кератолитиком, что скажется на клиническом результате (рис. II-1-2).

Поверхность кожи

Все кератолитики — эффективные антисептики. Объясняется это тем, что они химически модифицируют **белки оболочек микроорганизмов**, которые оказались в зоне нанесения препарата — бактерий, грибов и даже вирусов. Если повреждение обширное, то микроорганизм гибнет.



Рис. II-1-2. Мишени для кератолитиков

В роговом слое мишенями для кератолитика являются:

- белки роговой чешуйки — **кератин** (внутри) и **белки рогового конверта** (оболочка роговой чешуйки);
- **корнеодесмосомы** — белковые мостики, которые скрепляют роговые чешуйки и поддерживают целостность рогового слоя;
- **ферменты рогового слоя** — протеолитические ферменты (разрезают корнеодесмосомы и отвечают за десквамацию) и ферменты, отвечающие за сборку липидного барьера, расположенного между роговыми чешуйками.

Живые слои кожи

А если вещество проходит через роговой слой и оказывается на территории живых клеток? Происходит все то же самое — кератолитик вступает в химическую реакцию с белками и повреждает их структуру. Наибольшую опасность для живых клеток представляет повреждение **белков клеточных мембран, формирующих поры**, — если они денатурированы, мембрана перестает фильтровать потоки входящих и выходящих из клетки веществ, и клетка быстро погибает.

На пути кератолитиков могут оказаться любые живые клетки — не только кератиноциты, но и меланоциты, иммуноциты, кожные рецепторы. И все они беззащитны перед лицом кератолитика.

Боль, которую чувствует человек, когда кератолитик попадает в эпидермис, связана с тем, что эти вещества повреждают мембранные белки кожных рецепторов.

В попытке избавиться от повреждающего вещества живые клетки выбрасывают различные медиаторы, в том числе сосудорасширяющие, чтобы вызвать приток крови к данному участку и обеспечить растворение и выведение кератолитика. Поэтому появление **эритемы** и **отека** говорит о том, что кератолитик прошел через барьер и добрался до живых клеток.

Кератолитики отличаются неселективностью действия — все клетки, оказавшиеся на их пути, оказываются под ударом. Этим объясняется присущая всем кератолитикам цитотоксичность. А это значит, что нельзя допускать их проникновения под роговой слой, не имея на это веских причин.

1.1.3. Особенности процедуры кератолитического пилинга

Кератолитические пилинги имеют свои особенности — как клинические, так и по применению. Для всех кератолитиков характерно появление на коже

Трихлоруксусная кислота



Фенол



Салициловая кислота



Гликолевая кислота
(фроста нет)

Рис. II-1-3. Особенность кератолитического пилинга — белесоватый налет на коже (фрост)

так называемого **фроста** прямо по ходу процедуры — это белесый налет, который представлен денатурированными белками кожи.

Фрост — свидетельство того, что препарат начал действовать. А кроме того, показатель степени повреждения кожи (**рис. II-1-3**). Так, для пилинга ТСА именно по фросту судили о том, на какой глубине в коже идет реакция и когда надо остановить процедуру. Фрост при попадании на кожу фенола сразу плотный, и вокруг появляется краснота — признак сильного раздражения. При обычном поверхностном салициловом пилинге красноты не будет, только легкий налет (чтобы дистанцироваться от плотного фроста ТСА и фенола, салициловый фрост иногда называют псевдофростом, но он имеет то же самое происхождение). При поверхностно-срединном может быть легкая краснота. Для сравнения: при проведении пилинга с помощью других пилинг-агентов (АНА, ферменты, ретинол) фроста нет, поскольку нет денатурации белков. Здесь иные механизмы, о чем мы расскажем в соответствующих разделах.

Степень и скорость повреждения кожи зависят от:

- 1) концентрации кератолитика в препарате — чем она выше, тем существеннее повреждение;
- 2) времени экспозиции — чем оно больше, тем обширнее повреждение;
- 3) состояния рогового слоя — чем он тоньше, тем выше шансы на его прохождение насквозь и попадание в живые слои.

