

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Глушкова Мария Владимировна

Лечебные и аппаратные способы коррекции гиперпигментации кожи

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сидоренко Ольга Анатольевна

Ростов-на-Дону – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Клиническое описание исследовательских групп	35
2.3 Описание инструментальных методов исследования	37
2.4 Описание лабораторных методов исследования	42
2.5 Описание шкал оценки	43
2.6 Описание методов лечения	44
2.7 Описание применяемых статистических методов анализа.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ, ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯХ КОЖИ ...	87
4.1 Газотранспортная функция эритроцитов в крови.....	87
4.1.1 Сравнительный анализ показателей газотранспортной функции эритроцитов в крови пациентов основной и контрольной групп	87
4.1.2 Сравнительный анализ показателей газотранспортной функции эритроцитов в крови у пациентов до и после лечения	95
4.2 Обмен липопротеидов различных классов при различных формах приобретенных гиперпигментаций кожи	100
4.3 Определение связей между показателями газотранспортного и липидного обменов. Результаты корреляционного анализа	109
4.4 Маркеры субклинического воспаления и метаболизма соединительной ткани	112
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	133
ВЫВОДЫ	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ А	164
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ В	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Приобретенные гиперпигментации кожи широко распространены в популяции и значительно влияют на качество жизни. В развитии данных состояний важную роль играют множество факторов. Одним из наиболее важных из них является воспаление в ответ на УФ-излучение, нарушение антиоксидантной системы организма, фотостарение, избыточная чувствительность меланоцитов, избыточная продукция меланина, генетическая предрасположенность, прием фотосенсибилизирующих препаратов, гормональная дисфункция, предшествующее повреждение кожного покрова и ряд других мало изученных механизмов.

На современном этапе среди гиперпигментаций выделяют идиопатическую (мелазму) и вторичную (поствоспалительную) формы.

Единой статистики по распространенности приобретенных гиперпигментаций кожи нет. В отношении мелазмы разные авторы описывают цифры от 1% в общей популяции до 50% в группах повышенного риска. Согласно данным медицинской статистики наиболее подвержены развитию мелазмы женщины от 25 до 50 лет с 3-6 фототипами кожи [9, 17]. Среднестатистическое соотношение мужчин и женщин с подобными изменениями равняется 1:9. В отношении поствоспалительной гиперпигментации кожи (ПВГ) распределение среди мужчин и женщин однородно. При этом может возникать в любом возрасте, но более ярко протекает у людей с высокими фототипами (3-6 по Фитцпатрику).

Мелазма является результатом повышенной активности меланоцитов, на которые оказывают влияние ряд факторов. К ним относятся наследственная повышенная чувствительность меланоцитов, фотоповреждение, изменение гормонального статуса, метаболические нарушения, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, применение фотосенсибилизаторов. В отношении

поствоспалительной гиперпигментации решающее значение имеет длительность и интенсивность предшествующего воспаления и повреждения кожи.

Провоцирующими факторами для развития вторичной поствоспалительной гиперпигментации являются медленное заживление поврежденных тканей, сопровождающееся длительным отеком; активная естественная инсоляция, применение веществ-фотосенсибилизаторов (косметические и лекарственные средства), а также генетически обусловленная повышенная чувствительность меланоцитов к внешним стимулам (наиболее предрасположены к развитию поствоспалительной гиперпигментации люди с III–VI фототипии кожи по Фитцпатрику) [2, 9].

Этиопатогенез развития мелазмы в полной мере не изучен, однако, существует несколько основных теорий. Большая часть исследований направлена на выявление механизмов повышения синтеза меланина, так как именно этот процесс является самым весомым в патогенезе появления гиперпигментации. Меланин — это производное аминокислоты, вырабатываемое меланоцитом посредством серии ферментативных реакций с использованием тирозиназы в качестве катализатора. Меланин синтезируется в особых органеллах меланоцита - меланосомах, содержащих ряд ферментов, в частности – тирозиназу [104]. Большинство исследователей полагает, что в участках повреждённой кожи увеличено число меланоцитов и меланосом, усилена активность тирозиназы и выработка меланина [77]. Однако, согласно данным исследования от 2011 года, количество меланоцитов в областях залегания пигмента такое же, как и в неповрежденной коже, и, соответственно, появление пигментации связано с усилением меланогенеза, а не с увеличением числа клеток, продуцирующих пигмент [65, 77].

Считается, что частично ответственность за усиление меланогенеза может лежать на подавлении или наоборот активации определенных генов. В частности, было зарегистрировано подобное повреждение гена H19 и генов пути Wnt в очагах мелазмы [65]. Есть также информация о подавлении генов, отвечающих за липидный обмен, нарушении целостности рогового слоя и замедленного

восстановления барьерной функции в поражённых участках [61]. Это повреждение вполне вероятно может вносить свой вклад в развитие воспаления и цитокин-опосредованную активацию меланоцитов.

В другом эксперименте было показано, что активация ядерного фактора (NF-kb) и последующая экспрессия синтазы оксида азота (iNOS) в базальных кератиноцитах пигментированных очагов может быть одним из путей стимуляции меланогенеза. Интересно, что одним из возможных активаторов NF-kb является ультрафиолет, который абсолютным большинством авторов считается основным пусковым фактором в развития пигментации [43].

В некоторых исследованиях были также отмечены выраженные изменения по типу солнечного эластоза в очагах мелазмы и высказано предположение о куммулятивном эффекте ультрафиолета: индукция выработки воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, эндотелин-1, альфа-МСГ, АКТГ, ведёт к стимуляции меланоцитов и появлению пигментации [86].

Другим предположительным механизмом развития мелазмы являются повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и усиление васкуляризации (увеличение размера и количества сосудов) в очагах повреждённой кожи. Учитывая, что меланоциты человека в норме экспрессируют на своей поверхности рецепторы к VEGF, это указывает на возможность меланоцитов реагировать на ангиогенные факторы, и, следовательно, объясняет роль сосудистого компонента в развитии мелазмы. Надо заметить, что клетки эндотелия сосудов могут вырабатывать цитокины, плазминоген и другие факторы, которые также влияют на меланогенез [80]. При этом необходимо учитывать, что УФ-излучение является фактором стимуляции ангиогенеза, следовательно, сосудистые изменения в очагах мелазмы могут быть всего лишь результатом хронического солнечного повреждения, сопровождающего гиперпигментацию [54].

В отдельных публикациях отмечается роль гормонального влияния, что основывается на повышенной экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в областях пигментации [42]. Помимо этого, данная теория косвенно подтверждается высоким уровнем эстрогена, прогестерона и меланоцитстимулирующего гормона

во время беременности. Эти гормоны обладают способностью стимулировать меланогенез через ДОФАхром-таутомеразу и тирозиназу. Активация тирозиназы может осуществляться гормонами напрямую либо косвенно (через повышение уровня цАМФ) [62, 79].

Отдельное место в развитии пигментации по типу мелазмы занимают кератиноциты, фибробласты и их факторы, взаимодействующие с рецепторами на поверхности меланоцитов. У пациентов с мелазмой в участках пигментации повышена концентрация паракринных факторов, продуцируемых кератиноцитами и фибробластами. Так, например, повышенная продукция фибробластами такого белка как нейрегулин-1 может усиливать меланогенез, а подавление выработки ингибитора пути Wnt (Wif-1) в кератиноцитах и фибробластах приводит к стимуляции тирозиназы и активации переноса меланосом за счёт активации пути Wnt [94].

Большое значение в настоящее время придают также приёму лекарственных фотосенсибилизаторов. Так, применение фенитоина приводит к появлению мелазмы у 10% пациентов. Препарат оказывает прямое действие на меланоциты и вызывает накопление пигмента в базальном слое эпидермиса. Через несколько месяцев после отмены препарата пигментация часто регрессирует [46]. Ранее считалось, что приём оральных контрацептивов является одним из патогенетических факторов развития пигментации, однако в исследовании от 2009 года было показано, что семейный анамнез играет большую роль в появлении пигментации после приёма оральных контрацептивов: у женщин с семейным анамнезом вероятность развития хлоазмы после приёма оральных контрацептивов оказалась в 2,5 раза выше, чем у женщин, не имеющих такой наследственности [53, 62, 72].

Благодаря развитию молекулярной биологии, генетики и иммунологии в последние годы появляются новые данные о патогенезе заболевания. Согласно современным концепциям персистирующее воспаление является ключевым и первичным механизмом, при котором выработка провоспалительных цитокинов индуцирует процесс меланогенеза. На данный момент проявления

гиперпигментации приравняются к такому понятию, как фотостарение. Существенную роль играет механизм активации в фибробластах транскрипционного фактора AP-1, который является центральным индуктором нарушения гомеостаза коллагена в коже и представляет ключевое звено в патогенезе как фото-, так и хроностарения. А также описанный фактор активирует экспрессию генов, кодирующих ферменты MMP-1 и MMP-3, что стимулирует деградацию (фрагментацию) матриксных фибрилл коллагена дермы [52, 89].

Апоптоз клеток кожи – это необходимый для поддержания гомеостаза кожи процесс регуляции общего числа и удаления клеток, поврежденных преимущественно факторами окружающей среды, предотвращающий тем самым их злокачественную трансформацию. Устойчивость к апоптозу является типичной характеристикой стареющих (сенесцентных) клеток, связанной с активацией ряда ответственных за выживание факторов. Фактор p53 служит важным регулятором метаболического гомеостаза за счет подавления аэробного гликолиза и усиления цикла Кребса, окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот [45]. В быстро делящихся (пролиферирующих) клетках обнаруживается увеличение концентрации белка p53, что говорит о подготовке клетки для быстрой реакции на возможные возникновения повреждений ДНК. По мере старения клетки постепенно теряют способность к апоптозу, что приводит к выживанию и накоплению функционально неполноценных постмитотических клеток. На молекулярном уровне возрастную устойчивость клеток к апоптозу связывают со снижением уровня и активности белка p53, однако полностью механизмы этой взаимосвязи пока не выяснены. Установлено, тем не менее, что устойчивость к апоптозу у клеток разных тканей различна, что отчасти объясняет неоднородность процессов старения в организме. P53 осуществляет быструю реакцию на стрессовые факторы, а также регулирует программу апоптоза поврежденных клеток. Это предотвращает накопление мутаций в клеточной популяции и обеспечивает генетическую стабильность. Сенесцентные клетки проявляют более высокую метаболическую активность, чем нормальные дифференцированные. Повышенные требования к усиленному метаболизму требуют использования

дополнительных ресурсов, и стареющие клетки все чаще обращаются к аутофагии [74]. Кроме того, сенесцентные дермальные фибробласты приводят к нарушению процессов самоподдержания пула стволовых клеток кожи, вызывая старение соседних клеток; способствуют увеличению выработки активных форм кислородных радикалов и дисфункции митохондрий; усиливают деградацию межклеточного матрикса дермы; вызывают хроническое асептическое воспаление в тканях [29, 36].

УФ-излучение снижает активность каталазы в коже человека *in vivo*. Кроме того, таурин проявляет антиапоптотическую активность, предотвращая разрушение цитомембран кератиноцитов при воздействии УФ-излучения и стимулирует синтез липидов для эпидермального барьера.

Особую роль в синтезе меланина в меланоцитах играет ионный гомеостаз. Так как для активности ключевого фермента при меланогенезе – тирозиназы – требуется строго нейтральный pH 7.

Пигментация считается результатом взаимодействия между меланоцитами и соседними клетками, такими как кератиноциты и фибробласты, которое значительно изменяется при старении. УФ-облучение активирует фибробласты для высвобождения меланогенных факторов роста, включая фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), фактор дифференциации стволовых клеток (SCF) и эндотелин-1 (ET-1), которые совместно действуют на меланоциты как прямо, так и опосредованно через кератиноциты, способствуя гиперпигментации [34].

В последнее время активно ведется поиск новых методов терапии, принимая во внимание хроническое течение заболевания и развитие рецидивов [49]. С учетом того, что препаратами первой линии при гиперпигментации кожи являются топические средства, ингибирующие процесс меланогенеза на том или ином этапе, для потенцирования эффекта от лечения применяются и другие методы. Среди которых химические пилинги для эксфолиации кератиноцитов, насыщенных меланином, а также физические факторы. Наибольший практический интерес представляют высокоинтенсивные физические методы фрагментации гранул

меланина и усиления фагоцитоза. В наибольшей степени на современном этапе применяются неаблятивные аппаратные методы, которые минимизируют усиление пигментации и вероятность рецидива. Наиболее перспективными являются Q-Switch - лазерные системы, работающие в пико- и наносекундном диапазоне, а также фотосистемы, такие как интенсивный импульсный свет (IPL) и широкополосный импульсный свет (BBL). Каждое из этих воздействий имеет в своей основе поглощение энергии меланином, как основным хромофором [76].

Степень разработанности темы исследования

На настоящий момент приходит понимание в недостаточности данных относительно приобретенных гиперпигментаций кожи. Существующие данные о влиянии гормональных факторов на степень тяжести и в целом, на развитие самого состояния, не объясняют в полной мере возможность развития данной патологии. Генетическая теория имеет свое значение, но также не является единственным фактором, приводящим к развитию гиперпигментации кожи. Выявлена связь с наличием определенных сигнальных молекул и белков, отвечающих за развитие данной патологии.

Такие белки, как p53, HNF-1 α , SOX10, PAX3 и MC1R, влияют на MITF посредством ряда регуляций, при этом влияя на активность тирозиназы для регулирования выработки меланина. Например, когда кожа стимулируется УФ-излучением, вызванное повреждение ДНК может активировать p53. С одной стороны, p53 может способствовать экспрессии HNF-1 α , в то время как HNF-1 α может способствовать экспрессии MITF, а с другой стороны, он может напрямую воздействовать на MITF. MITF, регулируя TYR и TRP - 1, экспрессию TRP - 2 для участия в генерации меланина [45].

При этом, эмпирически в лечебной практике мы замечаем возможность уменьшения внешних проявлений без специального лечения после приема различных лекарственных средств по другим показаниям или, наоборот, усиления

пигментации на фоне топической терапии в отсутствии УФ-излучения. Который является ключевым провоцирующим фактором в развитии гиперпигментаций кожи по данным литературы. Таким образом, ясно, что причины возникновения, поддержания состояния и рецидива заболевания являются многофакторными и системными.

В литературе не описано влияние тех или иных методов лечения мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации кожи на системные показатели крови.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать и научно обосновать комбинированные методы терапии приобретенных гиперпигментаций кожи при идиопатической и вторичной формах, опираясь на биохимические показатели крови, маркеры системного субклинического воспаления до и после лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации у женщин детородного возраста на основании объективной оценки клинических проявлений и тяжести течения с использованием диагностических шкал и индексов MASI, mMASI а также оценить влияние данных нозологий на качество жизни пациентов на основании шкалы GAIS.

2. Провести сравнительный анализ показателей газотранспортной функции эритроцитов крови, липидного профиля, а также маркеров системного субклинического воспаления и метаболизма соединительной ткани у пациентов с мелазмой и поствоспалительной гиперпигментацией до и после терапии.

3. На основании выявленных изменений оптимизировать комбинированную терапию у пациентов с мелазмой и поствоспалительной гиперпигментацией кожи с оценкой ее эффективности и безопасности.

4. Выявить возможные предикторы рецидива заболевания и разработать меры профилактики.

Научная новизна

Впервые были изучены биохимические изменения газотранспортной функции эритроцитов крови, роль транспортных форм липидов (липопротеидов различных классов) как у пациентов с мелазмой, так и у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией кожи и их роль в поддержании данного процесса.

Впервые были исследованы маркеры системного субклинического воспаления, а также показатели, характеризующие изменения метаболизма соединительной ткани у пациентов с данной патологией.

Впервые научно обоснован комбинированный дифференцированный метод терапии больных с мелазмой и поствоспалительной гиперпигментацией с использованием топической терапии и аппаратных способов коррекции (лазерная технология импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом, Q-Switch-технология, с длиной волны 1064 нм в наносекундном диапазоне при мелазме, при поствоспалительной гиперпигментации – без модуляции добротности в микросекундном диапазоне) с учетом выявленных изменений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в определении механизмов и взаимосвязей системных изменений и наружных проявлений при гиперпигментациях кожи. Расширено понимание о роли изменений газотранспортной функции эритроцитов крови, транспортных форм липидов различных классов, а также маркеров системного воспаления и метаболизма соединительной ткани в возникновении и поддержании патологического процесса. После оценки данных исходных параметров путем различных индексов и шкал разработан комбинированный метод лечения мелазмы и ПВГ с учетом выявленных

системных изменений крови и дано их обоснование, уточнены механизмы действия. Полученные в работе результаты позволили добиться помимо регресса очагов пигментации, улучшения качества жизни, самооценки и психоэмоционального статуса пациентов, а также объективно подтвердить эти данные по шкалам.

Практическая значимость работы заключается в разработке патогенетически обоснованного подхода к совершенствованию терапии пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи, профилактике и реабилитации пациентов с частыми рецидивами, значительно снижающими качество жизни. Разработанная методика не относится к инвазивным и проста в выполнении, в связи с чем может быть рекомендована для широкого применения в различных лечебно-профилактических учреждениях дерматологического, косметологического, физиотерапевтического профиля.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование являлось открытым, рандомизированным, проспективным, сравнительным, контролируемым, было проведено в период с 2023 по 2024 гг. и включало 85 женщин. Всех пациенток разделили на две группы: контрольную группу (25 человек, 29,4%), которую составили здоровые женщины, и основную группу (60 человек, 70,6%), которую составляли больные женщины. Основную группу разделили на 2 подгруппы: мелазма (31 женщина, 51,7%) и поствоспалительная гиперпигментация (29 женщин, 48,3%).

На первом этапе проводился многофакторный кластерный анализ у пациентов с гиперпигментацией по выявлению формы заболевания и сбора анамнестических данных, лабораторные исследования до лечения по выбранным показателям. На втором этапе пациентам с мелазмой проводилось топическое и аппаратное воздействие, направленное на фрагментацию гранул меланина и ингибирование меланогенеза. И представляло собой неаблятивное воздействие

Nd:Yag 1064 nm в наносекундном диапазоне. Пациентам с ПВГ применялась такая же топическая терапия, но аппаратное лечение отличалось. Было проведено неаблятивное воздействие Nd:Yag лазерным излучением 1064 nm в микросекундном диапазоне. Длительность лечения не отличалась между подгруппами и составляло 12 недель.

В настоящем диссертационном исследовании применяли следующие методы исследования: клинические и специальные (индекс MASI, индекс mMASI для объективной оценки тяжести заболевания, шкала GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) для оценки общего эстетического улучшения, метод «чайной ложки» или «двух пальцев» при использовании солнцезащитных средств; лабораторное исследование газотранспортной функции эритроцитов крови, транспортных форм липидов, иммунологических показателей).

Исследование одобрено Локальным комитетом по медицинской и биологической этике локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (выписка из протокола №13/22 от 8 сентября 2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Приобретенные гиперпигментации кожи рассматриваются как внешнее проявление повышенной активности и чувствительности меланоцитов в ответ на экзогенные или эндогенные факторы. Наличие биохимических изменений газотранспортной функции эритроцитов крови, транспортных форм липидов различных классов, маркеров субклинического воспаления могут рассматриваться как предикторы в формировании идиопатической и вторичной гиперпигментации.

2. При изучении газотранспортной функции эритроцитов крови и липопротеидов различных классов выявлены однонаправленные изменения при мелазме и поствоспалительной гиперпигментации и имели достоверно значимые различия ($p < 0,05$) с контрольной группой. Показатели субклинического

воспаления и нарушения метаболизма соединительной ткани имели более значимые изменения в подгруппе с мелазмой.

3. Разработанные методы лечения мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации (воздействие импульсным лазерным излучением с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом, длиной волны 1064 нм в наносекундном диапазоне при мелазме, при поствоспалительной гиперпигментации – в микросекундном диапазоне без модуляции добротности) являются эффективными и безопасными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема исследования соответствует паспорту научной специальности и входит в группу – 3.1. Клиническая медицина. Шифр научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология. Направление исследования соответствует пункту 8 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов основывается на принципах планирования научных исследований, достаточным количеством пациентов, принявших участие в исследовании ($n=85$), точных расчетах и интерпретации полученных данных с использованием достоверных методов статистического анализа первичных данных.

Полученные размеры генеральной выборки (85 человек) и экспериментальных выборок ($n=25$ женщин и $n=60$ женщин) оказались достаточно большими, чтобы считать их представительными для всех групп подобных пациентов. Это означает, что выводы и интерпретации, сделанные на основе данного исследования, можно с большой уверенностью распространить на более широкую популяцию пациентов с аналогичными характеристиками, не

участвовавших в исследовании. Другими словами, результаты исследования достаточно надёжны и обобщаемы.

Результаты диссертационной работы были представлены на ряде научно-практических конференций.

3-и Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии» (Россия, Ростов-на-Дону, 17.11.2023) – устный доклад, «Современный взгляд на проблему гиперпигментаций кожи».

I Научно-практическая конференция Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации (Россия, Москва 01.03.2024) – устный доклад, «Новые тенденции в диагностике пигментации».

SIAM –Summit of Integrations in Aesthetic Medicine (Россия, Москва, 18-19 марта 2024 г.) - устный доклад, «Аппаратные и системные методы терапии гиперпигментации кожи с учетом патогенетических механизмов».

Региональная научно-практическая конференция - 4-и Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии (Россия, Ростов-на-Дону 12.10.2024) - устный доклад, «Возможности применения топических средств в терапии пациентов с гиперпигментациями».

11 Итоговая научная сессия аспирантов, ординаторов и молодых ученых (Россия, Ростов-на-Дону 23.10.24) - устный доклад, публикация тезисов, «Системные изменения у пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи».

II Научно-практическая конференция Пигментация – актуальная проблема XXI века. Традиции и новации (Россия, Москва 7.11.2024) устный доклад, модератор сессии. Системные изменения крови при гиперпигментациях. Возможности применения аппаратных и инъекционных технологий с позиций патогенеза.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО Ростовского Государственного Медицинского Университета.

Апробация диссертации была проведена на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, 26.06.2025 г.).

Личный вклад автора

Автором в процессе выполнения исследования самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, написан обзор литературы, что позволило сформулировать цель и задачи исследования. Автор лично осуществлял набор пациентов для участия в исследовании на основании критериев включения и невключения и производил рандомизацию. Автором проведено эпидемиологическое исследование с помощью шкал и индексов, с помощью клинических и специальных методов осуществлялась оценка эффективности проводимого лечения. Автор принимал основное участие в получении первичного материала, далее проводилась его статистическая обработка и интерпретация полученных данных. После были сформулированы положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость, составлены практические рекомендации по применению комбинации топической терапии и низкоинтенсивного лазерного воздействия в зависимости от формы заболевания у пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи и коррекции визуальных проявлений, усугубляющих нарушенный эмоциональный фон и качество жизни пациентов, а также процессы социализации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе: 1 научная статья в журнале, входящем в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, с учетом их категорирования; 1 научная статья – в Scopus; 2 иные публикации; 1 патент;

2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 170 страницах машинописного текста. Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, клинические примеры, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 84 рисунками. Список литературы включает 106 источников, в том числе – 33 отечественных и – 73 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема приобретенных гиперпигментаций кожи широка распространена и приводит к снижению качества жизни пациентов. Хотя данную патологию впервые описали в 1910 г., данные литературы свидетельствуют о недостаточности данных о патогенетических механизмах, в том числе биохимических системных и топических изменениях.

На сегодняшний день проблема гиперпигментаций кожи остается недостаточно изученной с этиологической и патогенетической точки зрения, не разработаны в полной мере протоколы диагностики, лечения. При этом отмечается неуклонный рост данной патологии.

