

Корнеопротекторы в дерматологии

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская

Corneal protectors in dermatology

YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA

об авторах: ▶

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Многолетние исследования сформировали отдельное направление в дерматологии — корнеобиологию. Изучение строения и функций рогового слоя определило основные направления в методах терапии дерматозов, сопровождающихся нарушением эпидермального барьера. Корнеопротектор на основе дерма-мембранной структуры отвечает главным принципам корнеотерапии, а отсутствие в нем эмульгаторов обеспечивает физиологическое восстановление эпидермального барьера без его дополнительного повреждения в процессе доставки липидов.

Ключевые слова: **эпидермальный барьер, корнеобиология, корнеотерапия, дерма-мембранная структура, корнеопротектор.**

Long-term studies contributed to the formation of a separate line of dermatology – corneobiology. Studies of the composition and functions of the corneous layer defined the key directions in the therapy of dermatoses accompanied by an epidermal barrier failure. Corneal protectors formed on the basis of the dermal and membrane structure meet the key principles of corneotherapy while absence of emulsifying agents provides for the physiologic restoration of the epidermal barrier without its additional damage in the course of lipid delivery.

Key words: **epidermal barrier, corneobiology, corneotherapy, dermal and membrane structure, corneal protector.**

■ До середины XX столетия роговой слой рассматривался учеными как «слой мертвых клеток», создающий непроницаемый барьер между окружающей средой и организмом человека. Гипотезу о роговом слое как о многофункциональной структуре впервые выдвинул американский дерматолог профессор А. Кligman в 70-е годы прошлого столетия, и только в 90-е годы XX века концепция о том, что роговой слой представляет собой структуру, обеспечивающую поддержание гомеостаза, была доказана и принята мировым научным сообществом как отдельное направление дерматологии — корнеобиология [1].

Корнеобиология охватывает широкий спектр таких экспериментальных исследований, как изучение анатомии, физиологии и биологии рогового слоя человека. В задачи данного направления науки также входит изучение влияния иммунных, гормональных, нейrogenных и психических отклонений на проницаемость

и функцию эпидермального барьера. С учетом этого корнеобиология на сегодняшний день привлекает внимание ученых различных направлений, а проблема изучения эпидермального барьера стала междисциплинарной [2].

Эпидермальный барьер образован двумя составляющими: корнеоцитами и липидами двух фракций:

- жирами, входящими в состав гидролипидной мантии;
- межклеточными липидами (церамидами, холестерин и жирными кислотами), заполняющими пространства между роговыми чешуйками и связывающими их между собой в единое целое [3].

Ковалентные связи межклеточных липидов с корнеоцитами обеспечивают высокую прочность и пластичность эпидермиса, а пространственная организация церамидов задает вектор движения веществ и воды. Геометрическая структура полярных липидов позволяет реализовывать главные составляющие

барьерной функции кожи: быть непреодолимой преградой на пути потери воды и электролитов биологических жидкостей организма, с одной стороны, и проникновения в организм антигенов и инфекционных агентов из окружающей среды — с другой [4, 5].

Липиды, образующие межклеточные ламеллярные пласты рогового слоя, секретируются в виде предшественников специальными органеллами — ламеллярными тельцами Орланда, находящимися в цитоплазме клеток верхнего ряда зернистого слоя. Содержимым ламеллярных телец являются фосфолипиды, гликозилцерамиды (предшественники церамидов), сфингомиелин и холестерин, а также ферменты: гидролазы, кислая сфингомиелиназа, секретируемая фосфолипаза А и др. Количественный и качественный состав липидов влияет на дифференцировку кератиноцитов, увлажненность и проницаемость кожи [3, 6].

При повреждении липидного барьера у здоровых людей секреция ламеллярных пластов усиливается, что быстро нормализует барьерную функцию кожи. Регуляция синтеза липидов, а следовательно, и связанных с ним физиологических процессов, осуществляется несколькими механизмами, наиболее изученным из которых считается градиент кальция в эпидермисе. При повреждении кожи и нарушении барьера локальная концентрация кальция резко снижается, что запускает процесс синтеза и секреции ламеллярных пластов [4, 7].

Изменения со стороны содержания и соотношения липидов, а также регуляции синтеза ламеллярных пластов выявлены при многих дерматозах, в частности при атопическом дерматите, акне, псориазе, наследственном и приобретенном икhtiозе и др. В различных исследованиях показано, что нарушение целостности рогового слоя и его замедленная репарация приводят к хроническому течению воспалительных заболеваний кожи, нарушению местной и даже общей иммунной реактивности [8, 9].