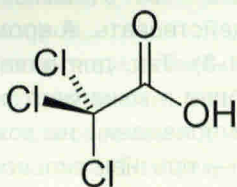
В зависимости от этих параметров повреждение может быть поверхностным (на уровне рогового слоя) или же более глубоким и затрагивать живые слои эпидермиса.

Особенностью проведения пилинга-кератолитика является то, что, в отличие от кислотного, его не надо нейтрализовывать, ведь действие кератолитика связано не с изменением pH в коже, а с химической реакцией с белками, которая не зависит от pH. Чтобы остановить действие кератолитика и убрать его с кожи, надо кожу тщательно омыть водой или специальным раствором, удаляющим плохо растворимые в воде вещества, к которым относятся кератолитики.

Вещества-кератолитики отличаются способностью проникать через роговой слой и токсичностью. Наиболее агрессивные и опасные — это фенол и TCA. И хотя их применение в косметологии сегодня запрещено, они все еще встречаются на сером рынке.

Мы надеемся, что представленная в нашей книге информация станет предупреждением для тех, кто продолжает использовать фенол и TCA в своей практике, и заставит задуматься, стоит ли рисковать здоровьем своих пациентов безо всяких на то оснований (Wambier C.G., et al., 2019).

1.2. Трихлоруксусная кислота (TCA)



Трихлоруксусная кислота (CCl_3COOH) — полностью галогенированный (по метильной группе) аналог уксусной кислоты. Растворима в воде, ацетоне, бензоле, хлористом метиле, сероуглероде. Сильно токсична, всасывается через кожу, оказывает прижигающее действие. Имеет приятный запах, что может ввести в заблуждение.

Первые знания о действии на кожу трихлоруксусной кислоты (TCA) были получены эмпирическим путем. Сначала TCA применяли дерматологи для лечения кожных заболеваний (для локального прижигания), затем косметологи распознали ее возможности в устранении эстетических недостатков.

1.2.1. Механизм действия TCA и оценка глубины повреждения

TCA денатурирует белки кожи путем разрыва дисульфидных связей. Процедура TCA-пилинга сопровождается болевыми ощущениями. Степень повреждения определяют по фросту — серо-белому налету, основу которого

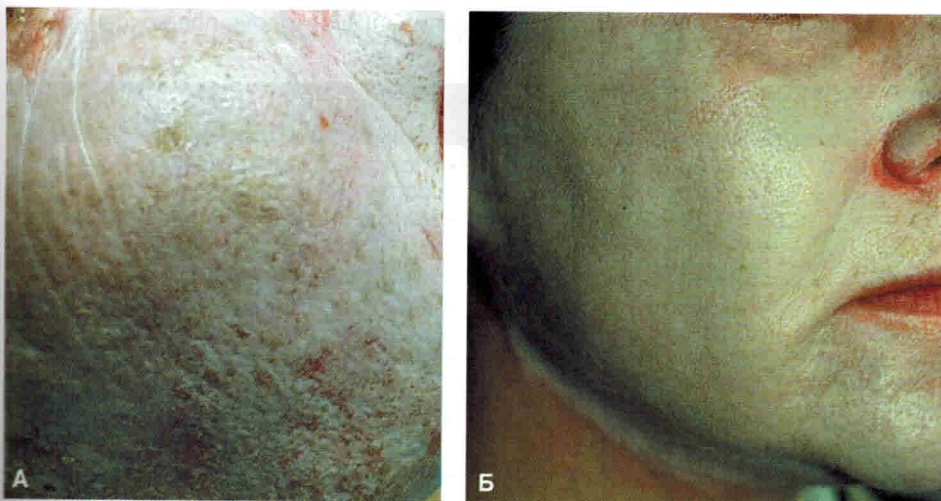


Рис. II-1-4. Фрост при проведении ТСА-пилинга: сначала бело-розовый (А), затем белый, потом плотный серо-белый (Б)

составляют коагулированные белки и который появляется через некоторое время там, куда попала ТСА (рис. II-1-4).