Мелазма (от греч. *melas* - чёрный) или хлоазма (от греч. *chloasma* - зелень) - приобретённое нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, располагающимися преимущественно билатерально и симметрично на открытых участках тела, таких как лицо, шея, зона переднего и заднего декольте, разгибательная поверхность рук, имеющими неправильные контуры, склонными к слиянию и самопроизвольному разрешению при устранении провоцирующих факторов [2, 17]. Несмотря на то, что «хлоазма» и «мелазма» - взаимозаменяемые синонимы, под термином «хлоазма» зачастую подразумевают подтип мелазмы, которому подвержены беременные, женщины с патологией половой системы и женщины, принимающие оральные контрацептивы. Некоторыми авторами «хлоазма», «маска беременности», «пятна печени», «хлоазма матки», «*cloasma gravidarum*», «*chloasma virgininum*» и др. считаются устаревшими и неподходящими терминами в связи с тем, что неполноценно характеризуют заболевание [2, 8]. Тем не менее эти понятия до сих пор используются в дерматологической литературе.

Послевоспалительная (поствоспалительная, посттравматическая) гиперпигментация (ПВГ) – приобретённое вторичное нарушение пигментации, возникающее на месте воспалительного процесса на фоне повышенной чувствительности меланоцитов.

Этиология. Первое введение меланоза, локализованного на коже, было сделано доктором Г. Перне в 1910 году [34]. Он описал микроскопические срезы образцов кожи с медленно растущим пятном с ранней дегенерацией эпителия и видимыми меланоцитами. В 1919 году доктор Кастеллани описал “*chloasma symmetricum*” и “*chloasma bronzeum*” у синегальцев и европейцев, которые долгое время жили на Цейлоне. Кастеллани полагал, что изменения цвета, похожие на хлоазму, были вызваны длительным воздействием солнечного света и не были врожденными [49, 52].

Во время лекции о меланозе, прочитанной в Королевском колледже хирургов в 1923 году, доктор У.Г. Спенсер предложил теорию происхождения меланина. Он полагал, что насыщенные меланином пигментные клетки, поверхностные или глубокие, развились вокруг нервной трубки для защиты центральной нервной системы с последующим распространением в эпидермис. Оттуда они эволюционировали в париетальный и висцеральный слои мезобласта с разрастающимися симпатическими нервами [34].

В 1929 году доктор Гупта использовал термин “меланодермия” для описания распределения пигментации лица в виде бабочки с различной интенсивностью. В 1935 году, доктор Корси описал случай пациентки с пигментацией, затронувшей верхнюю кожную губу, которая значительно усиливалась летом [49].

Доктор Хью Гордон внес свой вклад в это обсуждение в тот же период времени, отметив, что у него также была пациентка со светлой кожей с похожим проявлением гиперпигментации на коже верхней губе, которая ярко проявлялась в летнее время, но почти исчезала в зимние месяцы [52].

В 1959 году произошел случай меланоза лица, который заставил ученых предположить, что гиперпигментация была вызвана воздействием химического вещества. У 23-летнего мужчины в течение 6 месяцев на лбу, щеках и подбородке усилилось коричневое потемнение кожи. Пациент в течение 6 лет работал на заводе по производству авиационных двигателей и заметил, что пигментация началась через несколько дней после принятия солнечных ванн [49, 86].

Первый случай, в котором в дерматологической литературе обсуждались нарушения пигментации, вызванные оральными контрацептивами (ОК), был описан доктором Эсода в 1963 году. Она представила случай 34-летней женщины с участком “крупных веснушек”, который появился у нее на подбородке в течение первого месяца лечения ОК. Впоследствии он распространился на ее щеки, лоб и нос. Она отрицала наличие гиперпигментации в анамнезе во время трех предыдущих беременностей. Прием ОК был отменен. Данных об обратимости процесса после отмены препарата не было представлено [52, 70].

Термин “мелазма” впервые появился в литературе в 1966 году в статье доктора Соррела С. Резника из ВВС США (USAF), посвященной изучению оральных контрацептивов и расстройств пигментации. В 1967 году Резник и др. провел исследование 15 белых пациенток женского пола, которые обратились в дерматологическую клинику при госпитале ВВС США с жалобами на гиперпигментацию лица. Биопсии выявили нормальный роговой слой с рассеянными гранулами меланина, повышенную пигментацию базальных клеток на гематоксилиновых и эозиновых пятнах и слабый лимфоцитарный инфильтрат периваскулярно и перифолликулярно. Количество меланоцитов не изменилось, но они были заметно крупнее и вырабатывали больше меланина. В той же статье упоминались результаты предыдущего исследования 212 пациенток, принимавших ОК. В этом исследовании считалось, что мелазма развилась у 29% пациенток как прямое следствие противозачаточных средств. Они также обнаружили, что 87% этих пациенток страдали мелазмой во время предыдущих беременностей. В связи с этим наблюдением был сделан вывод, что мелазма более вероятно может возникнуть у этих пациенток при приеме ОК в будущем вне беременности [70, 82].

В конце 1960-х годов роль, которую эстроген и прогестерон играли в патогенезе меланодермии, оставалась неясной, но было очевидно, что более низкие дозы эстрогена при ОК не влияли на частоту заболевания [62, 82]. Считалось, что воздействие солнца, в частности ультрафиолетового излучения на лицо, вызывает реакцию, приводящую к повышению активности меланоцитов.

В 1967 году ученые начали наблюдать, что мелазма становится все более распространенной среди женщин, в анамнезе употреблявших ОК, проживающих в относительно солнечной среде. Было загадкой, что вызывает заболевание кожи - прогестерон или эстроген. В своем отчете доктор Д.Б.Е. Квамина отметил, что заболевание встречается не только у белых женщин, как считалось ранее. Проведенное в то время исследование показало, что частота мелазмы среди пуэрториканских женщин достигает 34% [63].

В то время были некоторые рассуждения о том, что причиной меланодермии являются комбинированные, а не последовательные ОК. Типичные комбинированные ОК содержат как прогестерон, так и эстроген в течение 3-недельного цикла, тогда как последовательные ОК содержат только эстроген в первые 2 недели и эстроген и прогестин в последнюю неделю. В исследовании не было обнаружено реальной разницы в прогрессировании мелазмы у пострадавших пациентов из обеих групп лечения. Примечательно, что гормоны прогестерон, эстроген и меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), как было обнаружено, были повышены в течение третьего триместра беременности [63, 99].

К 1977 году стало ясно, что двумя основными случаями, при которых мелазма могла возникнуть, были беременность и применение ОК у 10-30% пациенток. Считалось, что причинным механизмом является увеличение общей концентрации эстрогена, прогестерона или МСГ в крови, особенно во время беременности. Считалось, что чрезмерное пребывание на солнце является важным фактором обострения заболевания. Однако роль этих факторов была не совсем ясна, поскольку были примеры возникновения мелазмы при отсутствии беременности, использовании ОК и чрезмерном пребывании на солнце [86, 96].

В 1980-х годах клинически были признаны три типа мелазмы: скуловой, нижнечелюстной и центрально-лицевой. В дополнение к выявлению закономерностей, в начале 1980-х годов продолжалось изучение “идиопатической меланодермии” [86, 87]. Это включало мелазму, не связанную с беременностью, использованием ОК, лечением рака предстательной железы диэтилбестролом или использованием конъюгированных эстрогенов в заместительной гормональной

терапии (ЗГТ). Было неясно, как эти результаты связаны с усилением пигментации, но исследователи предположили, что механизм может быть связан с гормоном эстроном, который вырабатывается путем периферической конверсии из андростендиона [72, 86]. К середине 1980-х годов начали появляться данные, указывающие на возможную связь между мелазмой и дисфункцией щитовидной железы. Было обнаружено, что частота дисфункции щитовидной железы у пациентов с мелазмой в четыре раза выше по сравнению с контрольной группой. У пациентов с идиопатической мелазмой была обнаружена более низкая частота аномалий щитовидной железы [36, 54].

Гистология и электронная микроскопия мелазмы также получили более четкое определение в 1980-х годах. В 1981 году Санчес и др. провел исследование, оценивающее гистохимические и электронно-микроскопические особенности мелазмы. Примечательно, что наблюдалось увеличение количества и активности меланоцитов, взятых в пробах из пораженных участков. Дальнейшая оценка выявила повышенную меланизацию, образование и перенос меланосом в эпидермис и дерму. Гистопатологическая оценка показала, что у участников присутствовали два типа пигментации: эпидермальная и дермальная. При эпидермальном типе пигментации базальный и супрабазальный слои были преобладающим местом отложения меланина. Напротив, у кожного типа в периваскулярном массиве было больше макрофагов, насыщенных меланином [47].

Только в 1988 году Васкес и др. исследовал клинические и гистологические особенности меланодермии у мужчин по сравнению с их коллегами-женщинами. У мужчин наблюдались те же признаки меланодермии, что и у женщин. Было обнаружено, что основными этиологическими факторами появления меланодермии у мужчин являются воздействие солнечного света и семейная предрасположенность. В целом, был сделан вывод, что меланодермия у мужчин и женщин имеет сходные клинические и гистологические особенности [53].

В начале 1990-х годов в отчетах о случаях заболевания гиперпигментация стала ассоциироваться просто со стрессом. Вольф и др. описали случай двух разных пациентов, у которых развилась меланодермия через 8-10 недель после

внезапной смерти близкого родственника. Других факторов, лежащих в основе развития пигментации, не было. Авторы предположили, что, поскольку гипоталамус, который, как известно, контролирует эмоции, также отвечает за выделение МСГ, внезапный стресс, возможно, вызвал всплеск выделения МСГ, что привело к усилению пигментации [47].

В конце 1990-х годов впервые была описана экстра-лицевая гиперпигментация на коже в дерматологической литературе. О'Брайен и др. представлена серия случаев различных пациентов с гиперпигментированными пятнами на предплечьях, сходными с мелазмой лица. Они пришли к выводу, что меланодермия предплечий была относительно распространена у пожилых пациентов, особенно у женщин в постменопаузе, принимающих дополнительную форму эстрогена [106].

В настоящее время считается, что данная патология связана с генетической предрасположенностью, воздействием ультрафиолета и видимого света, а также гормональными воздействиями [101]. За последние годы появились данные, подтверждающие, что видимый свет и тепло также могут вызывать пигментные изменения и приводить к вспышкам мелазмы. Недавнее исследование, проведенное Квон и соавт., подтвердило, что мелазма является заболеванием фотостарения, представив гистопатологические данные об усилении васкуляризации и тучных клетках, солнечном эластозе и измененной базальной мембране.

Учитывая терапевтические трудности в ведении пациентов с патологией гиперпигментации, понимание патогенеза является крайне важной мерой. Механизм УФ-индуцированного меланогенеза хорошо исследован и считается основным. Тем не менее, постоянно обновляются данные о присутствии определенных факторов, действующих независимо от воздействия ультрафиолета, и роль кожных факторов и микроРНК идентифицируются как новые открытия в патогенезе меланодермии [76].

Гены, которые кодируют тирозиназу, ключевой фермент в меланогенезе, и связанные с тирозиназой белки (TRP) TRP-1 и TRP-2, обычно участвуют в нарушениях пигментации, вызванных многими экзогенными и эндогенными

факторами, а фактор транскрипции, связанный с микрофталмом (MITF), играет фундаментальную роль в регуляции транскрипции этих генов. Генетические предпосылки, хроническое воздействие ультрафиолетового излучения и женские половые гормоны считаются основными причинами мелазмы. Недавно также рассматривалось участие воспалительных процессов в развитии гиперпигментаций [61, 69]. Каждый из этих факторов одновременно вызывает отдельное заболевание пигментации, такое как пигментация, вызванная хроническим ультрафиолетовым облучением (фотостарение), вызванная лекарственными препаратами (оральные контрацептивы), или поствоспалительная гиперпигментация.

Поствоспалительная гиперпигментация развивается в любом возрасте на месте воспаления без определенной локализации, вызванной физическим или химическим повреждением, раздражением кожи, контактным дерматитом или дерматозом [41]. Пигментация, вызванная хроническим воздействием ультрафиолета, может сопровождаться характерными признаками фотостарения, такими как морщины, тактильная шероховатость и потеря тонуса / упругости кожи. Существенное различие заключается в пигментных изменениях при этих заболеваниях, которые, как правило, восстанавливаются, в то время как при мелазме этого не происходит.

При микроскопическом исследовании увеличение содержания меланина в эпидермальных кератиноцитах, дермальных макрофагах или в обоих случаях является распространенным признаком нарушений гиперпигментации, включая мелазму [8, 58]. С другой стороны, гиперпигментация от повторного ультрафиолетового облучения обычно сопровождается изменениями, характерными для хронической инсоляции, такими как массивный эластоз, дегенерация коллагена и нарушения микроциркуляторного русла в очаге гиперпигментации кожи. Однако эти изменения не специфичны для повторного воздействия ультрафиолета. Несмотря на отсутствие явных признаков фотостарения по внешнему виду, при мелазме наблюдается более выраженный солнечный эластоз [91, 100], расширение микроциркуляторного русла кожи и нарушение базальной мембраны с выпячиванием меланоцитов в дерму [91].

Сходство результатов микроскопического исследования кожи с хроническим воздействием ультрафиолета и кожи с мелазмой подчеркивает потенциальную роль фотостарения кожи из-за кумулятивного воздействия солнца при меланодермии [64, 89]. Однако была выявлена роль факторов, не зависящих от воздействия ультрафиолета, в патогенезе меланодермии [49].

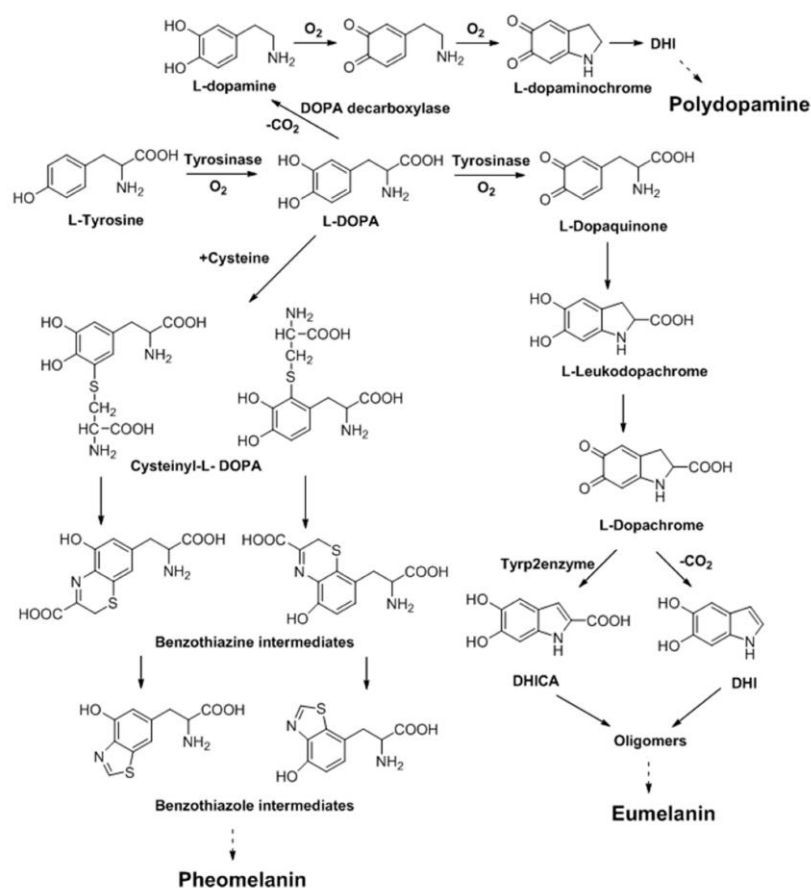


Рисунок 1.1 – Схема меланогенеза

Ультрафиолетовое излучение стимулирует меланогенез путем прямого воздействия на меланоциты и косвенного воздействия на кератиноциты, высвобождающие меланогенные факторы [49, 81]. Образование эндогенных 1,2-диацилглицеринов с активацией протеинкиназы и выработка оксида азота (NO), сопровождающиеся синтезом циклического гуанилатмонофосфата, были представлены как прямой эффект ультрафиолетового облучения. Меланогенные факторы, происходящие из кератиноцитов, включают базовый фактор роста

фибробластов (bFGF), фактор роста нервов (NGF), эндотелин-1 (ET-1) и пептиды, полученные из проопиомеланокортина (POMC), такие как меланоцитстимулирующий гормон (MSH, MCF) и адренотропный гормон (АКТГ). Роли пептидов, полученных из POMC, и рецепторов MSH, ET-1 и рецептора ET-1, фактора стволовых клеток (SCF) был отмечен в УФ-индуцированном меланогенезе, вызванном паракринным взаимодействием между кератиноцитами и меланоцитами [46, 49]. В частности, связывание меланокортина с рецептором MC-1 (MC1R), является хорошо известным примером регуляции меланогенеза посредством внутриклеточного пути передачи сигнала 3',5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации протеинкиназы А (PKA) и MITF, в частности MITF-M. Кератиноциты также вырабатывают NO в ответ на ультрафиолетовое излучение, которое оказывает меланогенный эффект. Кроме того, фибробласты кожи, которые подвергаются непосредственному воздействию UVA или UVB-излучения и кондиционированной культуральной среды из облученных УФ кератиноцитов, выделяют SCF, предполагая, что межклеточное взаимодействие между меланоцитами и фибробластами также участвует в УФ-индуцированном меланогенезе [43, 94].

У пациентов с мелазмой экспрессия определенных паракринных факторов, происходящих из кератиноцитов, повышена в гиперпигментированном участке кожи. Конфокальное микроскопическое исследование и вестерн-блоттинг показали большую экспрессию рецептора NGF с нервной эндопептидазой в гиперпигментированном очаге. Роль NO также была предложена при меланодермии на основании иммуногистохимического наблюдения повышенной экспрессии, индуцируемой NO-синтазы в кератиноцитах базального слоя гиперпигментированной пораженной кожи [43, 55]. Паракринные меланогенные факторы также могут высвобождаться из фибробластов кожи при мелазме, такие как повышенный SCF в гиперпигментированной дерме [55, 97].

При сравнении гиперпигментированных образцов кожи, полученных путем биопсии, и нормально окрашенных образцов, выявлено снижение экспрессии РНК H19. Стимулирует меланогенез и перенос меланосом [65]. Понижающая регуляция

РНК H19 была исследована в гиперпигментированной коже пациентов, но не в гиперпигментированной коже, подвергшейся воздействию ультрафиолета. Кроме того, не наблюдалось изменений в меланогенезе, вызванном нокдауном РНК H19, в присутствии УФ-облучения, хотя само по себе УФ-облучение и нокдаун H19 увеличивали экспрессию тирозиназы [65, 83].

Несмотря на существенные различия в распространенности мелазмы у разных этнических групп и фототипов, выявлена связь появления гиперпигментации в разные репродуктивные периоды жизни женщины. А также связь с приемом оральных контрацептивов [42, 62].

Что касается женских половых гормонов, эстрогены и прогестероны были вовлечены в развитие мелазмы. Активность эстрогенов и прогестеронов опосредована специфическими рецепторами, экспрессируемыми в коже человека, включая рецепторы эстрогена (ERS) ER-альфа / ER-бета и рецепторы прогестерона (PRs) соответственно [57, 79]. Были получены противоречивые результаты, касающиеся эффектов этих гормонов, в частности прогестеронов. Сообщалось о возникновении мелазмы как побочной реакции на контрацептивы, содержащие синтетический прогестин левоноргестрел, а экспрессия белков PR повышена в гиперпигментированной коже при мелазме, что позволяет предположить, что прогестерон играет определенную роль в развитии мелазмы. И наоборот, профилактика гиперпигментации с помощью компонентов прогестерона в оральных контрацептивах была предложена на основании результатов, что прогестерон уменьшает пролиферацию без значительного влияния на активность тирозиназы, противодействуя стимулирующему эффекту эстрогена в культивируемых меланоцитах [10]. Увеличение числа пациентов мужского пола с мелазмой в связи с появлением финастерид, антиандрогена [72, 90], также предполагает, что повышение уровня прогестерона не связано с развитием мелазмы, поскольку финастерид ингибирует синтез прогестерона без изменения уровня эстрогена. Определенные факторы, которые могут изменять метаболизм половых гормонов, включая межиндивидуальные различия в ферментах, могут способствовать получению противоречивого результата.

Повышенная экспрессия рецепторов эстрогена (ER) указывает на потенциальную роль эстрогена в развитии мелазмы. Считается, что эстрогены стимулируют меланогенез в культивируемых меланоцитах человека, индуцируя синтез меланогенных ферментов, таких как тирозиназа, TRP-1, TRP-2 и MITF [75, 103]. Меланоциты экспрессируют ER, которые участвуют в эстроген-индуцированном меланогенезе, поскольку ингибирование ER его антагонистом приводит к снижению меланогенеза. Кроме того, эстроген-индуцированный меланогенез может быть связан с активацией пути цАМФ-РКА, поскольку эстрогены повышают уровни цАМФ и повышают регуляцию тирозиназы и ослабление MITF путем блокирования пути РКА [80].

Представлены дермальные резидентные клетки, тучные клетки и фибробласты в отношении пигментации кожи. Учитывая, что пигментная крапивница представляет собой кожный мастоцитоз, характеризующийся пигментацией кожи, была рассмотрена роль тучных клеток в пигментации кожи. Хотя SCF, также известный как фактор роста тучных клеток, участвует в кожном мастоцитозе и меланогенезе при пигментной крапивнице, он не происходит из тучных клеток. Между тем, установлено, что гистамин, высвобождаемый из тучных клеток, участвует в меланогенезе при пигментной крапивнице, а также в поствоспалительной пигментации и пигментации, вызванной ультрафиолетом. Как и при меланогенезе, гистамин увеличивает синтез меланина путем связывания с гистаминовым рецептором в меланоцитах, особенно H2, через внутриклеточный цАМФ и последующую активацию РКА [60, 100].

Также была выявлена роль факторов, происходящих из фибробластов, в регуляции цвета кожи человека. Фибробласты темной кожи секретируют нейрегулин-1, который оказывает свое действие на меланоциты, усиливая меланогенез [92, 94]. В патологических состояниях пигментации кожи была представлена роль паракринных факторов, происходящих из фибробластов кожи; повышенная секреция SCF фибробластами, подвергшимися воздействию УФ-излучения, участвует в гиперпигментации кожи, вызванной хроническим

воздействием солнечного света [92, 97]. Фактор роста кератиноцитов (KGF) упоминается в качестве фактора роста фибробластов при ПВГ [75, 78].

Рассматривается потенциальная роль измененной сосудистой сети кожи у пациентов с мелазмой и лиц, подвергшихся ультрафиолетовому облучению. Данные иммуногистохимии выявили увеличение количества кожных кровеносных сосудов и экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при мелазме [98]. Роль VEGF в пигментации кожи четко не выяснена. Терапевтический эффект транексамовой кислоты, которая уменьшает пигментацию и количество сосудов, может подтверждать роль измененной сосудистой сети кожи при меланодермии [95]. Однако транексамовая кислота действует как ингибитор пламина и антифибринолитический агент. Исследования не продемонстрировали ингибирования сосудистой эктазии транексамовой кислотой. Хотя рандомизированные сравнительные клинические испытания показали, что лечение транексамовой кислотой приводит к благоприятным результатам при вторичной гиперпигментации и мелазме [78, 99], другие исследования не подтвердили этот вывод [40, 100]. Таким образом, механизм действия транексамовой кислоты при лечении меланодермии остается неясным. Попытка ингибировать запускающие факторы или сигнальные пути, участвующие в меланодермии, могла бы помочь улучшить эффекты популярных терапевтических способов.

Несмотря на недавний прогресс в понимании патогенеза мелазмы, ассоциации между мелазмой и каждым провоцирующим фактором были идентифицированы лишь частично. Остается неясным, какие запускающие факторы играют более важную роль в этом патогенезе. Кроме того, не у всех пациентов с мелазмой проявляются одинаковые клинические и гистологические особенности, что позволяет предположить, что данная патология может быть вызвана различными механизмами.