Последние открытия, показывающие способность эпидермального барьера обеспечивать гомеостатические функции, были осуществлены благодаря появлению высокотехнологичных неинвазивных методов исследования, которые не только обнаруживают ультраструктурные изменения в эпидермисе при патологических состояниях, но и меняют представление о патогенезе большинства дерматозов [9]. Большой вклад в изучение процессов, происходящих в роговом слое при заболеваниях кожи, внесли профессора P. Elias и R. Marks, A. Rawlings, доктора K. Feingold, H. Tagami, B. Nickoloff и H. Richter.

Корнеотерапия начала свое развитие задолго до появления корнеобиологии. Еще в XIX веке дерматологи использовали индифферентные кремы и мази для устранения сухости кожи при лечении заболеваний кожи. Первое научное обоснование проведения корнеотерапии было опубликовано в статье S. Tree и

R. Marks (1975), которая имела провокационное название «Объяснение эффекта плацебо при использовании базовой смягчающей мази» [10]. Эти авторы попытались объяснить способность эмоленга, не содержащего фармакологически активных ингредиентов, снижать воспалительные проявления при таких заболеваниях, как псориаз и атопический дерматит, доказав антимитотическую и антипролиферативную активность петролатума (смесь парафина, церезина и масла). В 1976 г. J. Comaish и J. Greener доказали противовоспалительную активность мази, содержащей петролатум, на примере подавления и предотвращения феномена Кёбнера у больных псориазом [1, 10, 11].

В исследовании A. Kligman также была доказана эффективность эмолиента с петролатумом и его положительное влияние на дефекты рогового слоя при наблюдении за пациентами с выраженным ксерозом кожи в течение 3 нед. [12].

В дальнейшем было проведено много исследований, которые демонстрировали важность проведения мероприятий, направленных на восстановление функции эпидермального барьера в комплексной терапии заболеваний кожи. На сегодняшний день корнеотерапия заняла прочные позиции в лечении и профилактике дерматозов различного генеза, различающихся между собой по механизмам и степени повреждения рогового слоя. Помимо этого эмоленты используются для уменьшения возникновения нежелательных побочных эффектов при использовании топических глюкокортикостероидов, ретиноидов, антибиотиков и противогрибковых средств. Ряд существующих на современном фармацевтическом рынке инновационных продуктов не только повысил эффективность и безопасность применения традиционных лекарственных препаратов, но сделал их более удобными, приятными и простыми в использовании. Эффективность новейших корнеопрепаратов обусловлена разработкой новых систем доставки липидов в роговой слой, а также разнообразием лекарственных форм (аэрозоли, пены, гели, инкапсулированные микросферы), что позволяет применять их на любых участках кожи и во всех стадиях воспалительного процесса. Современные технологии позволили создать стабильные и фиксированные комбинации компонентов, которые ранее были несовместимы [13, 14].

Альберт Клигман сформулировал главный принцип корнеотерапии: косметические средства, используемые в дерматологии, должны быть физиологически похожи на липидный барьер кожи. Это означает, что они должны отвечать двум требованиям:

- 1) иметь в своем составе компоненты, соответствующие липидному барьеру кожи;
- 2) иметь физическую структуру, аналогичную строению кожного барьера [1, 15].

Основные проблемы, которые возникают при клинико-фармацевтической и экономической оценке

технологии применения эмолиентов в норме и при патологии, обусловлены отсутствием единой систематики и классификации эмолиентов, ошибочностью существовавших ранее терминологических подходов, ограниченной доказательной базой по разным типам эмолиентов, неоднородностью группы, а также смешиванием лечебных, профилактических и косметических свойств смягчающих средств [13].

В настоящее время выделяют три группы компонентов, оказывающих увлажняющее действие:

1. Вещества, обеспечивающие прямое увлажнение:

1.1. компоненты кожного барьера: холестерин, жирные кислоты, керамиды, сфингоидные основания;

1.2. вещества, удерживающие воду в коже (хумектанты): естественный увлажняющий фактор, полиолы (глицерин, сорбитол, пропиленгликоль), макромолекулы (гликозаминогликаны, коллаген, эластин, гиалуроновая кислота);

1.3. вещества, усиливающие способность эпидермиса абсорбировать глицерин и воду из микроциркуляторного русла (различные пептиды — стимуляторы аквапориновых каналов).

2. Вещества, образующие пленку.

3. Кератолитические средства: салициловая кислота, α - и β -гидрокислоты [6].