Основной проблемой при проведении ТСА-пилинга, как и для фенолового, является контроль глубины и обеспечение равномерности проникновения пилинг-агента. В связи с этим результат процедуры зависит не только от самого пилинг-препарата, но и от мастерства специалиста. Несмотря на то что фрост коррелирует со степенью повреждения кожи, не всегда можно четко уловить его появление и интенсивность (табл. II-1-1).

Первым, кому удалось создать вполне надежную методику определения глубины проникновения ТСА, был американский дерматолог Зейн Обаджи (Zein Obagi). Он сопоставил гистологическую картину повреждения кожи с клиническими признаками и разработал критерии оценки глубины проникновения ТСА (Johnson J.B., et al., 1996; Obagi Z.E., et al., 1999). В результате этих исследований появился знаменитый голубой ТСА-пилинг (Blue Peel), в котором ТСА смешана со специальной основой голубого цвета. Пилинг-препарат наносится послойно (число слоев зависит от желаемой степени повреждения — от поверхностного до срединного), окрашивая кожу в голубой цвет. Голубая основа, с одной стороны, замедляет прохождение кислоты, не давая ей быстро «проваливаться» под роговой слой, а с другой, изменяет цвет кожи в зависимости от глубины проникновения ТСА. На голубом фоне фрост быстрее и более отчетливо проявляется, что позволяет визуализировать участки кожи, где ТСА проникла глубже (выглядят как более светлые пятна).

Помимо голубого пилинга, на рынке имеются другие ТСА-системы с цветовым индикатором глубины проникновения, например пилинги серии

Глава 3

Ферментативные (энзимные) пилинги

Ферменты (или энзимы) — это специфические и довольно сложные белковые молекулы, выполняющие в организме функцию биологических катализаторов. Ферменты в организме присутствуют повсеместно — и в клетках, и во внеклеточном пространстве. Они облегчают протекание биохимических реакций между определенными веществами (**субстратами**), которые без катализатора не смогли бы прореагировать или же реакция была бы слишком медленной. Вещества, образующиеся в результате этой реакции, называются **продуктами**.

Каждый фермент контролирует только одну биохимическую реакцию вследствие высокой специфичности к субстратам, которая обеспечивается **активным центром** фермента, — именно с ним связываются субстраты, прежде чем вступить в реакцию. В активном центре многих ферментов присутствует так называемый **кофермент** — небольшая молекула небелковой природы (нередко функцию коферментов выполняют витамины) или же катионы металлов (**рис. II-3-1**).

В живом организме протекают тысячи всевозможных биохимических реакций и найдены тысячи различных ферментов. И хотя каждая реакция идет сама по себе, в организме они объединены в единый **метаболизм** (син.: **обмен веществ**). В нем реакции синтеза новых веществ (анаболизм)

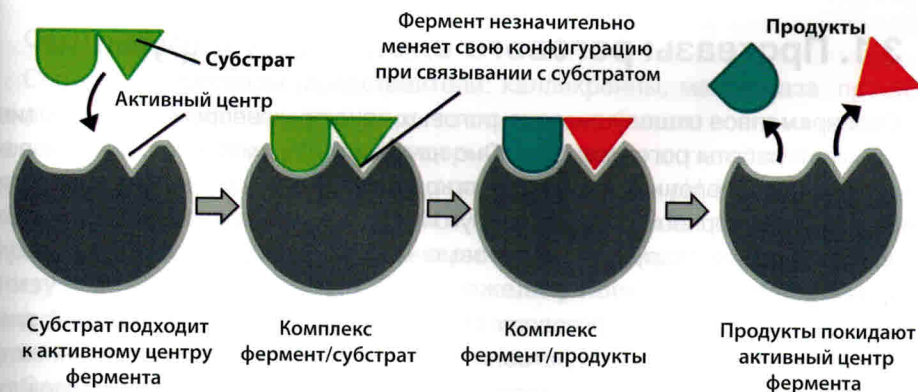


Рис. II-3-1. Как работает фермент (на примере реакции распада)

сбалансированы с реакциями распада старых (катаболизм). Если баланс нарушен, начинаются проблемы (Ishida-Yamamoto A., et al., 2011).

Важнейшим условием успешной работы фермента является его пространственная конфигурация (3D-структура) — при ее изменении фермент утрачивает способность селективно связывать молекулы субстрата и, соответственно, химической реакции не произойдет.