Клиническая картина. Четко очерченные симметричные (мелазма) пятна гиперпигментации от светло- до темно-коричневого цвета, иногда с желтоватым оттенком. Эпидермально располагающийся пигмент имеет, как правило, четкие границы и насыщенный коричневый цвет. При дермальной форме залегания

пигмента пятна более светлого цвета, возможен серый оттенок, контуры нечеткие, размытые. При смешанной форме высыпания могут иметь коричнево-серый цвет или неравномерную окраску. Средний диаметр пигментированных участков от 2 до 8 мм, им свойственна округлая, полициклическая или дугообразная форма. Мелкие пигментированные пятна склонны к слиянию в очаги с неправильными контурами. У 2/3 пациентов очаги располагаются в центральной части лица, включая лоб, нос, область над верхней губой и подбородок. Реже пятна встречаются на щеках, скулах и в области углов нижней челюсти, еще реже – на шее, разгибательных поверхностях рук, зоне переднего и заднего декольте. Слизистые оболочки в процесс не вовлекаются. В случае появления мелазмы во время беременности, возможна также пигментация сосков и ареол молочных желез, белой линии живота, околопупочной области, наружных половых органов и краев малых половых губ [2, 9, 17].

При ПВГ наиболее важен анамнез с предшествующей травматизацией пораженной области. При дерматоскопии и исследовании под лучами лампы Вуда нет характерных отличий от мелазмы.

Способы лечения. Стандартный план лечения пациентов с гиперпигментацией включает устранение провоцирующих факторов, использование средств фотозащиты и проведение активной редукции пигмента с помощью средств для топического применения или физических методов.

Актуальные наружные методы лечения гиперпигментаций направлены на срыв ферментативных процессов производства меланина в меланоцитах. В процессе производства меланина тирозиназа является ферментом, определяющим скорость преобразования L-тирозины в L-3,4-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Двухвалентные ионы меди также необходимы для синтеза меланина. Блокирование этих молекул приводит к улучшению меланизации [56].

Среди топических средств применяются гидрохинон, азелаиновая кислота, ретиноиды, койевая кислота, ниацинамид, транексамовая кислота, экстракт корня солодки, арбутин, химические пилинги на основе гликолевой, трихлоруксусной кислот. Последние ускоряют десквамацию кератиноцитов [44, 90].

Из физических методов терапии наиболее широко применяется воздействие лазерным излучением. Световые волны разной длины поглощаются разными хромофорами кожи. Данное свойство позволяет воздействовать селективно на структуры-мишени, не повреждая окружающие ткани. Тремя основными хромофорами в коже являются вода, гемоглобин, меланин. Меланин способен поглощать свет в широком диапазоне длин волн (250-1200 нм). Чтобы селективно воздействовать на меланин, не повреждая окружающие ткани, длительность импульса должна исчисляться в наносекундах. Только с изобретением лазеров с модуляцией добротности это стало возможно (Q-switching) [40, 44, 56].

С целью лечения гиперпигментаций в настоящее время применяют рубиновый лазер (694 нм), александритный (755 нм), Nd:Yag – лазер (1064 нм) и Nd:Yag – лазер с удвоенной частотой (532 нм). Также с этой целью применяются высокоинтенсивный импульсный свет IPL (Intensive Pulse Light) [44, 92, 100].

Эпидермально расположенный меланин наиболее интенсивно поглощается короткой длиной волны. Тогда как лазерное излучение наиболее длинной волны более эффективно применять при дермальной форме гиперпигментации.

Мелазма и поствоспалительная гиперпигментация кожи является актуальной проблемой в связи с ростом обращаемости не только к дерматологам и косметологам, но и к смежным специалистам (эндокринологам, гинекологам).

На современном этапе выявлено увеличение предлагаемых топических и аппаратных методов коррекции данной патологии, при этом отмечается недостаточно систематизированных данных об этио-патогенетических механизмах её развития. Видится целесообразность изучения системного и топического биохимического профиля у этих пациентов и развития оптимальных схем терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Тема данного диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук была утверждена на заседании проблемной комиссии 16 сентября 2022 года (подлинный протокол №9 от 16.09.2022 года), по результатам которой «за» проголосовали единогласно все члены комиссии (19 человек).

Для достижения поставленных целей и задач было проведено исследование, включающее ретроспективный анализ первичной медицинской документации. А также проспективный анализ историй болезни женщин за период с марта 2023 по май 2024 года. Данное диссертационное исследование является сравнительным, эмпирическим (описательным и аналитическим).

В зависимости от целей и задач диссертационного исследования работу выполняли в двух подразделениях. Биохимические исследования проводили в ФГБОУ ВО Ростовском государственном медицинском университете МЗ РФ на кафедре «Общей и клинической биохимии №1» (заведующий кафедрой Саркисян Олег Григорьевич). Клинический осмотр пациенток, лабораторный анализ крови, аппаратную диагностику и терапию проводили на базе отделения врачебной косметологии КЛИНИКА ДАВИНЧИ (заведующий отделением Глушкова Мария Владимировна) в городе Ростове-на-Дону.

Исследование одобрено Локальным комитетом по медицинской и биологической этике локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (выписка из протокола №13/22 от 8 сентября 2022 г.).

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Чтобы гарантировать достоверность результатов данного диссертационного исследования, предварительно были рассчитаны необходимые минимальные размер выборки исследуемых групп пациентов. Полученные размеры генеральной

выборки (85 человек) и экспериментальных выборок ($n=25$ женщин и $n=60$ женщин) оказались достаточно большими, чтобы считать их представительными для всех групп подобных пациентов. Это означает, что выводы и интерпретации, сделанные на основе данного исследования, можно с большой уверенностью распространить на более широкую популяцию пациентов с аналогичными характеристиками, не участвовавших в исследовании. Другими словами, результаты исследования достаточно надёжны и обобщаемы. Расчеты минимального объема выборки проводился при помощи онлайн калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html> [25].

После этого был разработан дизайн проведения диссертационного исследования. Он состоял из нескольких этапов.

I этап. На первом этапе проводился систематический обзор литературных источников, анализ доступной отечественной и зарубежной литературы сбор данных на предмет изучения современных методов лечения приобретённых гиперпигментаций кожи и выявления их недостатков для обоснования того, что до сих пор актуально исследование проблемы приобретенных гиперпигментаций кожи и разработки новых способов и методик лечения приобретенных гиперпигментаций кожи. формирование баз данных пациентов, данных анамнеза согласно критериям включения и исключения.

Критериями включения в группы были:

- ✓ Обязательное условие – женский пол;
- ✓ Возраст с 36 до 44 лет;
- ✓ Соматически здоровые;
- ✓ Наличие гиперпигментации.

Критериями исключения из исследования были:

- × Муж;
- × до 35 лет включительно и старше 45 лет включительно;
- × Наличие соматических заболеваний.



Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

II этап состоял из разведочного анализа, формированием баз данных.

III этап. На данном этапе проводили описательный и сравнительный анализ полученных данных.

IV этап. Было проведено описание результатов сравнительного анализа, формирование выводов диссертационной работы согласно цели и задачам исследования.

2.2 Клиническое описание исследовательских групп

В исследовании приняли участи 85 женщин, проживающих в городе Ростове-на-Дону, обратившихся в Клинику ДАВИНЧИ с марта 2023 по май 2024 гг.

Средний возраст всех женщин был $42,3 \pm 1,1$ года (медиана возраста была 42, минимальный возраст 36 лет, максимальный возраст 44 года) [58, 59].

Всех пациенток разделили на две группы: контрольную группу (25 человек, 29,4%), которую составили здоровые женщины, и основную группу (60 человек, 70,6%), которую составляли больные женщины. Основную группу разделили на 2

подгруппы: мелазма (31 женщина, 51,7%) и пост воспалительная гиперпигментация (29 женщин, 48,3%). На Рисунке 2.2 представлено распределение всех пациенток по группам.

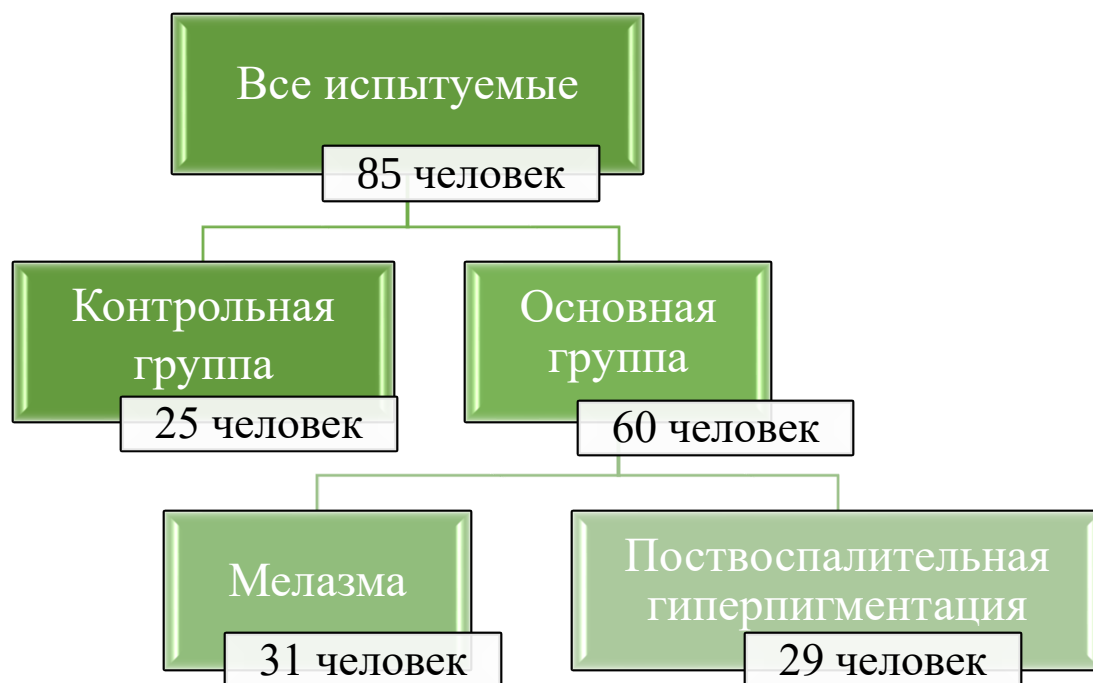


Рисунок 2.2 – Распределение пациенток по исследуемым группам

В Таблице 2.1 представлено распределение возраста женщин в исследуемых группах. Статистически значимых различий возраста у женщин в группах не было ($p > 0,05$ согласно критерию Краскела-Уоллиса), а это говорит о том, что по возрасту женщины были равнозначными и возраст не влиял на наличие заболевания.

Таблица 2.1 – Средний возраст пациенток в исследуемых группах

	Основная группа	Контрольная группа	p
M $\pm$ SD	41,52 $\pm$ 1,68	43,57 $\pm$ 1,43	0,875
Me [Q ₁ ;Q ₃]	41 [38;43]	42 [39;43]	
Min-Max	36-43	37-44	

2.3 Описание инструментальных методов исследования

Инструментальные входят в клинические рекомендации и обязательны к выполнению. Они включают люминесцентную диагностику (лампа Вуда), колориметрию, дерматоскопию и 3Д-диагностику.

Люминесцентная диагностика. Лампа Вуда – это оптический излучатель в длинноволновом диапазоне ультрафиолетовой части светового спектра, с длиной волны не более 400 нм. Лампа излучает так называемый «черный свет», слабо видимый невооруженному глазу. Главное, что излучаемый лампой свет имеет очень узкий спектр излучения с длиной волны от 300 до 400 нм. Для этого применяется или специальный люминофор, или специальное стекло, пропускающее строго ограниченный спектр. Широко применяется в дерматологии для диагностики, в том числе при дисхромиях [7, 17, 25].

В частности, для определения глубины залегания меланина. При эпидермальной форме под лучами лампы Вуда пигмент выделяется наиболее ярко и контрастно. При дермальном типе – пигментация не усиливается, ее контраст в сравнении с непигментированными участками кожи не становится более выраженным.

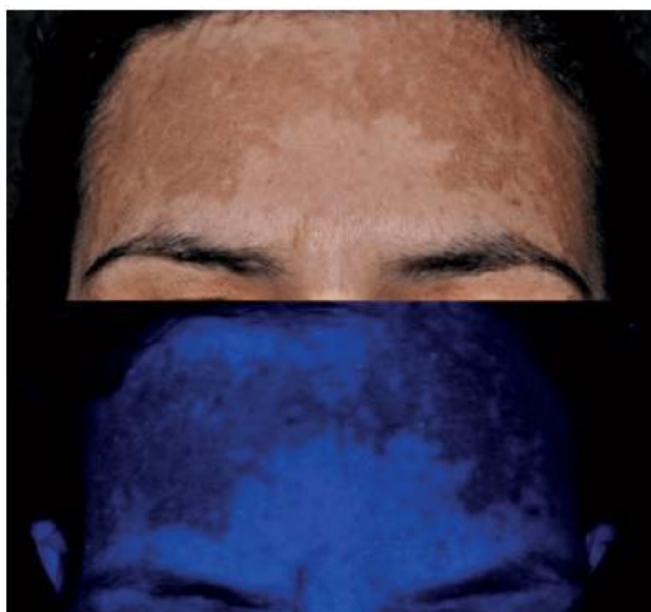


Рисунок 2.3 – Обследование в лучах лампы Вуда

Колориметрия – стандартный инструмент для оценки исходов лечения у пациентов с нарушениями пигментации. Для проведения используются различные аппараты: хромометр, дермаспектрометр и мексаметр. На Рисунке 2.4 представлен внешний вид аппаратов.



Рисунок 2.4 – Внешний вид аппаратов для проведения колориметрии

Стандартный инструмент для оценки исходов лечения у пациентов с нарушениями пигментации. Для проведения используются различные аппараты.



Рисунок 2.5 – Мексаметры

Хромометр с определенной комбинацией трех стимулов – зеленого, синего и красного света для количественной оценки гиперпигментации *in vivo* с

использованием цветовой системы CIE $L^* a^* b^*$. Учитываются три параметра: L^* (яркость цвета), a^* (переход от красной поверхности к зеленой) и b^* (переход от желтой к синей поверхности). Среднее значение трех показаний определяет степень пигментации кожи.

Если оценка проводится с помощью дермаспектрометра (Cortex), то тогда диоды излучают свет с определенной длиной волны: 568 нм (зеленый) и 655 нм (красный). Он также включает в себя фотодетектор для измерения света, отраженного кожей. Поглощенный и отраженный свет на разных длинах волн измеряется измерителем, зеленым для гемоглобина и красным – для меланина. Интенсивность поглощенного и отраженного света проецирует индекс меланина и индекс эритемы при 568 и 655 нм соответственно [7, 86].

Мексаметр работает по аналогичному принципу, только используется 16 диодов, которые излучают свет с тремя различными длинами волн: 568 нм (зеленый), 660 нм (красный) и 880 нм (инфракрасный), расположенными по кругу. Интенсивность поглощенного и отраженного света при 660 и 880 нм дает индекс меланина, тогда как индекс эритемы получается из интенсивности света при 568 и 660 нм.

Дермоскопия – это неинвазивное оптическое оборудование, позволяющее изменять увеличение от 6 до 400 раз. Применяется специальный аппарат – дерматоскоп. Может быть мануальным и электронным со встроенной системой для фотографирования [7]. При гиперпигментациях существуют свои диагностические паттерны для определения структуры патологических очагов и глубины распределения меланина:

- псевдосеть с сохранными с фолликулярными отверстиями;
- ретикулярный паттерн и перифолликулярная зона в 95-97% случаев (Yamanchili с соавт.);
- коричневые точки, глобуллы, кольцевые и дугообразные структуры (Yamanchili с соавт.);
- ретикулярная, псевдоретикулярная, ячеистая и пигментация без специфической структуры (дермотоскопические варианты).

При эпидермальном типе отмечается диффузная ретикулярная пигментация, окрашенная в различные оттенки коричневого цвета, отверстия фолликулов сохранены. При дермальном типе наблюдается диффузная псевдоретикулярная пигментация от темно-коричневого до сероватого цвета, узоры по типу колец, сотов и дуг, структуры по типу «глаза совы» (центральная темная точка, окруженная белым ободком), повышенная васкуляризация, телеангиоэктазии.



Рисунок 2.6 – Название рисунка

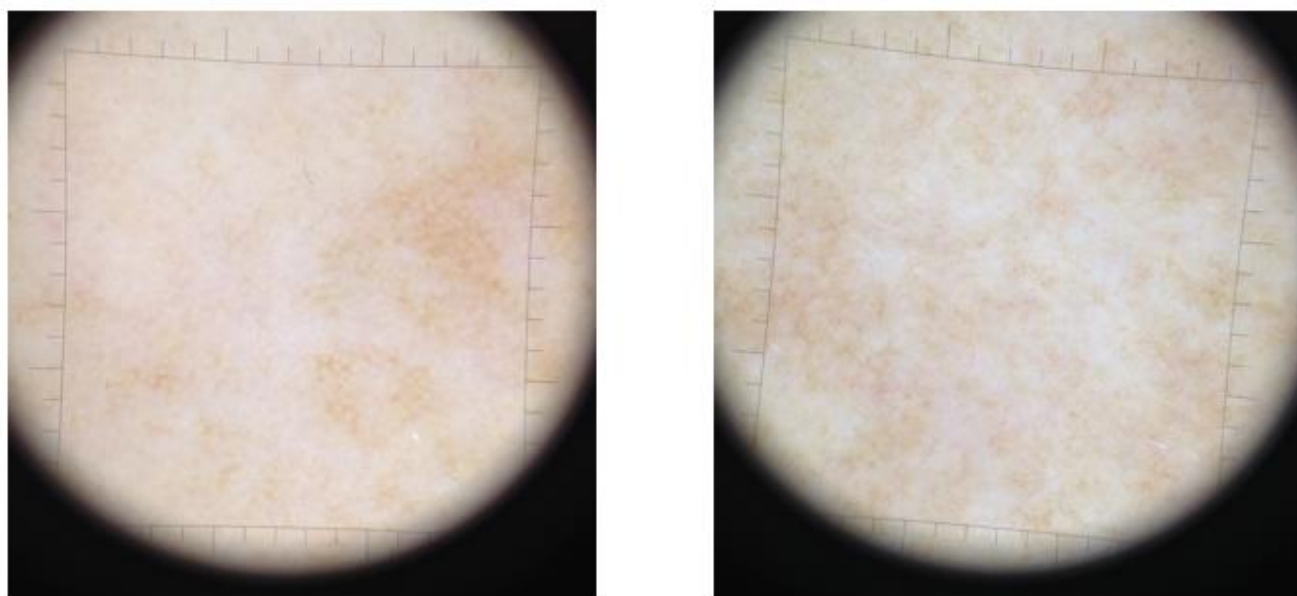


Рисунок 2.7 – Дерматоскоп Handyscope DermLite от компании FotoFinder

В настоящее время наиболее совершенным неинвазивным методом не только качественной, но и количественной оценки степени пигментации является 3Д-визуализация. Среди аппаратов для этой цели можно выделить Antera 3D,

FotoFinder, 3D Life Viz. Аппарат Antera 3D. Техническое описание диагностических устройств:

- Дерматоскоп DermLite Handyscope – устройство для мобильной цифровой дерматоскопии (компания FotoFinder);
- Лампа Вуда ОЛДД-01 (производитель компания NV-LAB, Россия);
- Antera 3D Standart (фирма Miravex, Ирландия).

Принцип работы Antera 3D – сканирование кожи светом разных длин волн и разного направления с последующим выстраиванием трехмерной модели кожи. Во время работы аппарат всего за пару секунд делает тысячи снимков выбранного участка кожи, при этом каждый снимок создается под разным углом и степенью освещения. Для освещения кожи используются LED (светодиоды) с разной длиной волны излучения, что необходимо для выявления меланина и гемоглобина. Специальная компьютерная программа создает на основе серии из множества снимков компьютерную 3D – модель поверхности кожи, которая позволяет оценить степень изменений рельефа. Различное по типу освещение позволяет выявить пигментацию и сосудистые дефекты, в том числе те, которые плохо фиксируются обычной фотосъемкой [21].

Antera 3D Standart представляет собой цифровую фотокамеру, окруженную пластиковым кожухом со встроенными внутри светодиодами. Пластиковый кожух позволяет создать особые условия для съемки участка кожи, которые не зависят от освещения. Светодиоды окружают цифровую фотокамеру и, включаясь попеременно, освещают поверхность кожи под разными углами. В данной системе применяется семь различных длин волн, охватывающих весь видимый спектр. Это позволяет проводить гораздо более точный анализ колориметрических свойств кожи (наличия пигментаций и сосудистых дефектов), которые определяются в основном двумя доминирующими хромофорами: меланином и гемоглобином. Полученные спектральные данные используются для картирования их концентрации и распределения в коже. Главными параметрами для анализа являются средний уровень распределения меланина, отклонение, относительное отклонение [7]. Чем меньше отклонение от среднего, тем равномернее цвет кожи.

На основании данных показателей можно построить графики динамических изменений с целью объективизации. Система FotoFinder является цифровым дерматоскопом для оценки в том числе пигментных нарушений сразу на всей поверхности тела. 3D Life Viz позволяет проводить глубокий анализ кожи, в цифрах определять интенсивность в том числе пигментации и прогнозировать возможный ответ на терапию. Все эти диагностические методы являются инструментальными и включены в клинические рекомендации.

2.4 Описание лабораторных методов исследования

В ходе лабораторного биохимического анализа при анализе крови определяли уровень общего холестерина (Хо), триацилглицеридов (Тг), ЛПВП определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «ChronolabAG» (Швейцария), количество ЛПНП - турбидиметрическим методом, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) - расчетным методом ТГ/5.

Содержание Хо, Тг, ЛПВП определялось ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «ChronolabAG» (Швейцария), фирма название ЛПНП - турбидиметрическим методом, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) - расчетным методом ТГ/5.

В эритроцитах венозной крови участников исследования определяли уровень 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) неэнзиматическим методом в ТХУ-фильтрате (трихлоруксусная кислота) гемолизированных эритроцитов по концентрации неорганического фосфора в пробах и концентрацию лактата и пирувата аппаратными методами (биохимический анализатор VitaLine-200 (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия). Расчет производят по калибровочному графику, полученные результаты выражают в ммоль/л. Концентрацию лактата определяли по реакции окрашивания параоксидифенила с уксусным альдегидом, образующимся из лактата в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди.

Концентрацию 2,3-ДФГ определяли методом, основанном на колориметрическом измерении содержания фосфатов в хлорнокислом экстракте после удаления кислоторастворимых нуклеотидов абсорбцией на активированном угле.

Расчетные формулы:

$$ОХ_{расчет} = C = \frac{5,17 * (E_{пробы} \text{ (или } X_{опыт}))}{E_{калибратора}} \quad (\text{ммоль/л}) \quad (2.1)$$

$$\text{Триглицериды} = Tr = C = \frac{2,29 * E_{пробы}}{E_{кал}} \quad (\text{ммоль/л}) \quad (2.2)$$

$$\text{ЛПВП} = \frac{1,29 * E_{пробы}}{E_{кал}} \quad (\text{ммоль/л}) \quad (2.3)$$

$$\text{ЛПНП} = \text{Холестерин}_{общий} - \text{Холестерин}_{супернатанта} \quad (\text{ммоль/л}) \quad (2.4)$$

$$\text{ЛПОНП} = \frac{\text{Триглицериды}}{2,2} \quad (\text{ммоль/л}) \quad (2.5)$$

$$\text{Лактат}_{расчет} = \text{Лактат}_{опыт} * 0,6 \quad (2.6)$$

$$\text{ПВК}_{расчет} = \text{ПВК}_{график} * 40 * 5 \quad (2.7)$$

$$2,3\text{ДФГ} = \frac{33 * 2,3\text{ДФГ}_{график}}{31} \quad (2.8)$$

2.5 Описание шкал оценки

В работе были использованы следующие шкалы (подробное описание каждой шкалы представлены в приложениях А, Б, В и Г) [30]:

- Индекс MASI. MASI предназначен для оценки площади и тяжести протекания мелазмы, а также потенциального ответа на терапию. Оригинальное название: The Melasma Area and Severity Index (MASI). Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051. Epub 2010 Apr 15 PMID: 20398960;

- Индекс mMASI предназначен для оценки площади и тяжести протекания мелазмы, а также потенциального ответа на терапию. Оригинальное название: The modified Melasma Area and Severity Index (mMASI);
- Шкала GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) которая является общепринятым инструментом субъективной оценки эффективности различных медицинских технологий с позиции врача и пациента;
- Метод «чайной ложки» или «двух пальцев» при использовании солнцезащитных средств.