Компоненты кожного барьера являются одними из наиболее эффективных средств для репарации повреждений эпидермального барьера, особенно если это липидные смеси, составленные из физиологиче-

ских липидов: керамидов, холестерина и свободных жирных кислот. Экспериментальным путем установлено, что наилучшими восстанавливающими свойствами обладает их эквимолярная смесь: керамиды— холестерин —свободные жирные кислоты в соотношении 1:1:1 [16].

Основная проблема в производстве косметических средств — смешивание двух несмешиваемых в естественных условиях водной и липидной фаз и стабилизация продукта без использования эмульгаторов, вызывающих эффект вымывания собственных липидов кожи (wash out effect) (см. рисунок).

Эффект вымывания характеризуется двумя фазами. Первая фаза: эмульгирование физиологических липидов эпидермиса. Традиционные средства по типу эмульсий «вода в масле» или «масло в воде» при нанесении на кожу распадаются на фазу, среду и эмульгатор. При этом свободный эмульгатор начинает разрушать ламинарные пласты липидов эпидермиса. Образуются эмульгированные частицы. Вторая фаза: вымывание эмульгированных частичек физиологических липидов кожи, собственно эффект вымывания. В ходе водных процедур — принятие душа, ванны — вода вымывает эмульгированные частицы из эпидермиса, в результате чего образуются множественные дефекты ламинарных липидных пластов. Липидный барьер кожи повреждается [17].

Эмульгаторы до недавнего времени являлись необходимым компонентом в производстве эмульсий

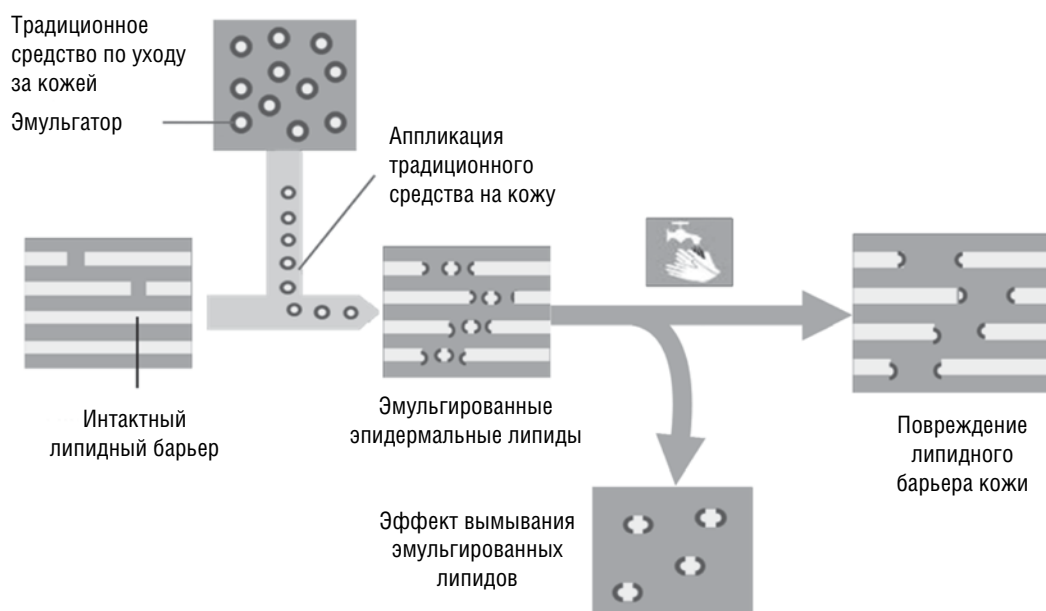


Рис. Схема развития эффекта вымывания увлажняющего средства, содержащего эмульгаторы

и мощных средств, так как они препятствуют сепарации готовых продуктов на составляющие их водную и жировую фазы. Главной функцией эмульгаторов является обеспечение длительной сохранности эмульсий и доставки в их составе к месту действия различных компонентов. Однако серьезным недостатком таких смесей является тот факт, что эмульгаторы в составе косметических средств, предназначенных для восстановления кожного барьера, не отличают липиды крема от собственных липидов кожного барьера. После нанесения крема на кожу и его абсорбции освободившийся эмульгатор остается на ее поверхности, связываясь с липидами эпидермального барьера, и при первом контакте с водой смывается вместе с ними, вызывая дополнительные повреждения кожного барьера и усугубление сухости кожи. Поэтому после умывания симптомы ксероза не только возвращаются, но и усугубляются. Таким образом, формируется «синдром отмены», требующий дополнительной порции «увлажняющего» крема. Именно с этим связана рекомендация по применению большинства эмолиентов использовать их как можно чаще, желательно после каждого контакта с водой и в течение длительного времени [18, 19].