Нарушение работы ферментов может происходить по разным причинам, назовем основные:

- мутация гена, кодирующего фермент;
- изменение экспрессии гена, кодирующего фермент;
- химическое повреждение структуры фермента (например, кератолитиком, ч. II, п.1.1);
- дефицит кофермента;
- дефицит субстрата(ов);
- изменение внешних условий (рН, ионной силы водной среды, температуры).

Роговой слой, несмотря на отсутствие живых клеток, проявляет высокую ферментную активность, и в нем протекает множество различных биохимических реакций, обеспечивающих выполнение барьерной функции. Слаженная работа всего ферментного ансамбля необходима для того, чтобы поддерживать физическую целостность рогового слоя и одновременно обеспечивать его непрерывное обновление (Нас С., 2018). Мы затрагивали эту тему в главе, посвященной кислотным пилингам, когда обсуждали вопрос градиента рН через роговой слой (п. II, п. 2.2).

В этой главе мы более детально рассмотрим ферменты кожи, отвечающие за десквамацию роговых чешуек, — именно они стали прототипом при создании особой категории химических пилингов, действующим началом которых являются протеолитические ферменты (протеазы). А также разберем особенности рецептур и применения топических рецептур, в состав которых включены ферменты.

3.1. Протеазы рогового слоя: виды и функции

Своевременное отшелушивание роговых чешуек — непереносимое условие нормальной работы рогового слоя. Оно начинается примерно в середине рогового слоя с постепенного разрушения корнеодесмосом, до поры до времени удерживающих корнеоциты друг с другом. На самом вершине корнеодесмосомы уже полностью разрушены, и роговые чешуйки свободно покидают кожу, уступая место новым.

Полная смена состава рогового слоя происходит в среднем за 3–4 дня и обеспечивается работой протеолитических ферментов (протеаз) — это ферменты из класса гидролаз, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках (рис. II-3-2).

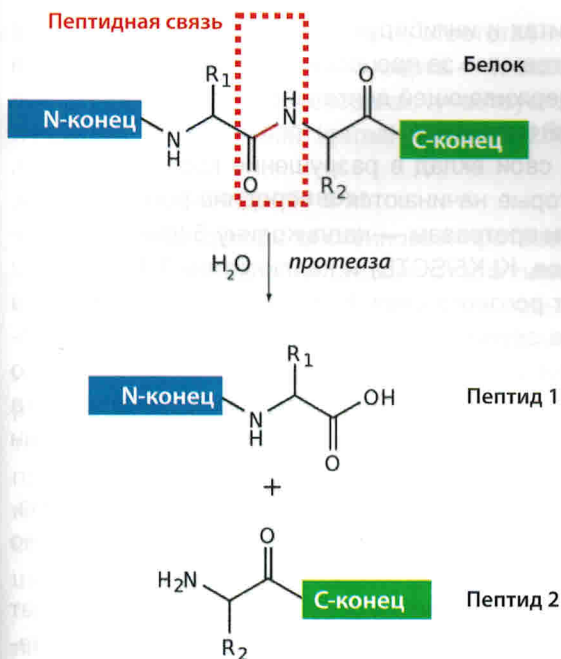


Рис. II-3-2. Реакция гидролиза пептидной связи в молекуле белка

3.1.1. Протеазы и антипротеазы

Протеазы делят на группы по строению активного центра. Название группы определяется той аминокислотой, которая образует активный центр фермента. В роговом слое обнаружены представители трех групп протеолитических ферментов — сериновые, цистеиновые и аспаратные. Как показали исследования, их совместная работа четко скоординирована и регулируется в первую очередь градиентом pH через роговой слой, а также ингибиторами протеаз — антипротеазами.

Сериновые протеазы

Сериновые протеазы (представители: калликреины, матриптаза, простагин) обнаружены на всех уровнях рогового слоя, но больше всего их на границе рогового и гранулярного слоя эпидермиса. Оптимум активности сериновых протеаз находится при нейтрально-щелочных значениях pH. Но если на границе рогового и гранулярного слоев pH и так стремится к 7, то в верхних слоях pH кислый. Это значит, что **в норме сериновые протеазы гораздо активнее внизу и в середине рогового слоя, нежели у поверхности**. Если на кожу нанести щелочной препарат, активность верхних сериновых протеаз по разрушению корнеодесмосом усилится, и начнется активное шелушение.