2.6 Описание методов лечения

Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям, учитывая характер данных патологий и включало топическую терапию (Pigmentbio Дневной крем SPF 50+ утром, Pigmentbio Осветляющий и восстанавливающий ночной крем вечером) для стабилизации меланогенеза и аппаратные методы с целью фрагментации гранул меланина в меланоцитах и меланосомах. Пациенты с мелазмой получали топическую терапию и дополнительно проходили аппаратный метод коррекции гиперпигментации, согласно клиническим рекомендациям. Пигмент меланин способен поглощать свет длиной волн от 250 нм и до 1200 нм. Период термальной релаксации у меланосом составляет около 1 мс, в этом случае при действии на меланин окружающие ткани не повреждаются, что возможно при применении лазера с модуляцией добротности. Таким образом, применялась лазерная технологии импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом, так называемая Q-Switch-технология, которая способствует повышению эффективности и минимизации побочных эффектов. Доказано, что коллимированный луч лазера QSL вызывает минимальное повреждение клеток - меланоцитов, разрушение меланосом и гранул меланина внутри клеток меланоцитов и кератиноцитов, при этом сохраняется клеточная мембрана, ядро клетки остается нетронутым, что позволяет избежать

гибели клеток. Это механизм, называемый «субклеточный селективный фототермолиз» [20, 75, 97]. Длинные дендритные отростки гиперактивных меланоцитов обрезаются (дендрэктомия), и происходит функциональное подавление меланоцитов, что приводит к уменьшению количества меланосом. Используя большой размер пятна и большую длину волны, можно увеличить глубину проникновения даже при меньшей плотности потока. Данная техническая особенность способствует воздействию на более глубокие слои пораженных участков кожи при гиперпигментации и на меланофаги в дерме. Луч цилиндра распределяет плотность энергии по всему пятну и таким образом избежать горячей точки, как в лазерах с гауссовым лучом. Технология лазерного тонирования предполагает применение низкой плотности потока энергии и многопроходную обработку, в отличие от однократной с высокой плотностью потока энергии селективного фототермолиза. Используя многократные проходы, меланосомы медленно нагреваются и разрушаются, но клеточная мембрана и ядро клетки остаются нетронутыми, что позволяет избежать гибели клетки и профилактировать рецидивы.

В данном клиническом исследовании применялось лазерное воздействие аппаратом Fotona StarWalker MaQX с длиной с фотоакустическим селективным механизмом действия без абляции, который является «золотым стандартом» лечения пигментных дисхромий [8, 20, 68]. А именно, начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в две недели воздействуют импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм лазера терапевтического STARWALKER, вариант исполнения M031-3A/2 MaQX, производства фирмы “Fotona”, (Словения), с манипулой R28, диаметром пятна 8 мм, длительностью импульса 5 нс и временем воздействия на каждый пораженный участок 1 минута для каждого режима работы лазера по схеме:

1. Первая процедура: воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с плотностью потока энергии (ППЭ) 1,4 Дж/см²;

2. Вторая процедура: сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см²;

3. Третья и четвертая процедуры: сначала в режиме MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², далее - в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см², затем - в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см²;

4. Пятая и шестая процедуры: сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем - в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см²;

5. Потом в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см² и далее воздействие выполняют в режиме работы MaQX10 с ППЭ 14 Дж/см².

Курс лечения составляет 12 недель.

По итогам работы был получен патент «Способ лечения приобретенных гиперпигментаций кожи» №2796310 от 22 мая 2023 года (номер приоритетной заявки №2023103298 от 13 февраля 2023 года). На Рисунке 2.8 представлено изображение патента.



Рисунок 2.8 – Патент на способ лечения приобретенных гиперпигментаций кожи

У пациентов с ПВГ применялась топическая терапия в том же объеме, что и при идиопатической форме, при этом аппаратное лечение отличалось. Для реализации поставленной цели применялся терапевтический лазер “Fotona Dynamis”, (Словения). А именно, начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в три недели воздействовали импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм в микросекундном диапазоне в режиме FRAC3 манипулой R33, с диаметром пятна 4 мм – плотностью потока энергии 20 Дж/см², время воздействия 1 мин на каждый пораженный участок, переходя последовательно на пятно 9 мм – с плотностью потока энергии - 10 Дж/см², также в течение 1 мин на каждый пораженный участок. Курс лечения составляет 12 недель, включал 4 процедуры, которые по режиму работы не отличались одна от другой [20].

До начала терапии всем пациентам определялась степень тяжести мелазмы на основании расчёта индексов MASI (Melasma Area and Severity Index) и mMasi (Modified Melasma Area and Severity Index). А также шкала GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) — шкала общего эстетического улучшения, которая используется для оценки изменений после эстетической процедуры по сравнению с исходным состоянием. Оценка эффективности терапии проводилась с учётом динамики индекса MASI до лечения и через 12 недель терапии. Сравнение показателей осуществляли до лечения и спустя 3 мес.

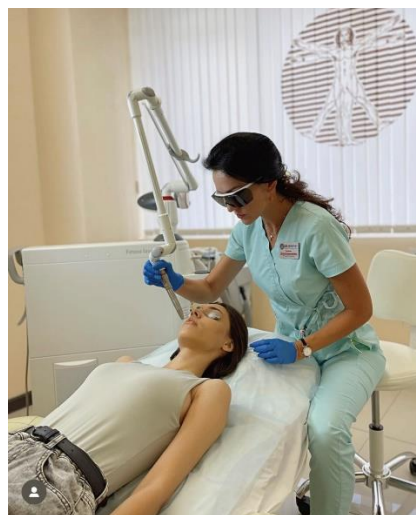


Рисунок 2.9 – Пример проведения процедуры лечения

2.7 Описание применяемых статистических методов анализа

Формирование базы данных больных проводилось при помощи электронных таблиц MS Excel версии 19.0 (производитель Microsoft, США). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistic версии 26.0 (Производитель США). Всё написание работы, формирование базы данных и статистический анализ данных проводились на персональном компьютере [26].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (для выборок, в которых число исследуемых менее 50 женщин) и с помощью критерия Колмагорова-Смирнова (для выборок, в которых число испытуемых более 50 женщин). При уровне значимости $p > 0,05$ считалось, что выборки подчиняются нормальному закону распределения, в обратном случае, что выборки не подчиняются этому закону [26].

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде $M \pm SD$. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25% и 75%, $[Q1; Q3]$) [6]. Также были проведены описания минимальных и максимальных значений каждой выборки.

Сравнение количественных показателей в группах попарно для независимых выборок проводилось при помощи параметрического критерия t-Стьюдента (для выборок, которые подчиняются НЗР) и непараметрического критерия Манна-Уитни (для выборок, которые не подчиняются НЗР). Для зависимых выборок (до и после лечения) в случае подчинения НЗР применялся t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а в случаях, когда выборки не подчинялись НЗР, то применялся критерий Вилкоксона.

При множественном сравнительном анализе количественных показателей (3 и более групп) применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения), после

проводили апостериорный попарный сравнительный анализ с поправкой на правдоподобие (в основном поправку Бонферрони). Если выборки подчинялись нормальному закону распределения, то для множественного анализа применялся метод ANOVA.

Для описания параметрических (категориальных) данных применялись абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частота встречаемости, %).

Сравнительный анализ категориальных данных проводился при помощи точного критерия Фишера и/или хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

При сравнении зависимых выборок (до/после) для категориальных данных сравнительный анализ проводился при помощи критерия Мак-Немара.

Во всех случаях, когда было $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми, в противном случае различия были статистически не значимы.

Также в работе применялся корреляционный анализ для выявления связей между количественными параметрами. Характер связи определялся по уровню коэффициента r согласно шкале Чеддока: от 0 до 0,3 – очень слабая связь, от 0,3 до 0,5 – слабая связь, от 0,5 до 0,7 – средняя связь, от 0,7 до 0,9 – сильная (высокая), от 0,9 до 1,0 – очень сильная (очень высокая). Если r больше нуля, то связь прямо пропорциональная (с увеличением одного параметра увеличивается и зависимый параметр), если r меньше нуля, то связь обратно пропорциональная (с увеличением параметра зависимый параметр уменьшается). Связь считается статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приобретенные гиперпигментации кожи (ПГК) патогенетически связаны с повышенной активностью меланоцитов. Однако до конца вопрос молекулярных механизмов возникновения не раскрыт. Нами были рассмотрены идиопатическая и вторичная форма ПГК.

До начала терапии всем пациентам определялась степень тяжести мелазмы на основании расчёта индексов MASI (Melasma Area and Severity Index) и MSS (Melasma Severity Scale). Оценка эффективности терапии проводилась с учётом динамики индекса MASI до лечения и через 12 недель терапии. Сравнение показателей осуществляли до лечения и спустя 3 месяца.

Лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям, учитывая характер данных патологий и включало топическую терапию (Pigmentbio Дневной крем SPF 50+ -утром, Pigmentbio Осветляющий и восстанавливающий ночной крем –вечером) для стабилизации меланогенеза и аппаратные методы с целью фрагментации гранул меланина в меланоцитах и меланосомах. Из активных компонентов в составе топических средств содержались андрографолид, лизин азелат, глабридин. Данная комбинация компонентов ингибирует процесс меланогенеза, снижает воспаление, ускоряет обновление клеток эпидермиса.

Пациенты с мелазмой получали топическую терапию и дополнительно проходили аппаратный метод коррекции гиперпигментации, согласно клиническим рекомендациям. Пигмент меланин способен поглощать свет длиной волн от 250 нм и до 1200 нм [68, 100]. Период термальной релаксации у меланосом составляет около 1 мс, в этом случае при действии на меланин окружающие ткани не повреждаются [8, 20, 100], что возможно при применении лазера с модуляцией добротности. Таким образом, применялась лазерная технологии импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом, так называемая Q-Switch-технология, которая способствует повышению эффективности и минимизации побочных эффектов. Доказано, что коллимированный луч лазера QSL вызывает минимальное повреждение клеток -

меланоцитов, разрушение меланосом и гранул меланина внутри клеток меланоцитов и кератиноцитов, при этом сохраняется клеточная мембрана, ядро клетки остается нетронутым, что позволяет избежать гибели клеток. Это механизм, называемый «субклеточный селективный фототермолиз» [20, 97]. Длинные дендритные отростки гиперактивных меланоцитов обрезаются (дендрэктомия), и происходит функциональное подавление меланоцитов, что приводит к уменьшению количества меланосом [11]. Используя большой размер пятна и большую длину волны, можно увеличить глубину проникновения даже при меньшей плотности потока. Данная техническая особенность способствует воздействию на более глубокие слои пораженных участков кожи при гиперпигментации и на меланофаги в дерме. Луч цилиндра распределяет плотность энергии по всему пятну и таким образом избежать горячей точки, как в лазерах с гауссовым лучом. Технология лазерного тонирования предполагает применение низкой плотности потока энергии и многопроходную обработку, в отличие от однократной с высокой плотностью потока энергии селективного фототермолиза. Используя многократные проходы, меланосомы медленно нагреваются и разрушаются, но клеточная мембрана и ядро клетки остаются нетронутыми, что позволяет избежать гибели клетки и профилактировать рецидивы.

В данном клиническом исследовании для лечения пациентов с мелазмой применялось лазерное воздействие аппаратом Fotona StarWalker MaQX с длиной с фотоакустическим селективным механизмом действия без абляции, который является «золотым стандартом» лечения пигментных дисхромий. А именно, начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в две недели воздействуют импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм лазера терапевтического STARWALKER, вариант исполнения M031-3A/2 MaQX, производства фирмы “Fotona”, (Словения), с манипулой R28, диаметром пятна 8 мм, длительностью импульса 5 нс и временем воздействия на каждый пораженный участок 1 мин для каждого режима работы лазера по схеме: первая процедура - воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с плотностью потока

энергии (ППЭ) 1,4 Дж/см². Вторая процедура - сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см². Третья и четвертая процедуры - сначала в режиме MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², далее - в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см², затем - в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см². Пятая и шестая процедуры - сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем - в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см²; потом - в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см² и далее воздействие выполняют в режиме работы MaQX10 с ППЭ 14 Дж/см². Курс лечения составляет 12 недель [20].

У пациентов с ПВГ применялась топическая терапия в том же объеме, что и при идиопатической форме, при этом аппаратное лечение отличалось. Для реализации поставленной цели применялся терапевтический лазер SP Dynamis, вариант исполнения M021-4AF/3, производства фирмы “Fotona” (Словения). А именно, начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в три недели воздействовали импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм в микросекундном диапазоне в режиме FRAC3 манипулой R33, с диаметром пятна 4 мм – плотностью потока энергии 20 Дж/см², время воздействия 1 мин на каждый пораженный участок, переходя последовательно на пятно 9 мм – с плотностью потока энергии - 10 Дж/см², также в течение 1 мин на каждый пораженный участок. Курс лечения составляет 12 недель, включал 4 процедуры, которые по режиму работы не отличались одна от другой.

Проанализированы клинические особенности при критериальным шкалам у пациентов с мелазмой и ПВГ до и после терапии получены следующие результаты.

Таблица 3.1 – Анализ GAIS в зависимости от группы

Показатель	Категории	GAIS				p
		M±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	n	
Группа	Мелазма	2±1	2 [2; 3]	2-3	31	0,823
	ПВГ	2±1	2 [2; 3]	2-3	29	

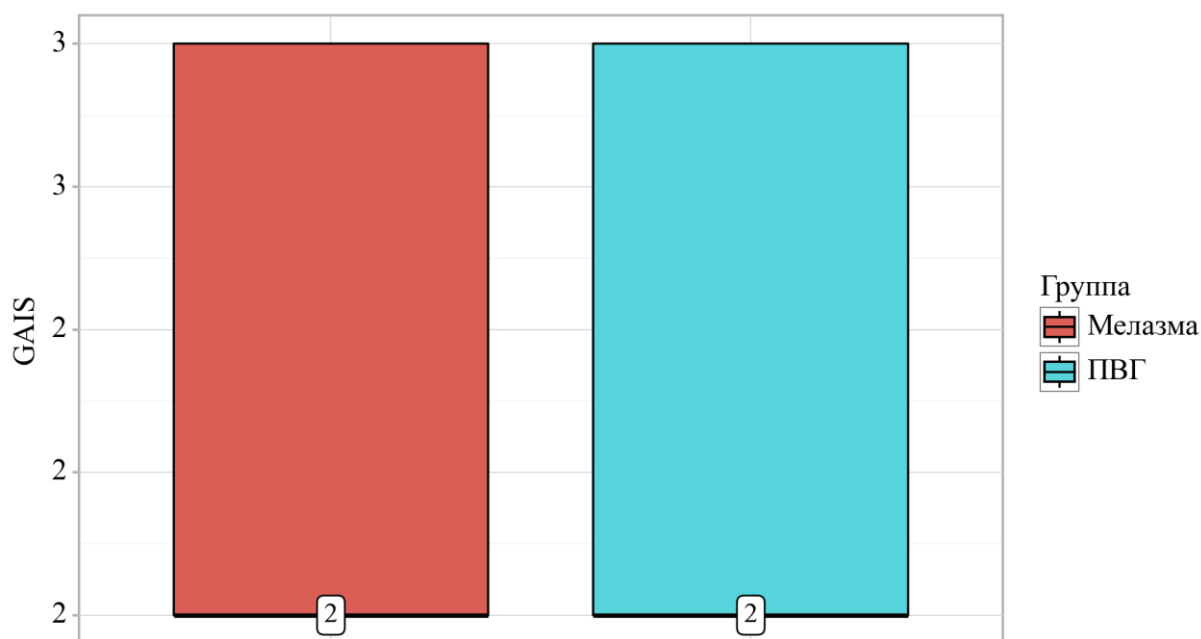


Рисунок 3.1 – Анализ GAIS в зависимости от группы

Таблица 3.2 – Анализ динамики MASI в зависимости от группы [6]

Группа	Этапы наблюдения						p
	Шкала MASI до лечения			Шкала MASI после лечения			
	M±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min- Max	M±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min- Max	
Мелазма (n=31)	17,6±10,1	14,1 [13,5;15,3]	5,2- 37,2	5,4±2,7	5,4 [2,7; 6,6]	1,8- 9,6	<0,001*
ПВГ (n=29)	14,2±6,9	13,8 [12,0; 14,4]	7,2- 37,2	3,4±1,8	2,7 [1,8; 4,8]	1,8- 6,6	<0,001*
p	0,068			0,002*			—
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).							

В процессе анализа показателя на этапе шкала MASI до лечения не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,068$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В соответствии с представленной таблицей на этапе шкала MASI после лечения были выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

В процессе анализа в группе мелазмы нами были выявлены статистически значимые изменения ($p<0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В

ходе анализа в группе ПВГ были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) [25].

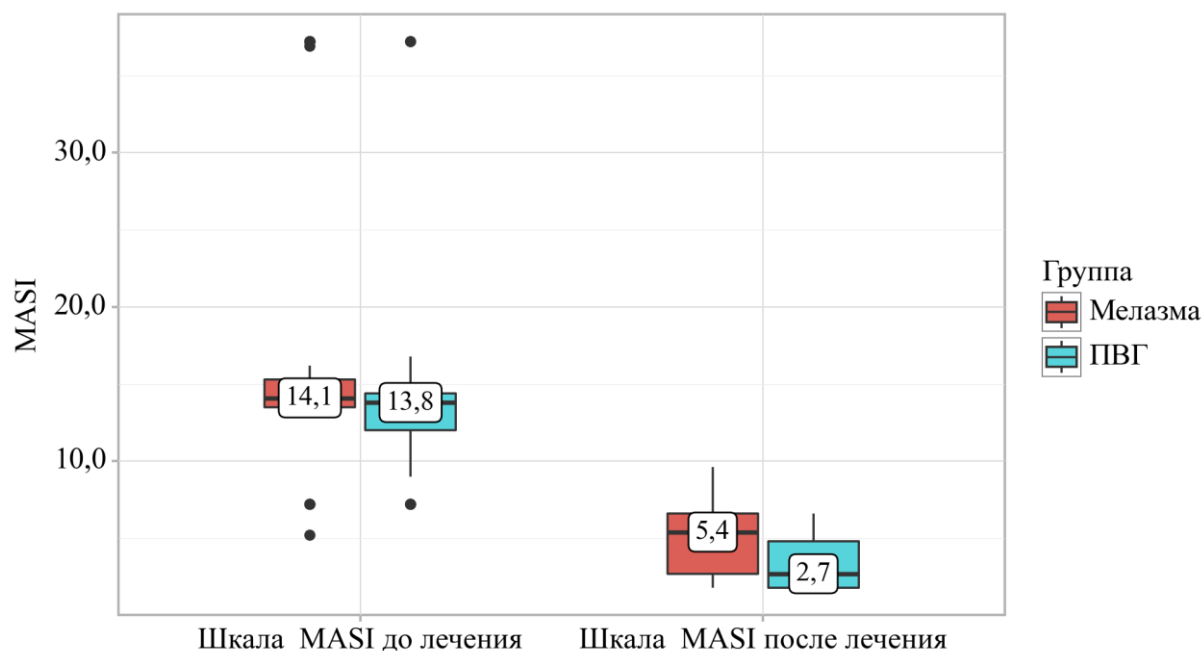


Рисунок 3.2 – Анализ динамики MASI в зависимости от группы

Таблица 3.3 – Анализ динамики mMASI в зависимости от группы [26]

Группа	Этапы наблюдения						р
	Шкала mMASI до лечения			Шкала mMASI после лечения			
	M±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min- Max	M±SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min- Max	
Мелазма	9,5±3,0	7,6 [7,3; 12,0]	6- 15,6	2,9±0,8	3,3 [2,7; 3,6]	1,2- 3,9	<0,001*
ПВГ	7,5±2,6	7 [6,0; 8,7]	3,4- 13,2	2,1±1,1	1,3 [1,2; 2,7]	1- 4,6	<0,001*
р	0,007*			0,002*			—
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).							

При сравнении показателя на этапе шкала mMASI до лечения были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Исходя из полученных данных на этапе шкала mMASI после лечения нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) [12, 25].

Анализ показал, что в группе мелазмы были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В процессе анализа в группе ПВГ были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) [25].

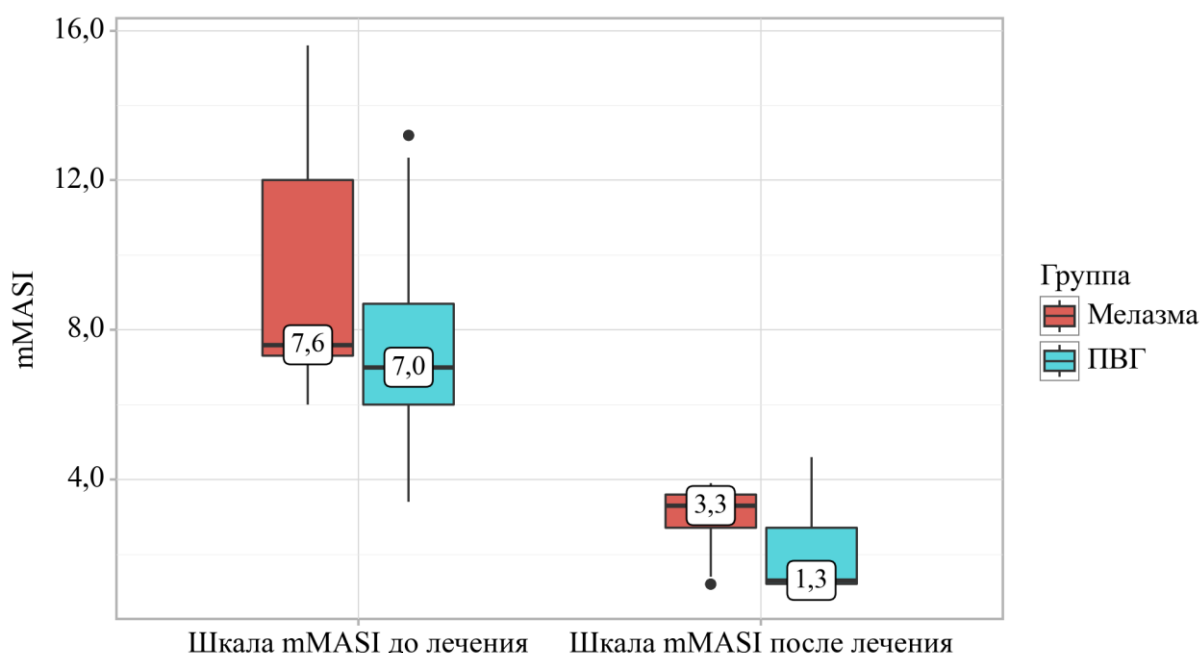


Рисунок 3.3 – Анализ динамики mMASI в зависимости от группы

Были изучены и проанализированы корреляционные связи между тяжестью течения (по различным шкалам), наступлением ремиссии и метаболическим изменениям по отдельным показателям у пациентов основной группы в целом, а также отдельно при идиопатической (мелазме) и вторичной (ПВГ) формах приобретенной гиперпигментации кожи.