Совсем недавно среди производителей средств, направленных на устранение ксероза, происходило своеобразное соревнование в разработке современных «инновационных» эмульгаторов. В попытке нивелировать негативное влияние поверхностно-активных веществ на липидный барьер создавались неионные эмульгаторы, силиконовые эмульсии, различные транспортные системы в виде липосом, мицелл и др. [19].

Решить задачу физиологического восстановления кожного барьера удалось только после разработки инновационной технологии, позволившей избежать использования эмульгаторов в производстве некоторых косметических продуктов и создать «препараты, структурно соответствующие коже». Она представляет собой запатентованную технологию смешивания ингредиентов, заключающуюся в серии процедур гомогенизации компонентов основы под высоким давлением, которая возможна только в условиях высокотехнологического производства [20].

Результатом научных изысканий явилось создание препаратов на основе дерма-мембранной структуры (ДМС), имитирующей строение билипидного слоя эпидермального барьера. Механизмы действия ДМС основаны на двух принципах, отвечающих требованиям корнеотерапии [20]:

1. В состав входят липиды, аналогичные липидам кожи:

- физиологические липиды: церамид-3, свободные жирные кислоты, холестерин;
- нефизиологические липиды (имитирующие кожное сало): сквален.

2. ДМС, полностью соответствующая структуре естественного липидного барьера кожи.

Основным компонентом ДМС является гидрогенизированный фосфатидилхолин, который, играя роль скелета, целенаправленно ориентирует липиды рецептуры и формирует пространственную организацию молекул, аналогичную таковой в билипидных слоях эпидермального барьера кожи человека [21].

Благодаря комплементарности эмульсии на основе ДМС и липидного барьера, в отличие от так называемых «каплевидных» структур традиционных кремов, содержащих эмульгаторы и проникающих глубоко в нижележащие слои эпидермиса, средства с ДМС не проникают глубже рогового слоя и не взаимодействуют с активно функционирующими эпидермоцитами. Известно, что проникновение увлажняющих средств глубже рогового слоя может быть одной из причин развития реактивного воспаления. Этот факт особенно важен при выборе средств базового ухода в активной стадии воспаления [22].

Клинически значимым результатом применения средств с ДМС, которые не содержат эмульгаторов, является пролонгированное увлажнение, сохраняющееся на протяжении нескольких дней после нанесения препарата. Клинический опыт показывает, что они не требуют частого применения (1—2 раза в день) [23].

На современном этапе ДМС является оптимальным компонентом для репарации эпидермального барьера без дополнительного его разрушения растворителями (эмульгаторами). Малокомпонентная рецептура, приближенная к лекарственным препаратам, отличается от других средств и позволяет в полном объеме решать задачи корнеотерапии.

Поэтому целесообразно выделить средства на основе ДМС в отдельный класс препаратов для корнеотерапии — корнеопротекторы [21].

Корнеопротекторы (*corneoprotectoria* от лат. (*stratum*) *corneum* — роговой слой и англ. *to protect* — защищать) — средства, не содержащие эмульгаторов и обладающие способностью физиологически восстанавливать липидный барьер без дополнительных повреждений в процессе транспорта липидов, восстанавливая его целостность и функции, защищая кожу от повышенной трансэпидермальной потери воды, не снижая собственной способности кожи к репарации [22].

На основе ДМС разработана линия продуктов Физиогель, включающая в себя увлажняющий крем для лица, лосьон для тела Физиогель, лосьон для тела Физиогель интенсив, крем и лосьон Физиогель анти-ирританс. В состав крема Физиогель включены липиды растительного происхождения, наиболее адаптированные для кожи человека: триглицериды, холестерин, фосфолипиды, свободные жирные кислоты, сквалан и церамиды. Важно подчеркнуть, что крем Физиогель не содержит консервантов, красителей и ароматизаторов, минеральных масел, силикона — потенциальных аллергенов и ирритантов, а проведенные в разных странах исследования показали эффективность приме-

нения препаратов Физиогель в терапии атопического дерматита, псориаза, экземы и ксероза кожи при увядающей и стареющей коже [21, 23, 24].

Заключение

Эпидермальный барьер, роль липидов в поддержании жизненно важных функций организма находятся в фокусе научных интересов мирового дерматологического сообщества. Стремительно совершенствующиеся теоретические знания о принципах строения и сложной системе формирования липидных структур, а также последствиях при их повреждении получают практическое воплощение, совершенствуя терапевтические схемы ведения больных с распространенными дерматозами.