Сериновые протеазы осуществляют контроль над формированием липидного барьера рогового слоя, а именно тормозят созревание ламеллярных

телец в гранулярных кератиноцитах и ингибируют кислую сфингомиелиназу и β -глюкоцереброзидазу, ответственные за процессинг (созревание) липидов в роговом слое. Благодаря их сдерживающей деятельности процесс созревания барьера происходит с нужной скоростью.

Сериновые протеазы вносят свой вклад в разрушение корнеодесмосом, особенно на первых этапах, которые начинаются в середине рогового слоя. Здесь особая роль отведена двум протеазам — калликреину-5 (син.: трипсин-подобный фермент рогового слоя, KLK5/SCTE) и калликреину-7 KLK7 (син.: химотрипсин-подобный фермент рогового слоя, KLK7/SCCE). Оба фермента максимально экспрессируются в зернистом слое эпидермиса, затем транспортируются из ламеллярных телец в межклеточное пространство рогового слоя, где образуют протеолитический каскад. После активации оба фермента разрушают компоненты корнеодесмосом — белки десмоглеин, десмоколлин и корнеодесмосин (Caubet C., et al., 2004).

Было обнаружено, что у жителей мегаполисов с высоким уровнем загрязненности активность калликреинов-5 и -7 снижена, что приводит к утолщению рогового слоя и способствует гиперкератозу (Huang N., et al., 2019).

Напротив, при патологически высокой активности этих протеаз кожа будет интенсивно шелушиться. Такое, например, наблюдается при синдроме Нетертона (Descargues P., et al., 2006), среди основных клинических признаков которого — очень сухая кожа и пленочное шелушение. Синдром Нетертона — наследственное заболевание, его причиной является мутация в гене *LEKTI*, кодирующем ингибитор сериновых протеаз типа Kazal-5 (Lee A.-Y., 2020).

Повышение активности сериновых протеаз доказано и при экзематозном атопическом дерматите. А вот при неэкзематозной форме этого заболевания, характеризующегося очень сухой кожей, активность сериновых протеаз, напротив, снижена (Voegeli R., et al., 2011; Fortugno P., et al., 2012; Rawlings A.V., et al., 2103).

Для больных псориазом, особенно на пораженных участках, наблюдается аномальная активность сериновых протеаз разных типов (Komatsu N., et al., 2007).

Еще одна сторона действия сериновых протеаз — активация предшественника интерлейкина-1 (pro-IL-1), в больших количествах хранящегося в роговом слое, и запуск связанного с ним каскада воспалительных реакций (Nylander-Lundqvist E., Egelrud T., 1997). В некоторых случаях сериновые протеазы способны также активировать рецептор PAR-2 (protease-activated receptor-2), являющийся трансмембранным сигнальным рецептором развития эпидермального воспаления (Pawar N.R., et al., 2019).

Аспартатные протеазы

Важнейшим представителем этой группы протеиназ в роговом слое является катепсин D. Этот фермент активен сразу на нескольких участках. С одной стороны, он участвует в формировании корнеоцитов, активируя

трансглутаминазу 1 — фермент, ответственный за образование поперечных сшивок в белках рогового конверта — инволюктине и лорикрине (Egberts F., et al., 2004). С другой стороны, участвует в деградации корнеодесмосом (Horikoshi T., et al., 1999; Igarashi S., et al., 2004).

Цистеиновые протеазы

В активном центре цистеиновых протеаз присутствует цистеин, и их каталитическая активность зависит от его тиоловой (сульфгидрильной) группы —SH-, потому иногда данные ферменты называют тиоловыми протеазами.