Таблица 3.4 – MASI (основная группа) до лечения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
MASI до – Хо до	0,333	Умеренная	0,009*
MASI до – Тг до	0,011	Нет связи	0,932
MASI до – ЛПВП до	-0,121	Слабая	0,356
MASI до – ЛПНП до	0,227	Слабая	0,081
MASI до – ЛПОНП до	-0,013	Нет связи	0,921
MASI до – Коллаген до	0,002	Нет связи	0,995
MASI до – MMP-1 до	0,020	Нет связи	0,943
MASI до – R-IL-6 до	-0,137	Слабая	0,627
MASI до – IL-6 до	0,068	Нет связи	0,809
MASI до – NOS-3 до	-0,316	Умеренная	0,251
MASI до – HOI-1 до	-0,038	Нет связи	0,893
MASI до – SH до	0,282	Слабая	0,309
MASI до – MMP-3 до	0,164	Слабая	0,313
MASI до – γ (IP-10) до	-0,107	Слабая	0,509
MASI до – YKL-40 до	0,108	Слабая	0,507
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи Хо до и MASI до была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость хо до от MASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{Хо до}} = 0,127 \times X_{\text{MASI до}} + 5,12$$

При увеличении MASI до на 1 следует ожидать увеличение Хо до на 0,127.

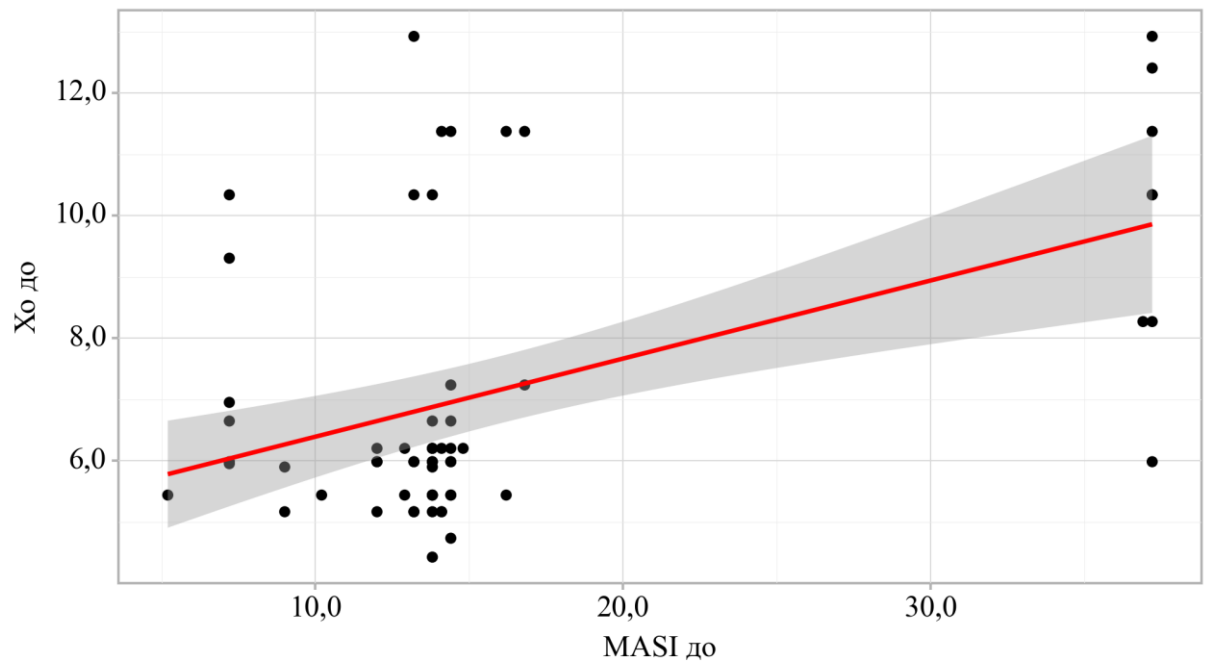


Рисунок 3.4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Хо до от MASI до

Таблица 3.5 – MASI (основная группа) после лечения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
MASI после – Хо после	0,294	Слабая	0,023*
MASI после – Tr после	0,136	Слабая	0,300
MASI после – ЛПВП после	0,026	Нет связи	0,846
MASI после – ЛПНП после	0,158	Слабая	0,227
MASI после – ЛПОНП после	0,307	Умеренная	0,017*
MASI после – Коллаген после	-0,037	Нет связи	0,920
MASI после – MMP-1 после	-0,297	Слабая	0,404
MASI после – R-IL-6 после	-0,124	Слабая	0,733
MASI после – IL-6 после	-0,016	Нет связи	0,965
MASI после – NOS-3 после	-0,252	Слабая	0,483

Продолжение Таблицы 3.5

1	2	3	4
MASI после – HOI-1 после	0,341	Умеренная	0,336
MASI после – SH после	-0,198	Слабая	0,584
MASI после – MMP-3 после	-0,111	Слабая	0,496
MASI после – γ (IP-10) после	-0,123	Слабая	0,451
MASI после – YKL-40 после	-0,080	Нет связи	0,625
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи ЛПОНП после и MASI после была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость ЛПОНП после от MASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{ЛПОНП после}} = 0,029 \times X_{\text{MASI после}} + 0,311$$

При увеличении MASI после на 1 следует ожидать увеличение ЛПОНП после на 0,029.

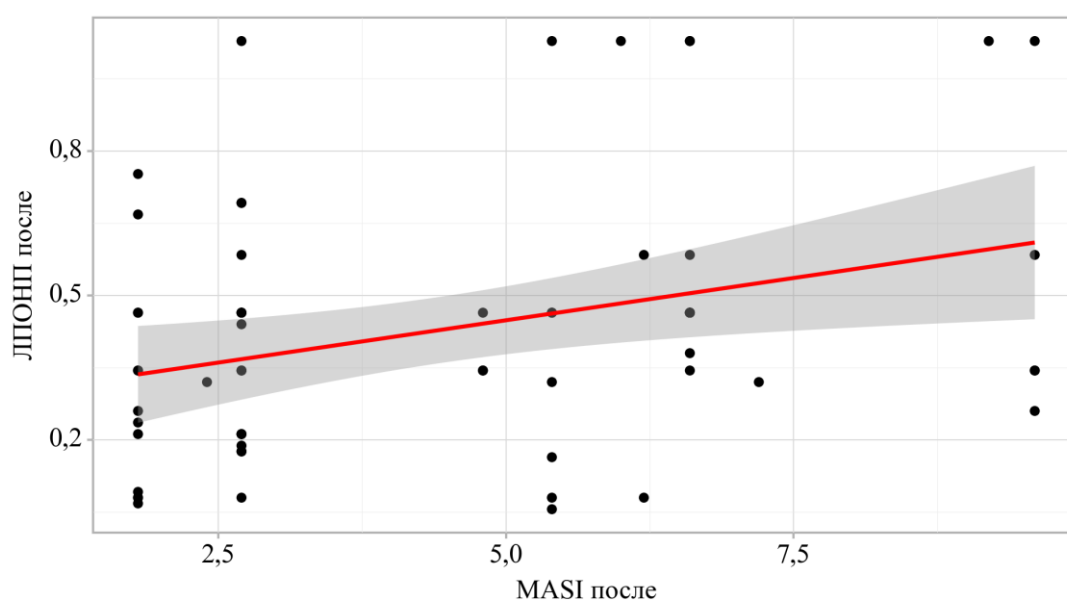


Рисунок 3.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ЛПОНП после от MASI после

Таблица 3.6 – mMASI (основная группа) до лечения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
mMASI до – MASI до	0,488	Умеренная	<0,001*
mMASI до – mMASI после	0,675	Заметная	<0,001*
mMASI до – Хо до	0,377	Умеренная	0,003*
mMASI до – Тг до	0,010	Нет связи	0,938
mMASI до – ЛПВП до	0,006	Нет связи	0,964
mMASI до – ЛПНП до	0,300	Слабая	0,020*
mMASI до – ЛПОНП до	-0,147	Слабая	0,263
mMASI до – Коллаген до	0,128	Слабая	0,650
mMASI до – MMP-1 до	-0,107	Слабая	0,703
mMASI до – R-IL-6 до	0,593	Заметная	0,020*
mMASI до – IL-6 до	0,260	Слабая	0,349
mMASI до – NOS-3 до	-0,319	Умеренная	0,246
mMASI до – HOI-1 до	-0,495	Умеренная	0,061
mMASI до – SH до	0,011	Нет связи	0,970
mMASI до – MMP-3 до	-0,183	Слабая	0,258
mMASI до – γ(IP-10) до	-0,150	Слабая	0,356
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи MASI до и mMASI до была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость MASI до от mMASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{MASI до}} = 1,704 \times X_{\text{mMASI до}} + 1,427$$

При увеличении mMASI до на 1 следует ожидать увеличение MASI до на 1,704.

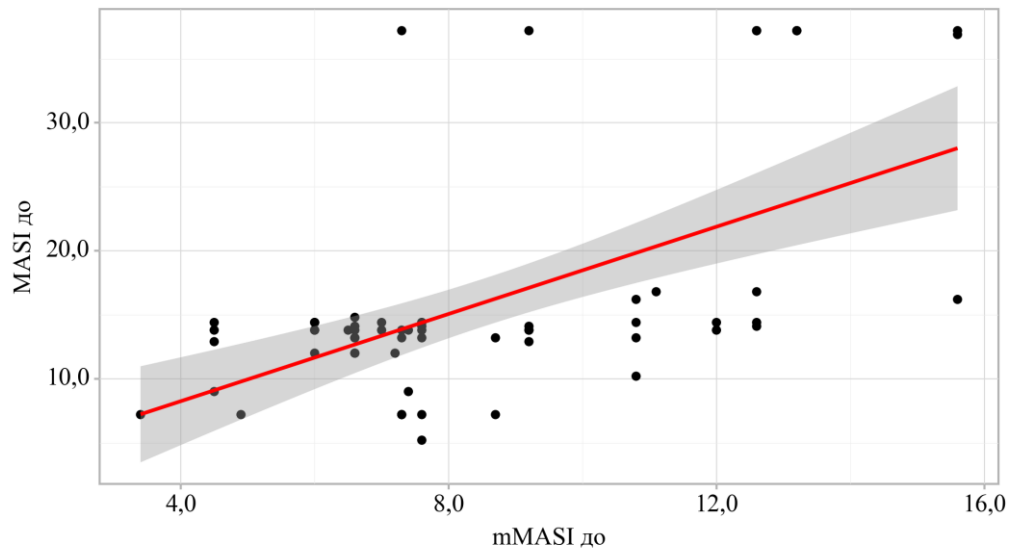


Рисунок 3.6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость MASI до от mMASI до

Наблюдаемая зависимость mMASI после от mMASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{mMASI после}} = 0,233 \times X_{\text{mMASI до}} + 0,523$$

При увеличении mMASI до на 1 следует ожидать увеличение mMASI после на 0,233.

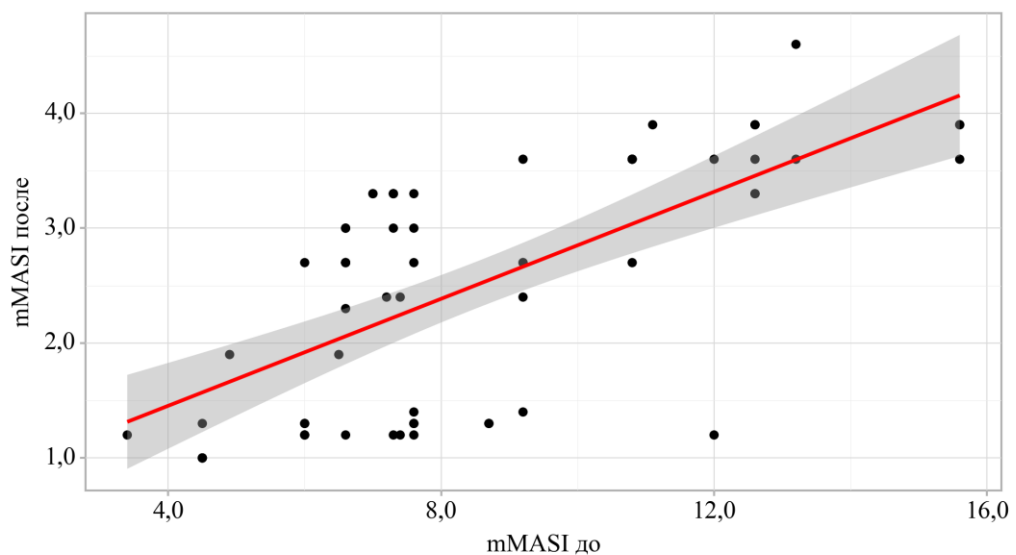


Рисунок 3.7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость mMASI после от mMASI до

При оценке связи $X_{\text{о до}}$ и $m\text{MASI до}$ была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость $X_{\text{о до}}$ от $m\text{MASI до}$ описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{X_{\text{о до}}} = 0,368 \times X_{m\text{MASI до}} + 4,015$$

При увеличении $m\text{MASI до}$ на 1 следует ожидать увеличение $X_{\text{о до}}$ на 0,368.

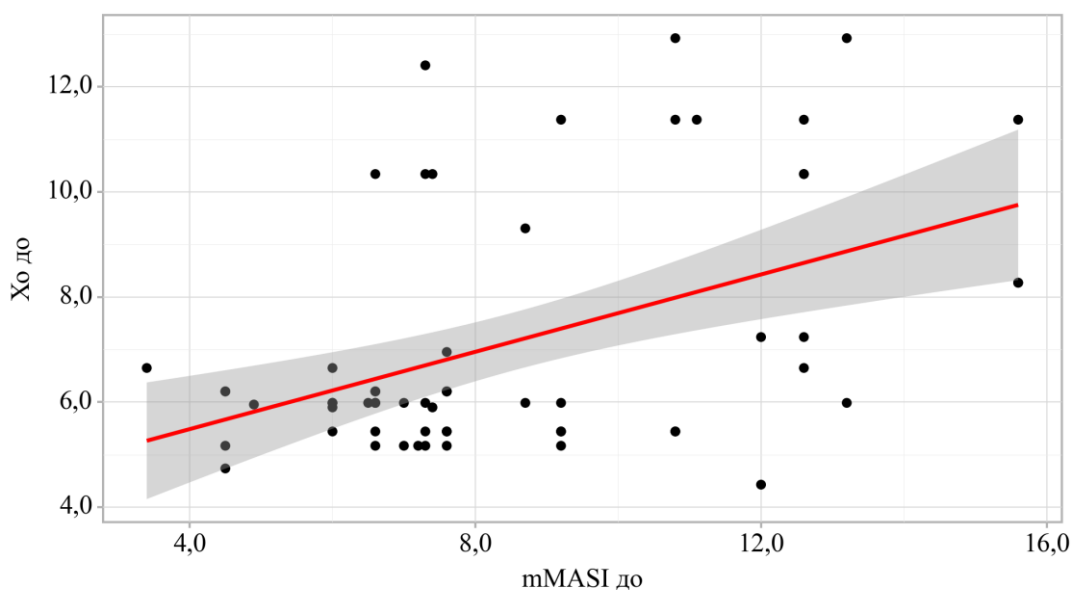


Рисунок 3.8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость $X_{\text{о до}}$ от $m\text{MASI до}$

При оценке связи ЛПНП до и $m\text{MASI до}$ была установлена слабой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость ЛПНП до от $m\text{MASI до}$ описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{ЛПНП до}} = 0,317 \times X_{m\text{MASI до}} + 0,579$$

При увеличении $m\text{MASI до}$ на 1 следует ожидать увеличение ЛПНП до на 0,317.

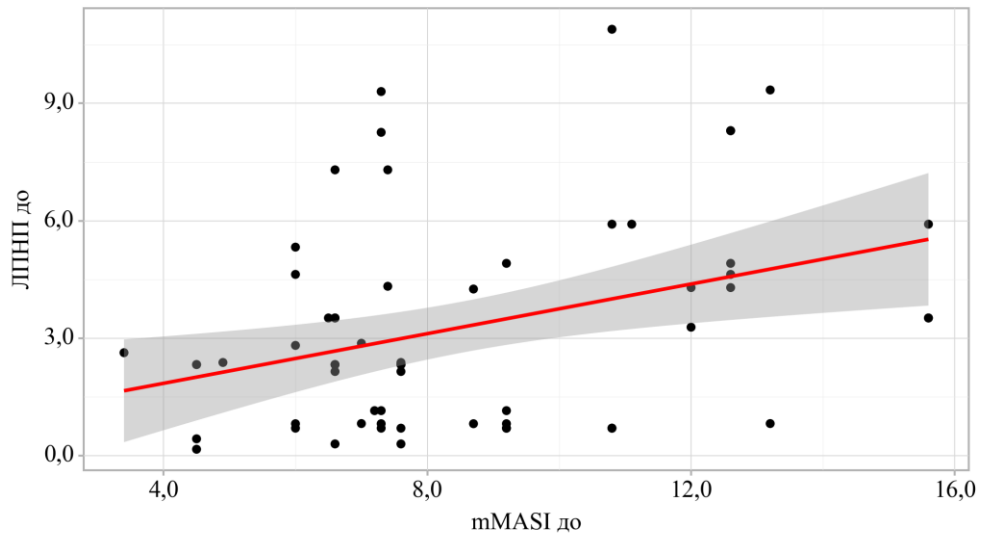


Рисунок 3.9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ЛПНП до от mMASI до

При оценке связи R-IL-6 до и mMASI до была установлена заметной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость R-IL-6 до от mMASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{R-IL-6 до}} = 0,409 \times X_{\text{mMASI до}} + 4,993$$

При увеличении mMASI до на 1 следует ожидать увеличение R-IL-6 до на 0,409.

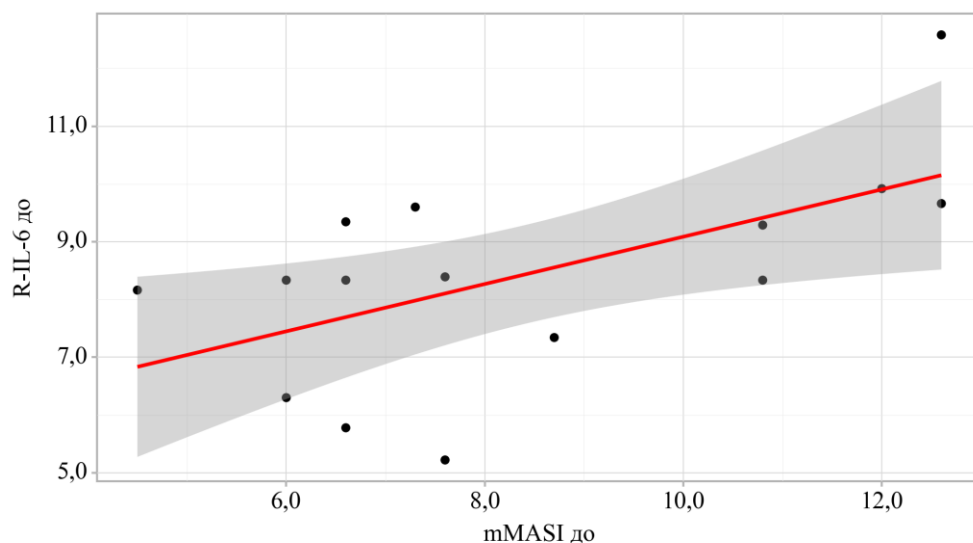


Рисунок 3.10 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость R-IL-6 до от mMASI до

Таблица 3.7 – mMASI (основная группа) после лечения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
mMASI после – Хо после	0,268	Слабая	0,038*
mMASI после – Тг после	-0,134	Слабая	0,306
mMASI после – ЛПВП после	0,203	Слабая	0,119
mMASI после – ЛПНП после	-0,131	Слабая	0,319
mMASI после – ЛПОНП после	0,353	Умеренная	0,006*
mMASI после – Коллаген после	0,276	Слабая	0,440
mMASI после – MMP-1 после	-0,210	Слабая	0,561
mMASI после – R-IL-6 после	0,081	Нет связи	0,824
mMASI после – IL-6 после	0,510	Заметная	0,132
mMASI после – NOS-3 после	0,080	Нет связи	0,826
mMASI после – HOI-1 после	0,241	Слабая	0,503
mMASI после – SH после	-0,018	Нет связи	0,960
mMASI после – MMP-3 после	-0,033	Нет связи	0,839
mMASI после – γ(IP-10) после	-0,405	Умеренная	0,009*
mMASI после – YKL-40 после	-0,030	Нет связи	0,853
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи Хо после и mMASI после была установлена слабой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость Хо после от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{Хо после}} = 0,222 \times X_{\text{mMASI после}} + 3,936$$

При увеличении mMASI после на 1 следует ожидать увеличение Хо после на 0,222.

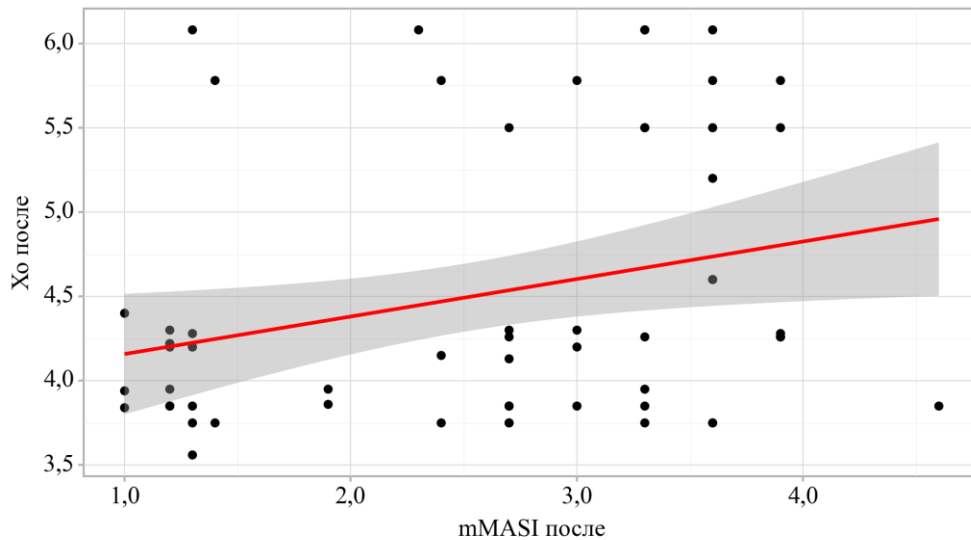


Рисунок 3.11 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость хо посла от mMASI после

Наблюдаемая зависимость ЛПОНП посла от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{ЛПОНП после}} = 0,063 \times X_{\text{mMASI после}} + 0,281$$

При увеличении mMASI после на 1 следует ожидать увеличение ЛПОНП после на 0,063.

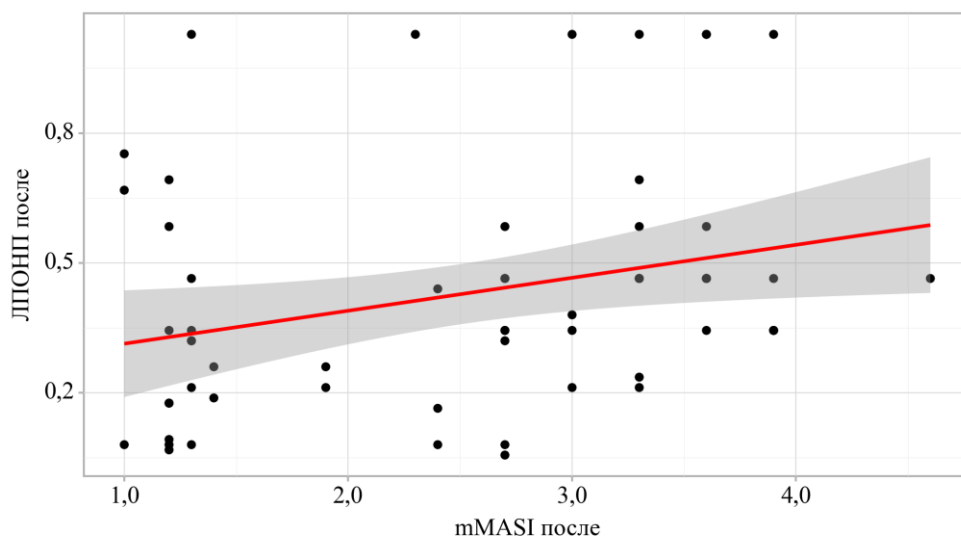


Рисунок 3.12 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ЛПОНП после от mMASI после

Наблюдаемая зависимость $\gamma(\text{IP-10})$ после от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\gamma(\text{IP-10}) \text{ после}} = -3,375 \times X_{\text{mMASI после}} + 20,572$$

При увеличении mMASI после на 1 следует ожидать уменьшение $\gamma(\text{IP-10})$ после на 3,375.