Коррекция липидного дисбаланса с целью сокращения сроков лечения, снижения лекарственной (например, стероидной или ретиноевой) нагрузки,

уменьшения выраженности симптомов, побочных эффектов лечения у больных с хроническими заболеваниями кожи на сегодняшний день обеспечивается средствами, не относящимися к лекарственным препаратам и не имеющими ограничений по применению и побочных эффектов, присущих, например, кортикостероидам.

Инновационные технологии позволили создать принципиально новый класс средств, предназначенных для восстановления функции эпидермального барьера, которые оказывают корнепротекторное действие, что отличает их от других косметических продуктов. Препараты, разработанные на основе ДМС, способствуют значительному сокращению сроков активной терапии, реабилитации и вторичной профилактики в комплексной терапии большинства воспалительных дерматозов, что позволяет их классифицировать как корнепротекторы. ■

Литература

- Kligman A.M. Corneobiology and corneotherapy — a final chapter. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 197—209.
- Kligman A.M. A brief history of how the dead stratum corneum became alive. In: *Skin Barrier* (Elias P.M. and Feingold K.R., eds), Taylor & Francis, New York 2006; 15—24.
- Elias P., Feingold K., Fartasch M. Epidermal lamellar body as a multifunctional secretory organelle. In: *Skin barrier* (Elias P.M. and Feingold K.R., eds). Taylor & Francis, New York 2006; 261—272.
- Feingold K.R., Schmuth M., Elias P.M. The regulation of permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1574—1576.
- Rawlings A. Fifty years of stratum corneum and moisturisation research. *IFSCC Mag* 2009; 12: 169—170.
- Аравийская Е.А., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: Инновации в теории и практике. *Косметология* 2010; (6): 136.
- Pedersen, L., Jemec G.B. Mechanical properties and barrier function of healthy human skin. *Acta Derm Venereol* 2006; 86 (4): 308—311.
- Elias P.M. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125 (2): 183—200.
- Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (1): 3—21.
- Tree S., Marks R. An explanation for the 'placebo' effect of bland ointment bases. *Br J Dermatol* 1975; 92 (2): 195—198.
- Comaish, J.S., Greener, J.S. The inhibiting effect of soft paraffin on the Kobner response in psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 94 (2): 195—200.
- Kligman A.M. Regression method for testing the efficacy of moisturizers. *Cosmet Toilet* 1978; 93: 27—36.
- Короткий Н.Г. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Тверь: Губернская медицина, 2001; 528.
- Тимофеев Г.А., Тимофеев А.Б., Мухтарова С.Э., Михайлова Н.А. Водный баланс и проницаемость кожи. *Косметика и медицина* 2005; (5): 16—23.
- James WD, Kligman AM. Back to basics: local care for skin disease. *Cutis* 2006; 78 (6): 389—390.
- Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. 3-е, доп. М.: Фирма КЛАВЕЛЬ 2005; 24.
- Притуло О.А., Горбенко А.В. Эмолиенты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике. *Український журнал дерматології, венерології, косметології* 2012; 2 (45): 111.
- Иванова Л., Подоляк С. Активные увлажняющие компоненты в косметических средствах. *Журнал по прикладной эстетике Les Nouvelles Esthetique* 2008; (3): 125—132.
- Кассирова Д.А. Применение крема с дермамембранной структурой при атопическом дерматите. *ПМЖ* 2010; 18 (18): 376.
- Kikuchi, K. Tagami, H. Noninvasive biophysical assessments of the efficacy of a moisturizing cosmetic cream base for patients with atopic dermatitis during different seasons. *Br J Dermatol* 2008; 158 (5): 969—978.
- Lautenschläger H. Membrane-containing barrier creams — protecting the skin with skin-related substances. *Kosmetische Praxis* 2006; (4): 12—14.
- Wohlrab J., Klapperstuck T., Reinhardt H.-W., Albrecht M., Interaction of Epiutaneously Applied Lipids with Stratum Corneum Depends on the Presence of either Emulsifiers or Hydrogenated Phosphatidylch. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 298—305.
- Zhai H, Maibach H.I. Barrier creams — skin protectants: can you protect skin? *J Cosmet Dermatol* 2002; 1: 20—23.
- Lautenschläger H. Universal base creams with membrane structure for skin care, skin protection and dermatics. *Esterreichische Apothekerzeitung* 2002; 56 (14): 679.

Материал публикуется при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Информация, включенная в публикацию, отражает мнение авторов и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.