Такие представители цистеиновых протеаз, как катепсины В, С, Н, L, калпаины, каспазы принимают активное участие в формировании рогового слоя на разных этапах (Brocklehurst K., Philpott M.P., 2013). Например, эти ферменты активируют сериновые протеазы. Поэтому неудивительно, что при нарушении экспрессии их генов у человека развивается эпидермальная гиперплазия и гиперкератоз. Оптимальные условия для работы цистеиновых протеаз рогового слоя создаются при слабокислых значениях pH 5,0–5,5, потому их участие в разрушении корнеодесмосом особенно заметно у самой поверхности рогового слоя.

Цистеиновые протеазы активны и в живых слоях кожи, где обеспечивают лизосомальный и внеклеточный протеолиз белков (таких, как ламинин, фибронектин, коллаген, эластин), презентацию антигенов, процессинг прогормонов, ремоделирование внеклеточного матрикса.

Интересный и практически ценный факт — животные и растительные цистеиновые протеазы имеют сходные характеристики, близкий оптимум активности и похожую субстратную специфичность к белкам рогового слоя. Это обстоятельство стало ключевым при поиске ферментов, работающих аналогично собственным протеазам кожи и подходящих для топического применения.

Антипротеазы

У каждой протеазы есть своя антипротеаза. Широкое разнообразие ингибиторов протеаз присутствует как в живых слоях эпидермиса, так и в межклеточных пространствах рогового слоя. Именно антипротеазы обеспечивают тонкую регуляцию протеолиза при десквамации. Нарушение протеазно-антипротеазного баланса может иметь драматические последствия для гомеостаза всей кожи (Meyer-Hoffert U., 2009). К настоящему времени описан ряд клинических синдромов, связанных с неправильной работой антипротеаз в коже, например синдром Нетертона, синдром Папийона-Лефевра и др. (Zeeuwen P.L., 2004; van den Bogaard E.H.J., et al., 2019).

Поскольку протеазы косметических средств подобны собственным протеолитическим ферментам кожи, эпидермальные антипротеазы могут взаимодействовать и с ферментами пилингов, подавляя или изменяя их активность. Например, работу папаина ингибируют кожные стефины А, В, D. Интересно взаимодействуют с папаином (а также с другими семействами

Часть IV

Инструментальная оценка состояния кожи и коррекция барьерной функции после химического пилинга

Химический пилинг — вне зависимости от клинического результата — это дополнительный стресс и пусть дозированное, но повреждение кожи. Чтобы обеспечить максимальную безопасность и эффективность воздействия, процедура профессионального пилинга должна сопровождаться контролем функциональных характеристик кожи с помощью инструментальных методов (Non-Invasive Diagnostic Techniques in Clinical Dermatology. Berardesca E., et al. (eds.), 2014; Antonov D., et al., 2016). Полученная информация не только подскажет, как на самом деле реагирует кожа на химический пилинг, но и даст объективные критерии для построения программы постпроцедурного ухода за кожей (Trojahn C., et al., 2015; Giménez-Arnau A., 2016; Döge N., et al., 2017).

1.1. Симптомы повреждения кожи после химического пилинга

Вне зависимости от цели — будь то омоложение кожи, удаление пигментации или же коррекция гиперкератоза — действие процедуры любого химического пилинга основано на повреждении и последующей регенерации кожи (Song J.Y., et al., 2004).

Необходимую глубину повреждения «задают» путем выбора вида пилинга, концентрации в нем пилинг-агента, pH (в случае кислотного пилинга), времени экспозиции (Rubio L., et al., 2011). При грамотном применении пилинга вызванного повреждения, как правило, достаточно для того, чтобы активизировать собственные репаративные процессы кожи и добиться эффекта без каких-либо осложнений.

Пилинг практически всегда сопровождается двумя нежелательными реакциями — эритемой и видимым шелушением. Эритема является одним из основных клинических симптомов, на который должен ориентироваться косметолог в отношении оценки безопасности и глубины повреждения кожи. После поверхностного пилинга покраснение продолжительностью до суток считается нормой, хотя обычно после гликолевого пилинга эритема держится от 20 мин до 2 ч. При поверхностно-срединном пилинге эритема может держаться до двух суток, при срединном ТСА-пилинге — до недели, а в некоторых случаях — на протяжении 2–3 нед.