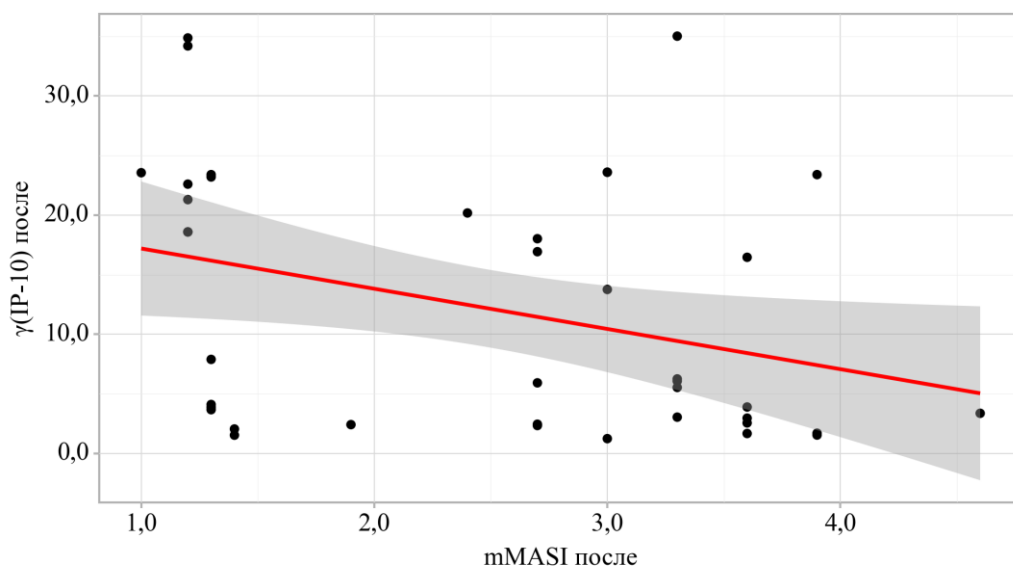


Рисунок 3.13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость $\gamma(\text{IP-10})$ после от mMASI после

Таблица 3.8 – Шкала GAIS (основная группа) корреляционные связи

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
GAIS – MASI до	-0,211	Слабая	0,105
GAIS – MASI после	-0,257	Слабая	0,047*
GAIS – mMASI до	-0,205	Слабая	0,117
GAIS – mMASI после	-0,185	Слабая	0,158
GAIS – Хо до	0,047	Нет связи	0,722
GAIS – Хо после	0,078	Нет связи	0,554

Продолжение Таблицы 3.8

1	2	3	4
GAIS – Tr до	-0,258	Слабая	0,046*
GAIS – Tr после	-0,041	Нет связи	0,755
GAIS – ЛПВП до	0,018	Нет связи	0,894
GAIS – ЛПВП после	0,155	Слабая	0,238
GAIS – ЛПНП до	0,014	Нет связи	0,918
GAIS – ЛПНП после	-0,008	Нет связи	0,953
GAIS – ЛПОНП до	-0,208	Слабая	0,112
GAIS – ЛПОНП после	-0,035	Нет связи	0,789
GAIS – Коллаген до	-0,328	Умеренная	0,233
GAIS – Коллаген после	-0,035	Нет связи	0,924
GAIS – MMP-1 до	0,133	Слабая	0,638
GAIS – MMP-1 после	-0,244	Слабая	0,496
GAIS – R-IL-6 до	0,230	Слабая	0,410
GAIS – R-IL-6 после	0,664	Заметная	0,036*
GAIS – IL-6 до	0,019	Нет связи	0,945
GAIS – IL-6 после	-0,108	Слабая	0,766
GAIS – NOS-3 до	-0,277	Слабая	0,318
GAIS – NOS-3 после	0,258	Слабая	0,471
GAIS – HOI-1 до	-0,065	Нет связи	0,817
GAIS – HOI-1 после	-0,313	Умеренная	0,378
GAIS – SH до	-0,262	Слабая	0,346
GAIS – SH после	-0,174	Слабая	0,631
GAIS – MMP-3 до	-0,122	Слабая	0,455
GAIS – MMP-3 после	-0,208	Слабая	0,198
GAIS – γ (IP-10) до	0,036	Нет связи	0,827
GAIS – γ (IP-10) после	0,177	Слабая	0,275
GAIS – YKL-40 до	0,097	Нет связи	0,550
GAIS – YKL-40 после	0,124	Слабая	0,447
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

Наблюдаемая зависимость MASI после от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{MASI после}} = -1,453 \times X_{\text{GAIS}} + 7,971$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение MASI после на 1,453.

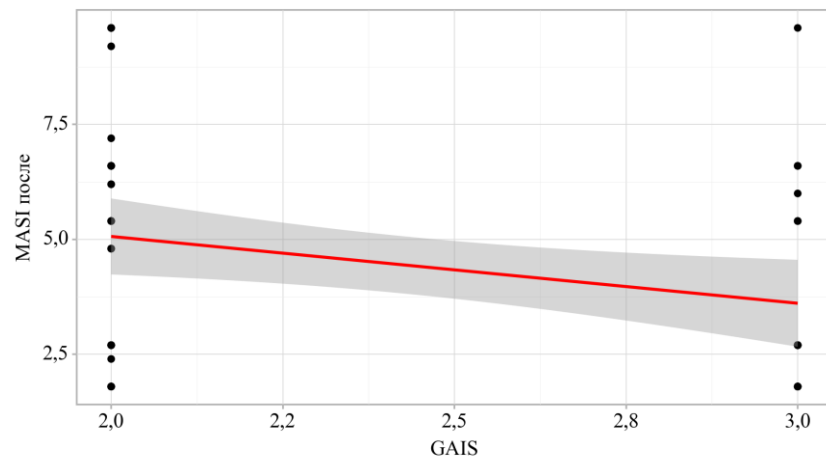


Рисунок 3.14 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость MASI после от GAIS

Наблюдаемая зависимость Tr до от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{Tr до}} = -0,773 \times X_{\text{GAIS}} + 3,966$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение tr до на 0,773.

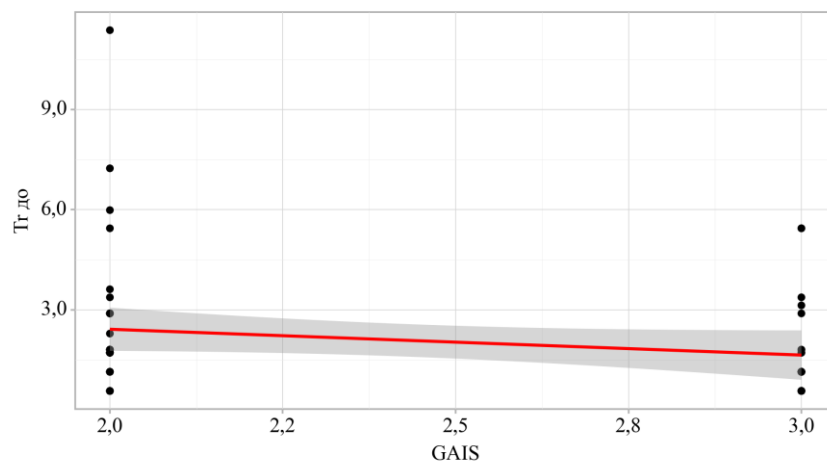


Рисунок 3.15 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Tr до от GAIS

Таблица 3.9 – Корреляционные связи MASI До у пациенток с мелазмой

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
MASI до – Хо до	0,389	Умеренная	0,031*
MASI до – Tr до	0,048	Нет связи	0,799
MASI до – ЛПВП до	-0,147	Слабая	0,431
MASI до – ЛПНП до	0,252	Слабая	0,172
MASI до – ЛПОНП до	0,002	Нет связи	0,993
MASI до – Коллаген до	0,439	Умеренная	0,204
MASI до – MMP-1 до	-0,109	Слабая	0,764
MASI до – R-IL-6 до	-0,144	Слабая	0,691
MASI до – IL-6 до	0,305	Умеренная	0,392
MASI до – HOI-1 до	-0,217	Слабая	0,547
MASI до – SH до	0,465	Умеренная	0,176
MASI до – MMP-3 до	0,433	Умеренная	0,064
MASI до – γ(IP-10) до	0,131	Слабая	0,593
MASI до – YKL-40 до	0,176	Слабая	0,471
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи Хо до и MASI до была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость Хо до от MASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{Хо до}} = 0,121 \times X_{\text{MASI до}} + 5,548$$

При увеличении MASI до на 1 следует ожидать увеличение хо до на 0,121.

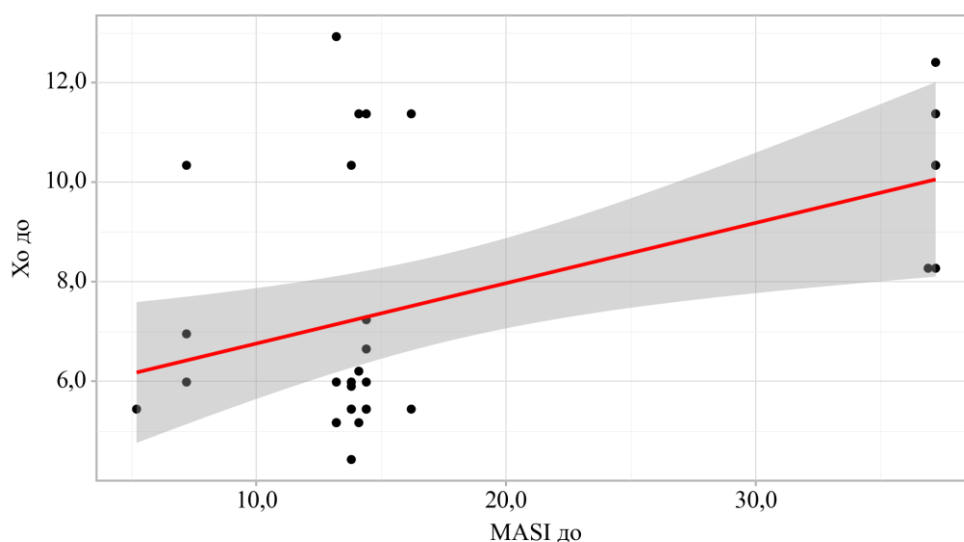


Рисунок 3.16 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Хо до от MASI до лечения

Таблица 3.10 – Корреляционные связи MASI после лечения у пациенток с мелаэмией

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
MASI после – Хо после	0,246	Слабая	0,181
MASI после – Tr после	0,106	Слабая	0,572
MASI после – ЛПВП после	-0,092	Нет связи	0,621
MASI после – ЛПНП после	0,303	Умеренная	0,097
MASI после – ЛПОНП после	0,285	Слабая	0,120
MASI после – Коллаген после	-0,301	Умеренная	0,699
MASI после – MMP-1 после	0,126	Слабая	0,874
MASI после – R-IL-6 после	-0,067	Нет связи	0,933
MASI после – IL-6 после	-0,670	Заметная	0,330
MASI после – NOS-3 после	-0,949	Весьма высокая	0,051
MASI после – NOI-1 после	0,464	Умеренная	0,536

Продолжение Таблицы 3.10

1	2	3	4
MASI после – SH после	-0,982	Весьма высокая	0,018*
MASI после – MMP-3 после	-0,243	Слабая	0,317
MASI после – γ (IP-10) после	-0,185	Слабая	0,449
MASI после – YKL-40 после	-0,194	Слабая	0,427
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи SH после и MASI после была установлена весьма высокой тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость SH после от MASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{SH после}} = -0,011 \times X_{\text{MASI после}} + 0,439$$

При увеличении MASI после на 1 следует ожидать уменьшение SH после на 0,011.

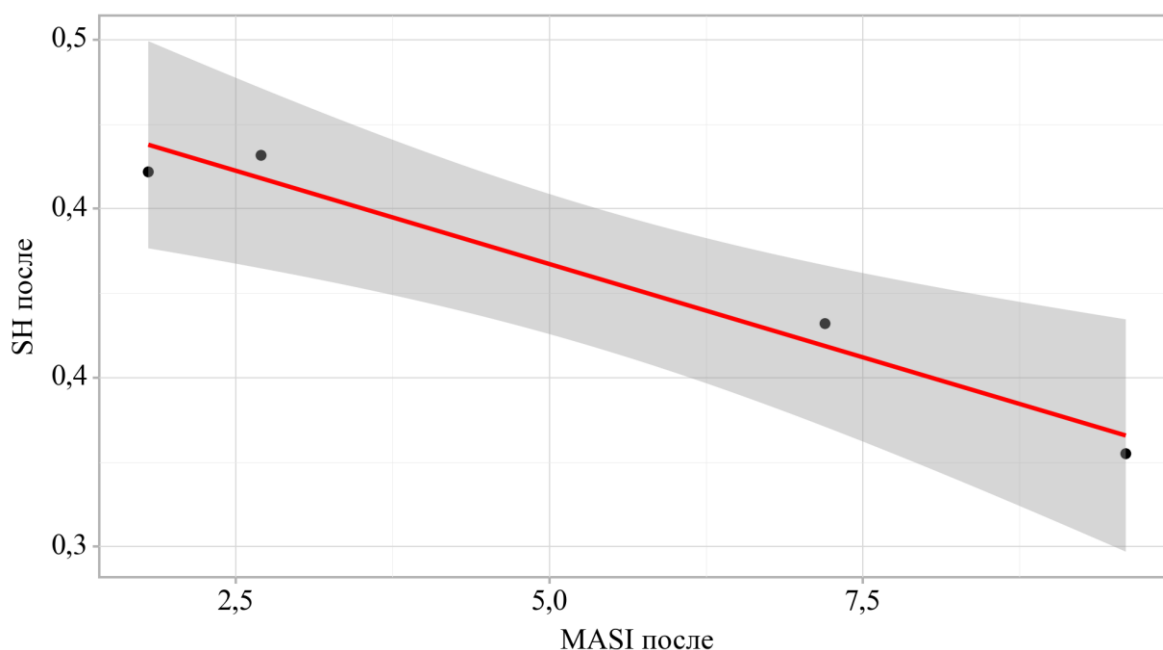


Рисунок 3.17 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость SH после от MASI после у пациенток с мелазмой

Таблица 3.11 – Корреляционные связи mMASI до лечения с параметрами у пациенток с мелазмой

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р
mMASI до – mMASI после	0,545	Заметная	0,002*
mMASI до – Хо до	0,433	Умеренная	0,015*
mMASI до – Tr до	0,005	Нет связи	0,977
mMASI до – ЛПВП до	0,212	Слабая	0,253
mMASI до – ЛПНП до	0,345	Умеренная	0,057
mMASI до – ЛПОНП до	-0,254	Слабая	0,168
mMASI до – Коллаген до	0,221	Слабая	0,540
mMASI до – MMP-1 до	0,418	Умеренная	0,230
mMASI до – R-IL-6 до	0,542	Заметная	0,105
mMASI до – IL-6 до	0,271	Слабая	0,449
mMASI до – HOI-1 до	-0,618	Заметная	0,057
mMASI до – SH до	0,177	Слабая	0,624
mMASI до – MMP-3 до	0,043	Нет связи	0,860
mMASI до – γ(IP-10) до	0,224	Слабая	0,358
mMASI до – YKL-40 до	0,644	Заметная	0,003*
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи mMASI после и mMASI до была установлена заметной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость mMASI после от mMASI до описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{mMASI после}} = 0,124 \times X_{\text{mMASI до}} + 1,748$$

При увеличении mMASI до на 1 следует ожидать увеличение mMASI после на 0,124.

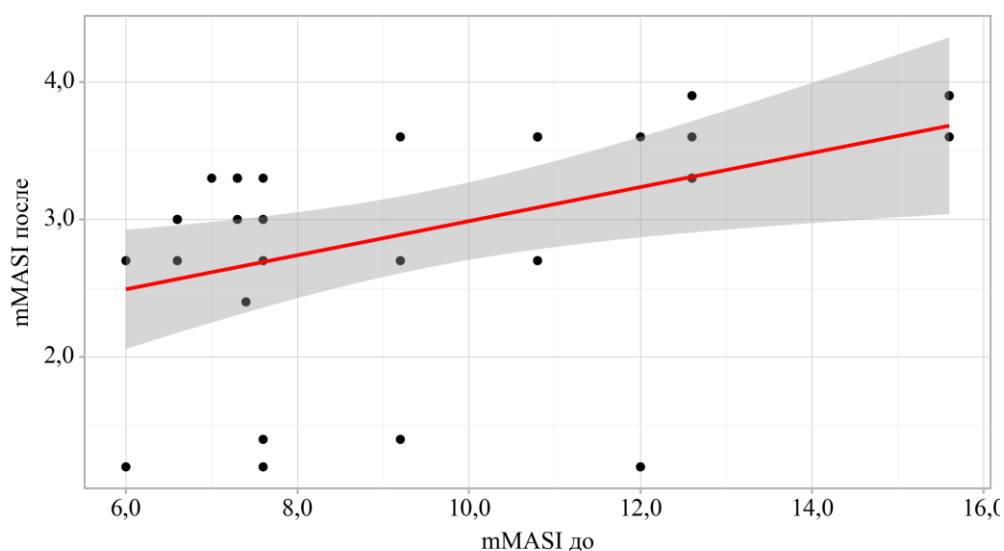


Рисунок 3.18 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость mMASI после лечения от mMASI до лечения

При оценке связи $X_{\text{о до}}$ и mMASI до была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость $X_{\text{о до}}$ от mMASI до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{X_{\text{о до}}} = 0,361 \times X_{\text{mMASI до}} + 4,254$$

При увеличении mMASI до на 1 следует ожидать увеличение $x_{\text{о до}}$ на 0,361.

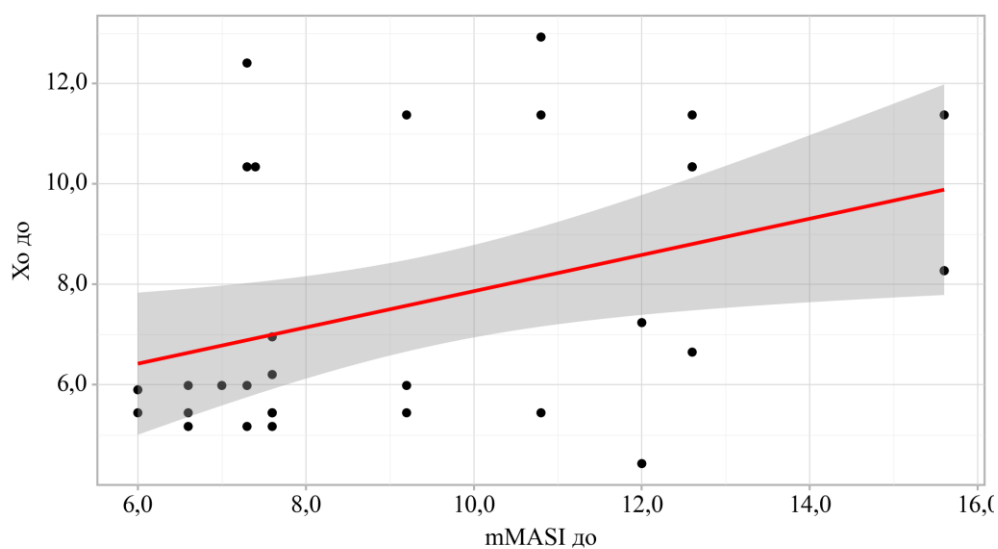


Рисунок 3.19 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость $X_{\text{о до}}$ от mMASI до лечения у пациенток с мелазмой

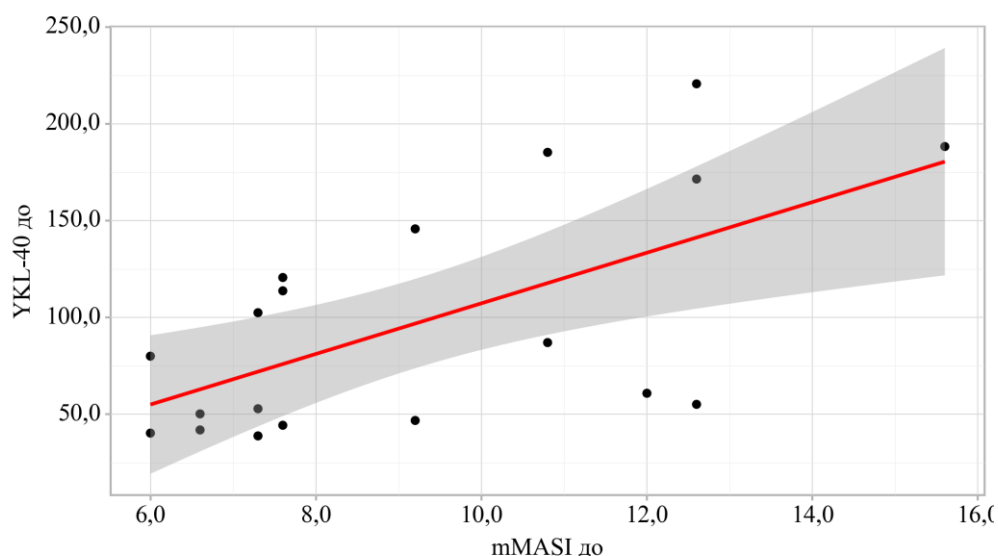


Рисунок 3.20 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость YKL-40 до от mMASI до лечения у пациенток с мелазмой

Таблица 3.12 – Корреляционные связи mMASI после лечения с параметрами у пациенток с мелазмой

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
mMASI после – Хо после	0,243	Слабая	0,187
mMASI после – Tr после	-0,276	Слабая	0,133
mMASI после – ЛПВП после	0,188	Слабая	0,311
mMASI после – ЛПНП после	-0,108	Слабая	0,562
mMASI после – ЛПОНП после	0,476	Умеренная	0,007*
mMASI после – Коллаген после	0,517	Заметная	0,483
mMASI после – MMP-1 после	-0,692	Заметная	0,308
mMASI после – R-IL-6 после	0,320	Умеренная	0,680
mMASI после – IL-6 после	0,032	Нет связи	0,968
mMASI после – NOS-3 после	-0,389	Умеренная	0,611
mMASI после – HOI-1 после	0,464	Умеренная	0,536
mMASI после – SH после	-0,581	Заметная	0,419

Продолжение Таблицы 3.12

1	2	3	4
mMASI после – MMP-3 после	-0,172	Слабая	0,481
mMASI после – γ (IP-10) после	-0,196	Слабая	0,422
mMASI после – YKL-40 после	0,161	Слабая	0,510
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи ЛПОНП после и mMASI после была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость ЛПОНП после от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{ЛПОНП после}} = 0,087 \times X_{\text{mMASI после}} + 0,174$$

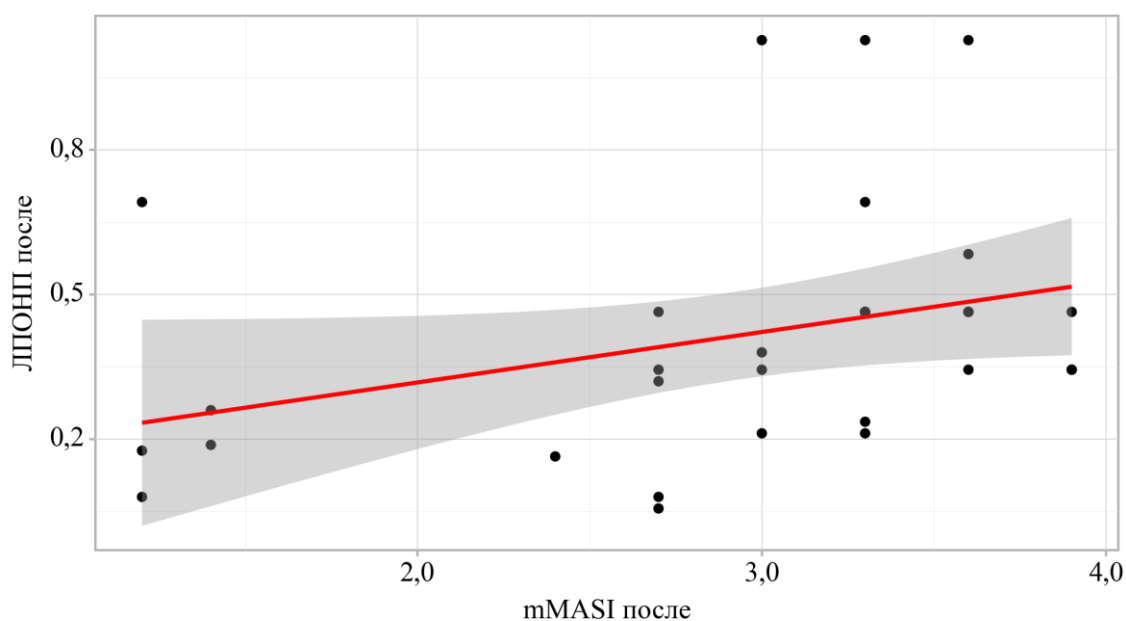


Рисунок 3.21 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ЛПОНП после от mMASI после лечения у пациенток с мелазмой

Таблица 3.13 – Корреляционные связи GAIS с параметрами до и после лечения у пациенток с мелаэмией

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
1	2	3	4
GAIS – MASI до	-0,384	Умеренная	0,033*
GAIS – MASI после	-0,448	Умеренная	0,012*
GAIS – mMASI до	-0,173	Слабая	0,353
GAIS – mMASI после	-0,159	Слабая	0,392
GAIS – Хо до	0,018	Нет связи	0,922
GAIS – Хо после	0,026	Нет связи	0,891
GAIS – Tr до	-0,251	Слабая	0,173
GAIS – Tr после	-0,152	Слабая	0,413
GAIS – ЛПВП до	0,000	Нет связи	1,000
GAIS – ЛПВП после	0,202	Слабая	0,275
GAIS – ЛПНП до	0,007	Нет связи	0,969
GAIS – ЛПНП после	0,029	Нет связи	0,876
GAIS – ЛПОНП до	-0,082	Нет связи	0,660
GAIS – ЛПОНП после	-0,251	Слабая	0,173
GAIS – Коллаген до	-0,215	Слабая	0,552
GAIS – Коллаген после	-0,258	Слабая	0,742
GAIS – MMP-1 до	0,368	Умеренная	0,296
GAIS – MMP-1 после	0,258	Слабая	0,742
GAIS – R-IL-6 до	0,216	Слабая	0,549
GAIS – R-IL-6 после	0,775	Высокая	0,225
GAIS – IL-6 до	-0,087	Нет связи	0,810
GAIS – IL-6 после	0,258	Слабая	0,742
GAIS – NOS-3 после	0,816	Высокая	0,184

Продолжение Таблицы 3.13

1	2	3	4
GAIS – HOI-1 до	-0,213	Слабая	0,554
GAIS – HOI-1 после	0,258	Слабая	0,742
GAIS – SH до	0,000	Нет связи	1,000
GAIS – SH после	0,258	Слабая	0,742
GAIS – MMP-3 до	-0,156	Слабая	0,524
GAIS – MMP-3 после	-0,156	Слабая	0,524
GAIS – γ (IP-10) до	-0,081	Нет связи	0,742
GAIS – γ (IP-10) после	0,068	Нет связи	0,782
GAIS – YKL-40 до	0,019	Нет связи	0,937
GAIS – YKL-40 после	0,117	Слабая	0,634
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи MASI до и GAIS была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость MASI до от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{MASI до}} = -6,337 \times X_{\text{GAIS}} + 32,958$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение MASI до на 6,337.

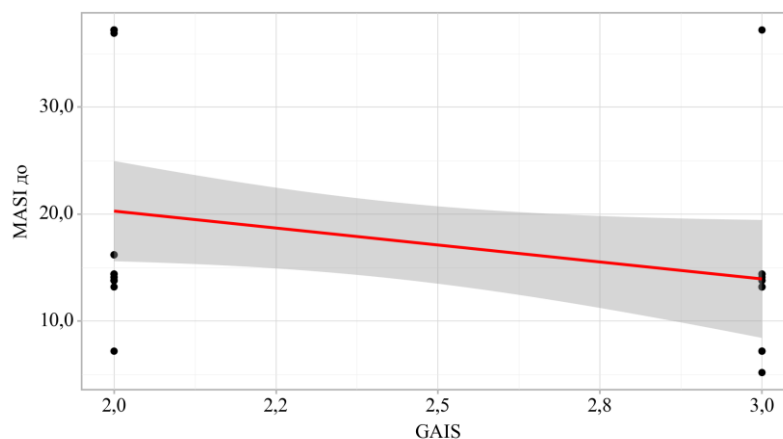


Рисунок 3.22 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость MASI до от GAIS

При оценке связи MASI после и GAIS была установлена умеренной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость MASI после от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{MASI после}} = -2,317 \times X_{\text{GAIS}} + 10,99$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение MASI после на 2,317.

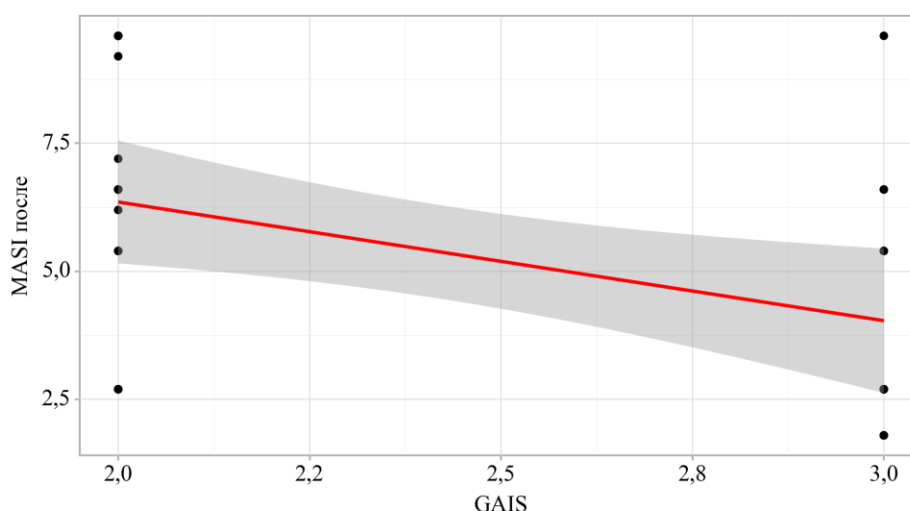


Рисунок 3.23 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость MASI после от GAIS

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи MASI до лечения при поствоспалительной гиперпигментации кожи у пациенток с ПВГ.

Таблица 3.14 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи MASI до и Хо до лечения у пациенток с ПВГ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
MASI до – Хо до	0,221	Слабая	0,249
MASI до – Tr до	-0,026	Нет связи	0,894

Продолжение Таблицы 3.14

1	2	3	4
MASI до – ЛПВП до	-0,095	Нет связи	0,623
MASI до – ЛПНП до	0,046	Нет связи	0,811
MASI до – ЛПОНП до	0,018	Нет связи	0,927
MASI до – Коллаген до	-0,459	Умеренная	0,437
MASI до – Коллаген до	-0,459	Умеренная	0,437
MASI до – R-IL-6 до	-0,595	Заметная	0,289
MASI до – IL-6 до	-0,229	Слабая	0,710
MASI до – HOI-1 до	0,504	Заметная	0,386
MASI до – MMP-3 до	-0,121	Слабая	0,600
MASI до – γ (IP-10) до	-0,219	Слабая	0,341
MASI до – YKL-40 до	0,137	Слабая	0,553
MASI после – Хо после	0,199	Слабая	0,300
MASI после – Тг после	0,215	Слабая	0,264
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

Таблица 3.15 – Корреляционный анализ MASI после лечения с параметрами у пациенток с ПБГ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
MASI после – Хо после	0,199	Слабая	0,300
MASI после – Тг после	0,215	Слабая	0,264
MASI после – ЛПВП после	-0,115	Слабая	0,553
MASI после – ЛПНП после	0,171	Слабая	0,376
MASI после – ЛПОНП после	0,401	Умеренная	0,031*
MASI после – Коллаген после	0,365	Умеренная	0,476

Продолжение Таблицы 3.15

1	2	3	4
MASI после – MMP-1 после	-0,383	Умеренная	0,454
MASI после – IL-6 после	0,532	Заметная	0,278
MASI после – NOS-3 после	0,539	Заметная	0,269
MASI после – HOI-1 после	0,075	Нет связи	0,888
MASI после – SH после	0,370	Умеренная	0,471
MASI после – MMP-3 после	-0,220	Слабая	0,339
MASI после – γ (IP-10) после	0,017	Нет связи	0,940
MASI после – YKL-40 после	0,120	Слабая	0,604
mMASI до – MASI до	0,393	Умеренная	0,035*
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи ЛПОНП после и MASI после была установлена умеренной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость ЛПОНП посла от MASI после описывается уравнением парной линейной регрессии [15]:

$$Y_{\text{ЛПОНП после}} = 0,064 \times X_{\text{MASI после}} + 0,233$$

При увеличении MASI после на 1 следует ожидать увеличение ЛПОНП посла на 0,064.

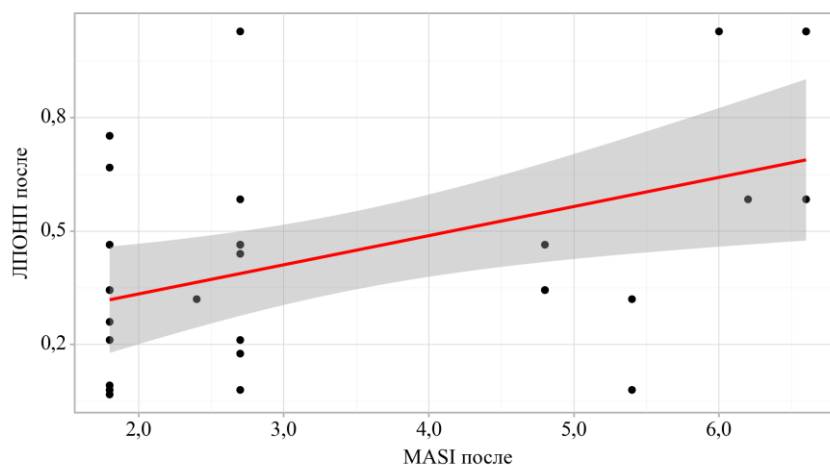


Рисунок 3.24 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ЛПОНП посла от MASI после

Таблица 3.16 – Корреляционные связи mMASI до лечения и параметров у пациенток с ПВГ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
mMASI до – Хо до	0,139	Слабая	0,471
mMASI до – Tr до	0,015	Нет связи	0,939
mMASI до – ЛПВП до	-0,143	Слабая	0,459
mMASI до – ЛПНП до	0,117	Слабая	0,545
mMASI до – ЛПОНП до	-0,071	Нет связи	0,714
mMASI до – Коллаген до	0,377	Умеренная	0,532
mMASI до – MMP-1 до	-0,264	Слабая	0,667
mMASI до – R-IL-6 до	0,001	Нет связи	0,999
mMASI до – IL-6 до	0,447	Умеренная	0,450
mMASI до – NOS-3 до	-0,447	Умеренная	0,450
mMASI до – HOI-1 до	-0,114	Слабая	0,855
mMASI до – SH до	-0,121	Слабая	0,847
mMASI до – MMP-3 до	-0,374	Умеренная	0,094
mMASI до – γ (IP-10) до	-0,354	Умеренная	0,115
mMASI до – YKL-40 до	-0,173	Слабая	0,454
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

Таблица 3.17 – Корреляционные связи mMASI после лечения и параметров у пациенток с ПВГ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
mMASI после – Хо после	0,087	Нет связи	0,652

Продолжение Таблицы 3.17

1	2	3	4
mMASI после – Tr после	-0,008	Нет связи	0,968
mMASI после – ЛПВП после	0,003	Нет связи	0,988
mMASI после – ЛПНП после	0,039	Нет связи	0,842
mMASI после – ЛПОНП после	0,324	Умеренная	0,087
mMASI после – Коллаген после	0,549	Заметная	0,260
mMASI после – MMP-1 после	-0,086	Нет связи	0,872
mMASI после – R-IL-6 после	0,168	Слабая	0,750
mMASI после – IL-6 после	0,880	Высокая	0,021*
mMASI после – NOS-3 после	-0,131	Слабая	0,805
mMASI после – HOI-1 после	-0,005	Нет связи	0,992
mMASI после – SH после	0,539	Заметная	0,269
mMASI после – MMP-3 после	0,004	Нет связи	0,986
mMASI после – γ (IP-10) после	-0,639	Заметная	0,002*
mMASI после – YKL-40 после	-0,104	Слабая	0,655
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи IL-6 после и mMASI после была установлена высокой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость IL-6 после от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{IL-6 после}} = 1,805 \times X_{\text{mMASI после}} - 2,715$$

При увеличении mMASI после на 1 следует ожидать увеличение IL-6 после на 1,805.

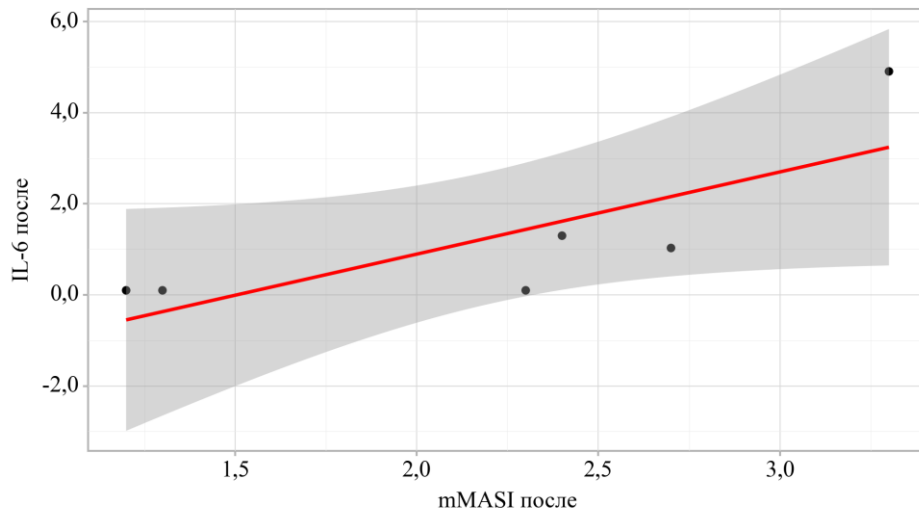


Рисунок 3.25 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость IL-6 после от mMASI после лечения у пациенток с ПВГ

При оценке связи $\gamma(\text{IP-10})$ после и mMASI после лечения была установлена заметной тесноты обратная связь.

Наблюдаемая зависимость $\gamma(\text{IP-10})$ после от mMASI после описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\gamma(\text{IP-10}) \text{ после}} = -4,645 \times X_{\text{mMASI после}} + 23,252$$

При увеличении mMASI после на 1 следует ожидать уменьшение $\gamma(\text{IP-10})$ после на 4,645.

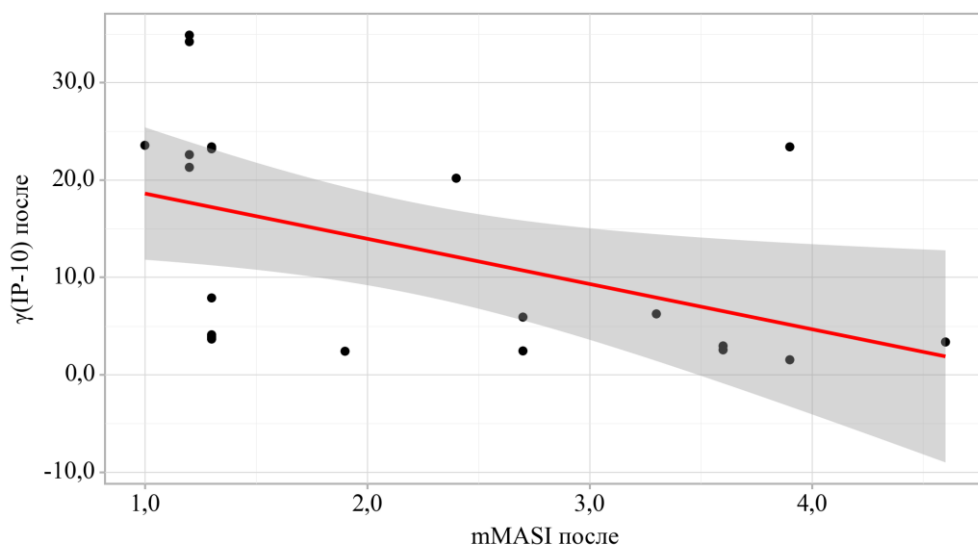


Рисунок 3.26 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость $\gamma(\text{IP-10})$ после от mMASI после лечения у пациенток с ПВГ

Таблица 3.18 – Корреляционные связи GAIS с параметрами у пациенток с ПБГ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1	2	3	4
GAIS – MASI до	0,017	Нет связи	0,932
GAIS – MASI после	-0,030	Нет связи	0,877
GAIS – mMASI до	-0,266	Слабая	0,163
GAIS – mMASI после	-0,184	Слабая	0,338
GAIS – Хо до	0,126	Слабая	0,516
GAIS – Хо после	0,166	Слабая	0,389
GAIS – Тг до	-0,286	Слабая	0,132
GAIS – Тг после	0,100	Слабая	0,605
GAIS – ЛПВП до	0,033	Нет связи	0,864
GAIS – ЛПВП после	0,113	Слабая	0,558
GAIS – ЛПНП до	0,067	Нет связи	0,731
GAIS – ЛПНП после	-0,095	Нет связи	0,623
GAIS – ЛПОНП до	-0,339	Умеренная	0,072
GAIS – ЛПОНП после	0,175	Слабая	0,364
GAIS – Коллаген до	-0,707	Высокая	0,182
GAIS – Коллаген после	-0,207	Слабая	0,694
GAIS – MMP-1 до	0,354	Умеренная	0,559
GAIS – MMP-1 после	-0,621	Заметная	0,188
GAIS – R-IL-6 до	-0,354	Умеренная	0,559
GAIS – R-IL-6 после	0,828	Высокая	0,042*
GAIS – IL-6 до	0,395	Умеренная	0,510
GAIS – IL-6 после	-0,220	Слабая	0,675
GAIS – NOS-3 до	-0,395	Умеренная	0,510

Продолжение Таблицы 3.18

1	2	3	4
GAIS – NOS-3 после	0,316	Умеренная	0,541
GAIS – HOI-1 до	0,354	Умеренная	0,559
GAIS – HOI-1 после	-0,828	Высокая	0,042*
GAIS – SH до	-0,707	Высокая	0,182
GAIS – SH после	-0,828	Высокая	0,042*
GAIS – MMP-3 до	-0,016	Нет связи	0,944
GAIS – MMP-3 после	-0,284	Слабая	0,211
GAIS – γ (IP-10) до	0,178	Слабая	0,440
GAIS – γ (IP-10) после	0,316	Умеренная	0,163
GAIS – YKL-40 до	0,113	Слабая	0,625
GAIS – YKL-40 после	0,178	Слабая	0,440
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.			

При оценке связи R-IL-6 после лечения в подгруппе ПВГ и GAIS была установлена высокой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость R-IL-6 после от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{R-IL-6 после}} = 2,672 \times X_{\text{GAIS}} + 2,058$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать увеличение R-IL-6 после на 2,672.

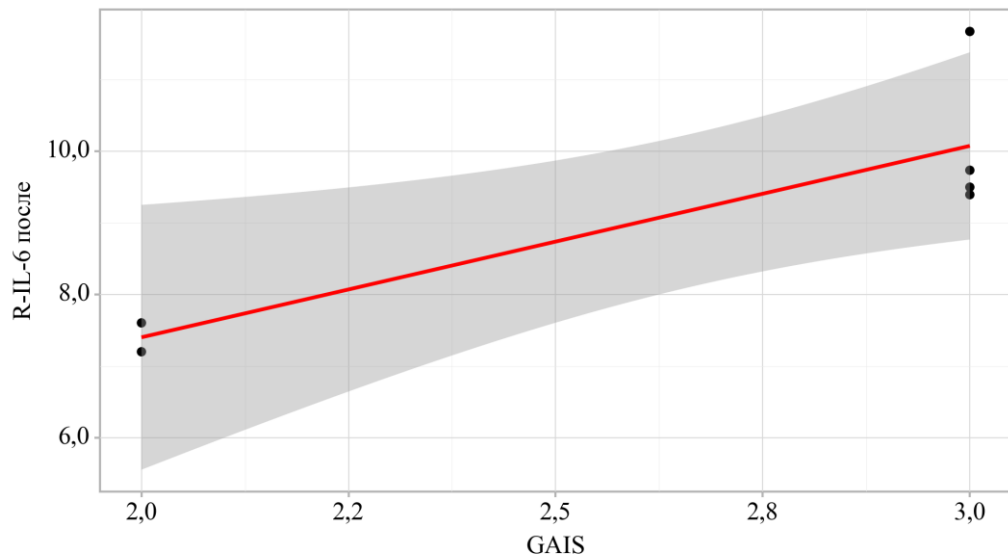


Рисунок 3.27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость R-IL-6 после лечения от GAIS у пациенток с ПБГ

Наблюдаемая зависимость HOI-1 после от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{HOI-1 после}} = -0,371 \times X_{\text{GAIS}} + 1,749$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение HOI-1 после на 0,371.

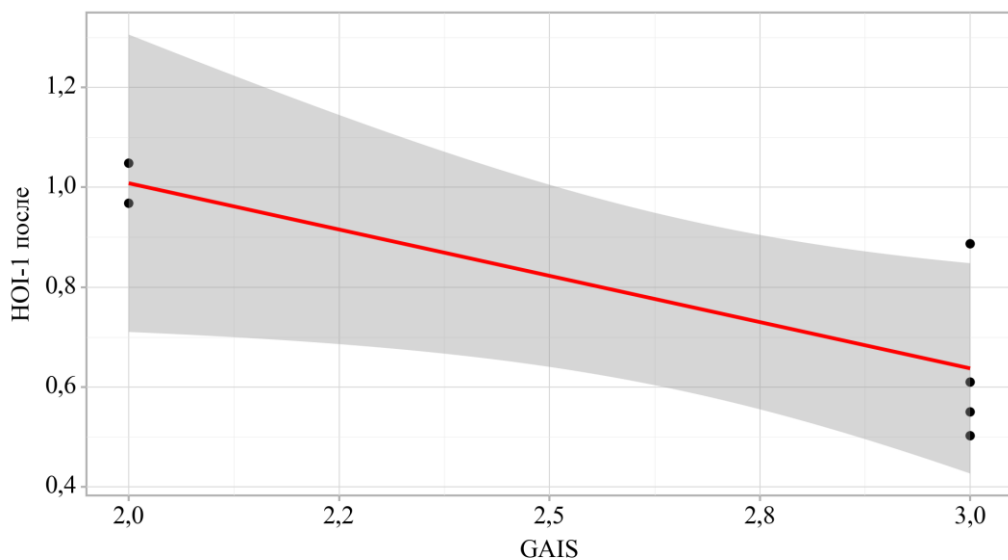


Рисунок 3.28 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость HOI-1 после лечения в подгруппе ПБГ от GAIS у пациенток с ПБГ

Наблюдаемая зависимость SH после от GAIS описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{SH после}} = -0,342 \times X_{\text{GAIS}} + 1,42$$

При увеличении GAIS на 1 следует ожидать уменьшение SH после на 0,342.