Краткосрочная эритема не является воспалением — это реакция кожи на химическое раздражение. Механизм покраснения связан с раздражением ноцицептивных рецепторов медленных С-афферентных волокон, расположенных в эпидермисе. Блокирование этих рецепторов (например, нитратом стронция) значительно уменьшает раздражение, вызываемое гликолевой кислотой. Длительное же сохранение эритемы свидетельствует о повреждении и воспалительном процессе в более глубоких слоях кожи. При этом отмечаются множественные точечные кровоизлияния, истечение тканевой жидкости с последующим образованием струпа, который самостоятельно отходит в течение 2 нед. Длительность последующей эритемы и воспалительной реакции при глубоком пилинге может составить несколько месяцев.

Второй обязательный эффект пилинга, который достаточно легко определить клинически, — видимое шелушение. Его характер отличается у разных видов пилинга. При проведении поверхностного кислотного пилинга легкое шелушение появляется на 2–3-й день после процедуры. В случае кератолитического пилинга денатурированные роговые массы начинают отходить в виде флора во время процедуры, а через несколько суток может наблюдаться уже истинное отшелушивание роговых чешуек в виде легкого припудривания. После ферментативных пилингов отшелушивания обычно не видно. А вот ретиноловый пилинг приводит в буквальном смысле к отслаиванию рогового слоя через несколько дней после проведения.

В результате повреждения барьерных свойств временно утрачивается способность рогового слоя регулировать и поддерживать необходимый ему уровень воды, в результате его гидратация снижается. Поэтому кроме видимых симптомов повреждения в виде эритемы и шелушения практически любой пилинг вызывает субъективные симптомы сухости кожи — чувство стянутости, иногда зуд и жжение (рис. IV-1-1).

1.2. Постпилинговая сухость кожи: причины, методы оценки, способы коррекции

Среди основных механизмов нарушения водного баланса в эпидермисе можно выделить:

- 1) нарушение процесса десквамации эпидермиса и прочности межклеточных контактов;
- 2) дезорганизация межклеточного липидного матрикса;
- 3) изменение продукции кожного сала;
- 4) нарушение связывания и удержания воды в эпидермисе.

Для каждого из этих механизмов разработаны методы, позволяющие оценить степень их нарушения. Комплексное измерение различных функциональных характеристик позволяет проводить точную оценку состояния кожи

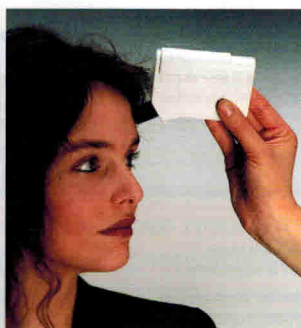


Рис. IV-1-1. Причины сухости кожи и способы ее коррекции

уже на ранних этапах нарушения водного баланса и целенаправленно воздействовать на основные патофизиологические механизмы, которые приводят к сухости кожи (**рис. IV-1-1**). Наиболее важные методы, которые применяются для оценки сухости кожи и результатов процедуры пилинга, приведены в **табл. IV-1-1** и на **рис. IV-1-2** и **IV-1-3**.

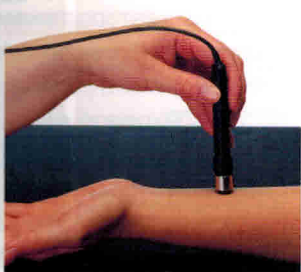
Таблица IV-1-1. Основные методы оценки клинических результатов процедуры пилинга

МЕТОД	ЧТО ОЦЕНИВАЕТ
Когезиометрия	<ul style="list-style-type: none"> Степень шелушения и силу сцепления между роговыми чешуйками
Теваметрия	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение барьерных свойств и организации межклеточного липидного матрикса
Себуметрия	<ul style="list-style-type: none"> Себостатический эффект: влияние на продукцию кожного сала и формирование жировой пленки на поверхности кожи
Корнеометрия	<ul style="list-style-type: none"> Сухость кожи: связывание и удержание воды в роговом слое
УФ-визуализация	<ul style="list-style-type: none"> Состояние микрорельефа Шелушение рогового слоя
Мексаметрия	<ul style="list-style-type: none"> Эритема: микроциркуляция, раздражение, воспаление Пигментация: отбеливающий эффект Осложнения в виде гипер- и гипопигментации



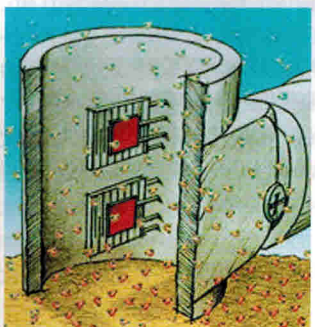
Себуметрия — определение жирности кожи

Принцип: фотометрия специальной пленки, способной менять прозрачность при контакте с кожным салом



Корнеометрия — количественное определение степени гидратации рогового слоя

Принцип: измерение диэлектрической постоянной рогового слоя на глубине 0,1 мм



Теваметрия — количественное определение трансэпидермальной потери воды

Принцип: определение скорости испарения воды с поверхности кожи по градиенту парциального давления водяных паров над кожей (закон Фика)

Рис. IV-1-2. Методы количественной оценки функциональных параметров кожи, используемые для определения степени и причин сухости: себуметрия, корнеометрия и теваметрия

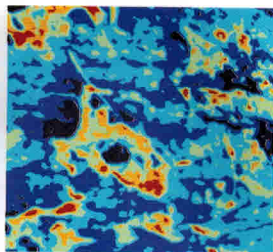
1.2.1. Шелушение и когезиометрия

Видимое шелушение кожи служит одним из критериев эффективности химического пилинга с точки зрения обновления клеточного состава эпидермиса.

Выраженность и характер этого симптома различны в зависимости от химической природы пилинг-агента и интенсивности воздействия. Клетки эпидермиса скреплены между собой с помощью десмосом, которые не



УФ-дерматоскоп



Когезиометрия



Себуметрия

Рис. IV-1-3. Методы визуализации: когезиометрия и себуметрия

При помощи УФ-дерматоскопа анализируется внешний вид специальной пленки.

Когезиометрия: к липкой пленке прилипают роговые чешуйки — чем толще, тем они более светлые в ультрафиолетовом свете (на рисунке представлена когезиограмма после обработки, более светлые и толстые роговые чешуйки выделены красным).

Себуметрия: после прикладывания пленки к коже она меняет прозрачность: чем более активна сальная железа, тем большее пятно она оставит на пленке (на рисунке представлена себуграмма после компьютерной обработки, сальные пятна различных размеров выделены цветом).

только поддерживают целостность самой ткани, но и ограничивают диффузию веществ (в том числе воды) в межклеточном пространстве. Чем плотнее клетки прилегают друг к другу, тем сложнее просочиться между ними воде и растворенным веществам. По мере продвижения кератиноцитов к поверхности эпидермиса число межклеточных десмосомальных контактов возрастает, а ширина межклеточных щелей уменьшается. Наиболее компактным является роговой слой — в нем роговые чешуйки (корнеоциты) плотно прилегают друг к другу и сцеплены большим количеством корнеодесмосом. При воздействии химического агента пилинга разрушаются не только имеющиеся корнеодесмосомы, но и тормозится процесс их формирования. Результатом этого становится ослабление межклеточных связей, и роговые чешуйки быстрее покидают поверхность кожи, — этот процесс называется десквамацией.

Для того чтобы объективно оценить степень шелушения, применяют когезиометрию (Riethmüller С., 2018). Для этого используют специальные пленки, на которые при контакте с кожей прилипают роговые чешуйки. По количеству, размеру и форме этих чешуек судят о характере десквамации рогового слоя. Для получения изображений (когезиограмм) используют специальные УФ-дерматоскопы (визиоскопы), в некоторых случаях — микроскопы (рис. IV-1-4). В норме с поверхности кожи постоянно слущивается определенное количество тонких роговых чешуек. Увеличение площади их поверхности и толщины можно отчетливо увидеть на когезиограмме уже на ранних этапах нарушения десквамации, когда еще видимые признаки шелушения отсутствуют. Ферментативные и легкие кислотные пилинги, как правило,