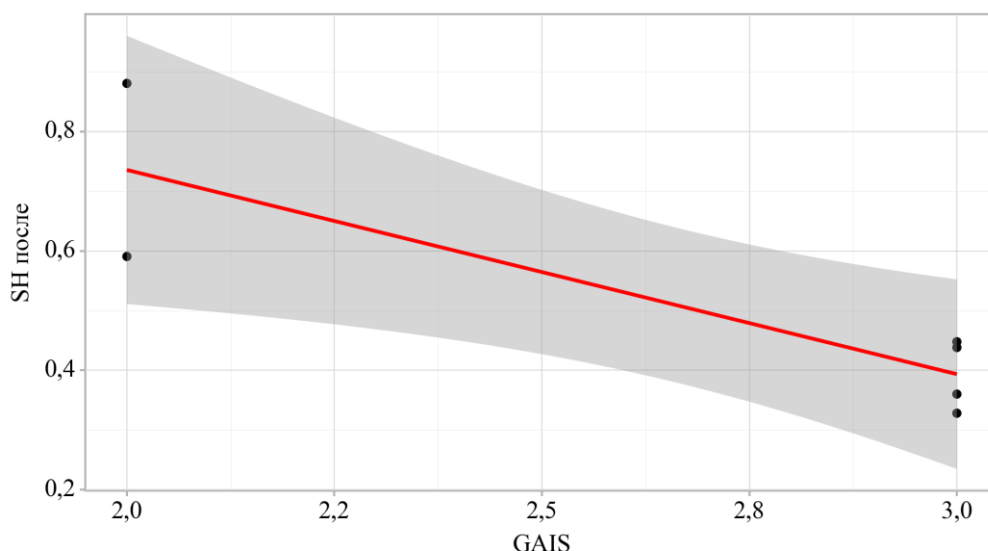


Рисунок 3.29 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость SH после от GAIS у пациенток с ПВГ

При анализе терапевтической эффективности при мелазме и ПВГ выявлены статистически значимые различия показателей до и после лечения. Техническим результатом, проявляющимся при реализации данного способа, является сокращение сроков лечения и минимизация возможных осложнений.

Проведенное исследование послужило основой алгоритма инструментальной диагностики биофизических показателей кожи, отличающейся высокой экономичностью и сокращением срока лечения. Разработанная комбинированная схема лечения больных с мелазмой и ПВГ способствует осветлению гиперпигментации в очаге поражения в более короткие сроки, является эффективным и безопасным методом, имеет дифференциальный подход и универсальность в применении.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ, ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯХ КОЖИ

Кровь, как ткань полифункциональная и интегрирующая все среды организма отражает изменения, происходящие во всех тканях и органах, а эритроциты, представляющие универсальную мембранную модель, достаточно точно отражают изменения, протекающие в других клеточных структурах [8, 18, 31].

Эритроцит, тесно контактируя и взаимодействуя со всеми тканями, своей структурой и метаболической перестройкой отражает происходящие в организме изменения как физиологического, так и патологического характера [8, 24, 58, 59].

В данной главе поставлена задача проанализировать метаболические процессы, происходящие в эритроците и сыворотке крови при гиперпигментациях кожи.

4.1 Газотранспортная функция эритроцитов в крови

4.1.1 Сравнительный анализ показателей газотранспортной функции эритроцитов в крови пациентов основной и контрольной групп

Основным энергетическим субстратом эритроцита является глюкоза, которая поступает из плазмы крови путём облегчённой диффузии. Около 90% используемой эритроцитом глюкозы подвергается анаэробному гликолизу с образованием конечного продукта - молочной кислоты (лактата), который выходит в плазму крови и используется в других клетках [5]. Энергия, поставляемая гликолизом, обеспечивает поддержание целостности плазматической мембраны и активных систем транспорта, например, работу Na^+ , K^+ -АТФазы.

Важная особенность анаэробного гликолиза в эритроцитах по сравнению с другими клетками - присутствие в них фермента дифосфоглицератмутаза. Дифосфоглицератмутаза катализирует образование 2,3-дифосфоглицерата из 1,3-дифосфоглицерата. Образующийся только в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) служит аллостерическим регулятором, который присоединяется к дезоксигенированной форме гемоглобина, снижая его сродство к кислороду, также в реакции дегидрирования глицеральдегид-3-фосфата в процессе гликолиза образуется НАДН+Н⁺. Это соединение является кофактором фермента метгемоглобинредуктазы, участвующей в восстановлении метгемоглобина в гемоглобин [5, 8, 18, 58, 59].

10% глюкозы используется в эритроците в пентозофосфатном пути. При этом образующийся в окислительной ветви НАДФН₂ обеспечивает восстановление глутатиона и поддерживает его оптимальную концентрацию. Восстановленный глутатион необходим для поддержания в восстановленной форме SH-групп белков; препятствует окислению гемоглобина; контролирует перекисное окисление липидов [18, 31, 61].

Известно, что патология гиперпигментации кожи связана с повышением скорости клеточной пролиферации эпидермального слоя [8, 11, 18]. В связи с чем эпидермальная ткань требует поступления кислорода, строительных, энергетических субстратов, а также поступления катионов и анионов. Поэтому одной из целей раздела было изучение газотранспортной функции эритроцитов крови, и их участие в процессе формирования гиперпигментации кожи.

Было установлено, что в эритроцитах женщин клинической группы с гиперпигментацией кожи концентрация пировиноградной кислоты (ПВК) достоверно снижена на 86% (различия статистически значимы, $p=0,03$ согласно критерию Манна-Уитни) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить рост уровня лактата на 167,4 % (различия статистически значимы, $p=0,02$ согласно критерию Манна-Уитни) относительно контрольной группы. Что свидетельствует о переходе ПВК в лактат. Таким образом, накопление лактата в эритроците подтверждает активацию анаэробного гликолиза [8, 18, 59].

Снижение уровня ПВК в эритроцитах пациентов с гиперпигментацией отражает активацию скорости анаэробного гликолиза, что может влиять на газотранспортную функцию эритроцитов.

Однако, следует отметить, что уровень 2,3-ДФГ в основной группе статистически не значимо отличался от контроля, но имел тенденцию к увеличению. Таким образом, следует думать о том, что в эпидермальную ткань с гиперпигментацией поступает одинаковое количество кислорода. Известно, что кислород в ткани расходуется на окислительное фосфорилирование, а в очаге гиперпигментации также требуется на синтез меланина в меланоцитах. Таким образом, мы предполагаем, что требуется повышенное потребление кислорода на меланогенез [8, 18].

В клинической группе пациентов с гиперпигментацией отмечается значительный рост уровня лактата (различия статистически значимы, $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни). Что может являться приспособительной реакцией в случае перераспределения потребления кислорода на фоне усиленной пролиферации при гиперпигментациях кожи.

Таблица 4.1 – Результаты сравнительного анализа показателей газотранспортного обмена в основной и контрольной группах

Показатели		Группа		p
		Пациенты с гиперпигментацией (патология)	Контроль (норма)	
1	2	3	4	5
Лактат_E (опыт)	M $\pm$ SD	0,66 $\pm$ 0,1	0,24 $\pm$ 0,08	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,70 [0,56; 0,75]	0,24 [0,21; 0,28]	
	Min-Max	0,4-0,76	0,11-0,48	

Продолжение Таблицы 4.1

1	2	3	4	5
Лактат_График (J),	M±SD	16±2,5	6±2	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	17,00 [13,50; 18,20]	5,80 [5,00; 6,60]	
	Min-Max	10,4-18,4	2,5-11,6	
Лактат_Расчет (формула) С	M±SD	9,6±1,5	3,6±1,2	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	10,20 [8,10; 10,92]	3,48 [3,00; 3,96]	
	Min-Max	6,24-11	1,5-6,96	
ПВК_Е (опыт)	M±SD	0,65±0,13	1,07±0,71	0,029*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,70 [0,52; 0,77]	1,49 [0,06; 1,50]	
	Min-Max	0,41-0,82	0,05-1,7	
ПВК_График (J)	M±SD	0,05±0,01	0,09±0,06	0,029*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,05 [0,04; 0,06]	0,13 [0,01; 0,14]	
	Min-Max	0,03-0,06	0,005-0,15	
ПВК_Расчет (формула) С	M±SD	2±0,42	3,7±2,5	0,029*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	2,16 [1,60; 2,36]	5,20 [0,23; 5,60]	
	Min-Max	1,24-2,48	0,21-6	
2,3ДФГ_Е(Рo)	M±SD	0,37±0,15	0,3±0,14	0,056
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,37 [0,25; 0,56]	0,22 [0,20; 0,40]	
	Min-Max	0,18-0,58	0,18-0,74	
2,3ДФГ_Е(Рн)	M±SD	0,13±0,09	0,08±0,03	0,255
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,10 [0,08; 0,15]	0,09 [0,05; 0,11]	
	Min-Max	0,035-0,38	0,05-0,13	
2,3ДФГ_График	M±SD	14,4±8,7	13,7±10,9	0,225
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	12,50 [9,10; 25,20]	6,10 [6; 23]	
	Min-Max	1,2-29,5	5,3-42,5	
2,3ДФГ_Расчет (формула) С	M±SD	15,4±9,3	14,6±11,6	0,225
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	13,30 [9,69; 26,82]	6,49 [6,4; 24,45]	
	Min-Max	1,28-31,4	5,6-42,5	
Примечание: * – различия статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Манна-Уитни.				

Ниже на рисунках представлены распределения статистически значимых показателей, а также результаты ROC-анализа для определения критических значений при прогнозировании классификации пациентов на исследуемые группы.

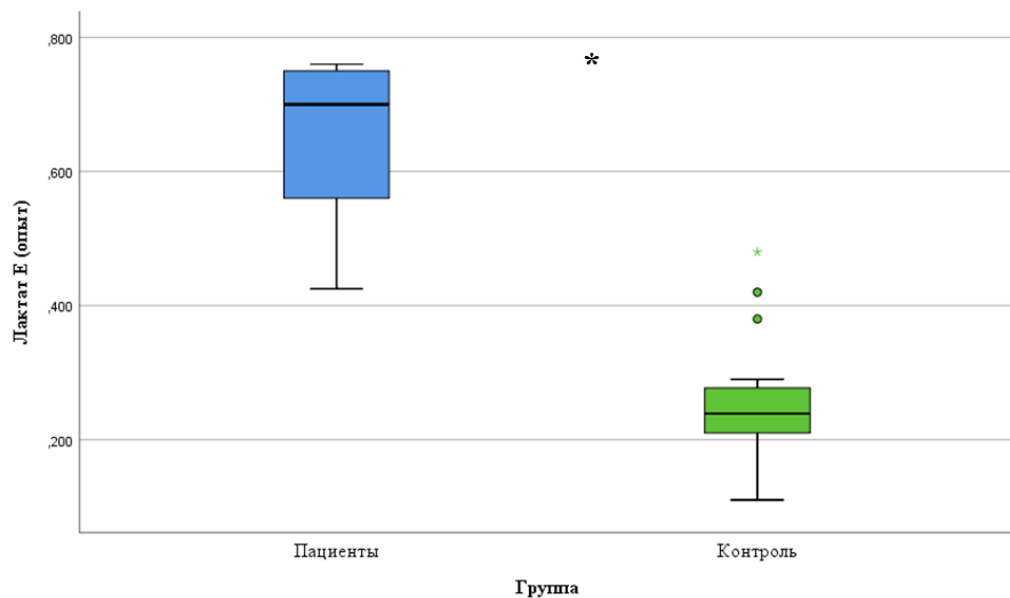


Рисунок 4.1 – Распределение Лактат Е в группе пациентов и контрольной группе

При оценке зависимости вероятности попадания пациента в группу «Контроль (норма)» от параметра «Лактат Е (опыта)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

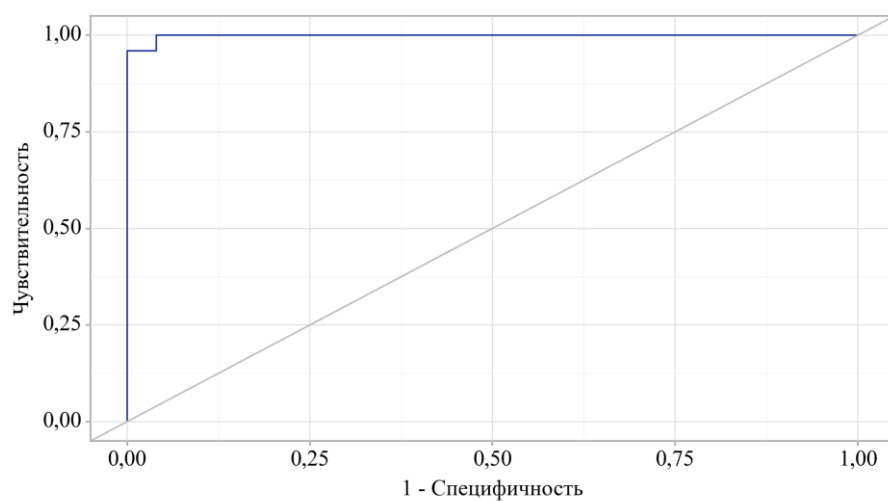


Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности попадания в определенную группу от «Лактат Е (опыта)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,998 \pm 0,006$ с 95% ДИ: 0,987 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «Лактат Е (опыта)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,48 ммоль/л. Попадание пациента в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении «Лактат Е (опыта)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 96% и 96%, соответственно [12, 18].

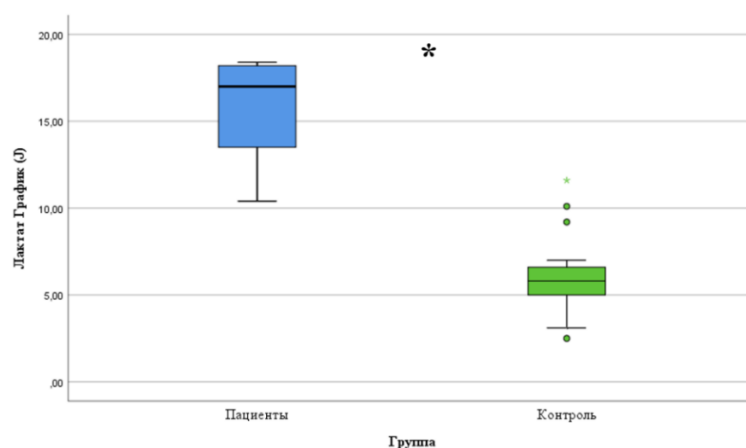


Рисунок 4.3 – Распределение Лактат График в исследуемых группах

При оценке зависимости вероятности попадания в группу «Контроль (норма)» от фактора «Лактат График (J)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

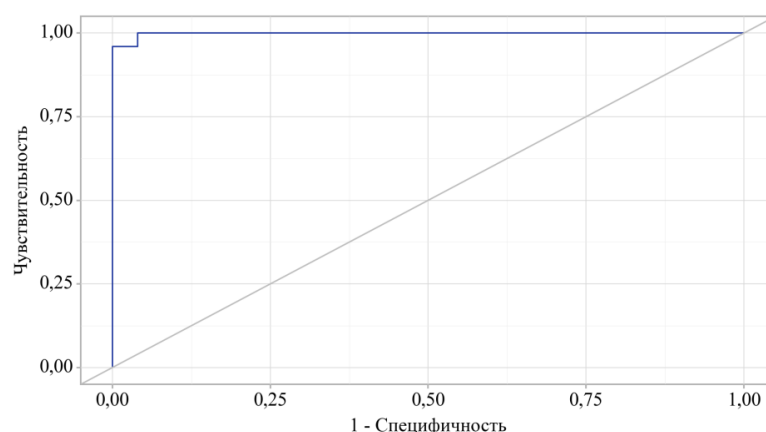


Рисунок 4.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от лактат График (J)

Площадь под ROC-кривой составила $0,998 \pm 0,006$ с 95% ДИ: 0,987 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «Лактат График (J)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,6 ммоль/л. Попадание пациента в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении «Лактат_График (J)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 96% и 96,0%, соответственно [12].

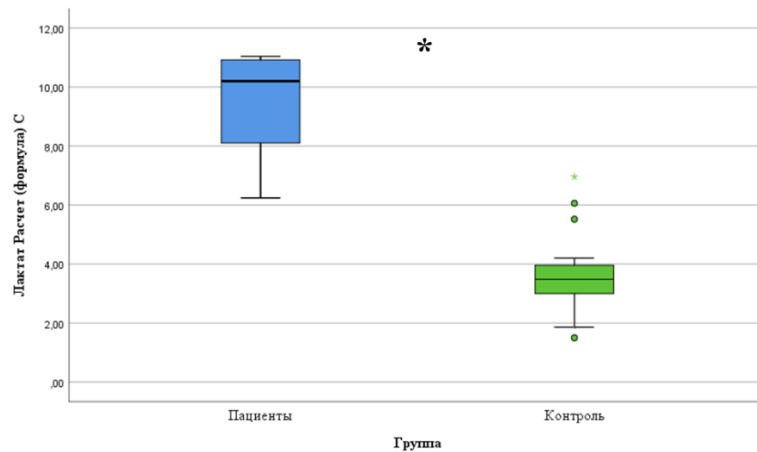


Рисунок 4.5 – Распределение Лактат Расчет в исследуемых группах

При оценке зависимости вероятности попадания пациента в группу «Контроль (норма)» от параметра «Лактат Расчета (формулы) С» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

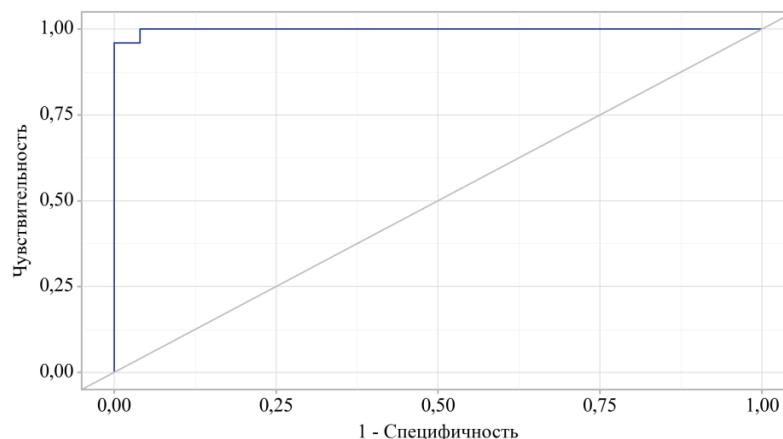


Рисунок 4.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от лактат Расчета (формулы) С

Площадь под ROC-кривой составила $0,998 \pm 0,006$ с 95% ДИ: $0,987 - 1$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «Лактат Расчета (формулы) С» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 6,96 ммоль/л. Попадание пациента в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении «лактат_Расчета (формулы) С» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 96% и 96%, соответственно [12].

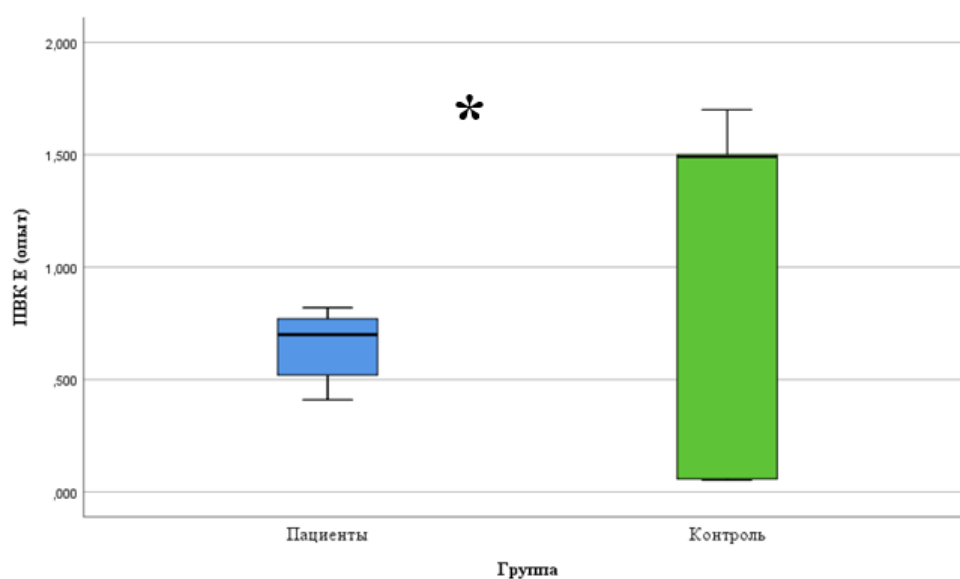


Рисунок 4.7 – Распределение ПВК Е в исследуемых группах

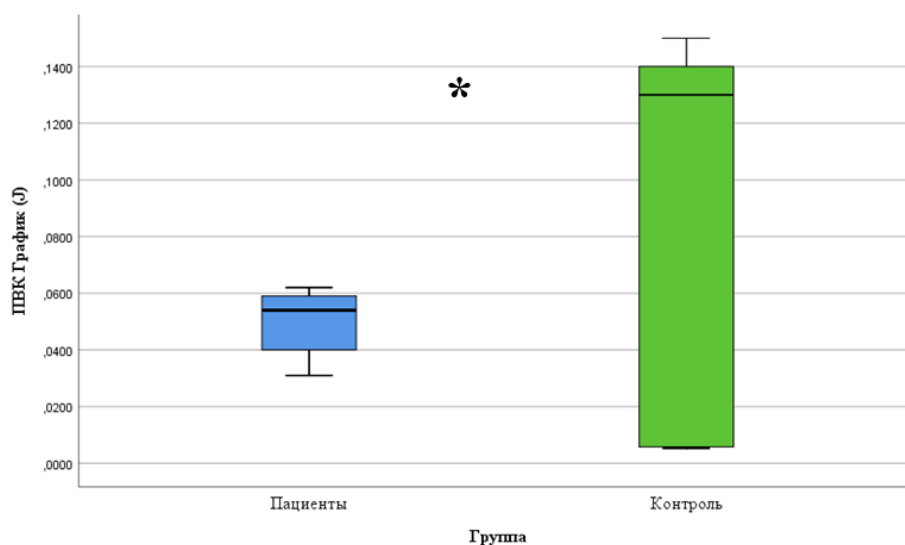


Рисунок 4.8 – Распределение ПВК График в исследуемых группах

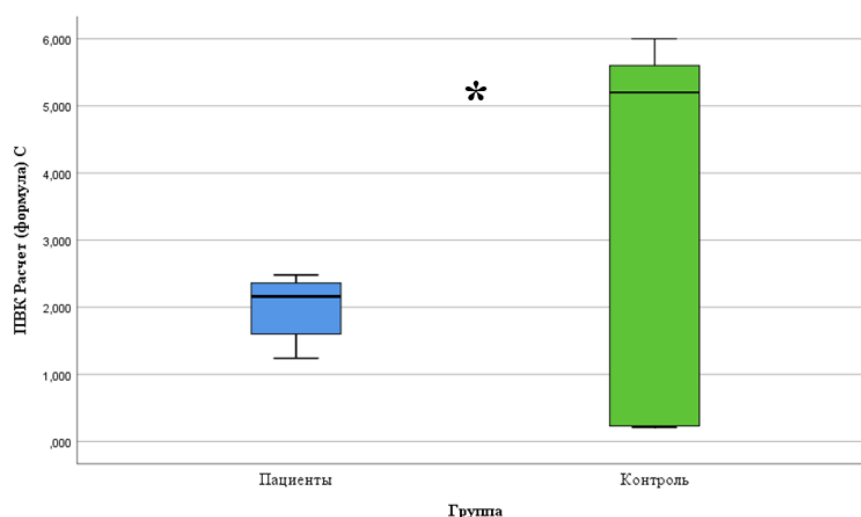


Рисунок 4.9 – Распределение ПВК Расчет в исследуемых группах

4.1.2 Сравнительный анализ показателей газотранспортной функции эритроцитов в крови у пациентов до и после лечения

После лечения, методики которого описаны в главе 2 «Материалы и методы», повторно брали кровь на биохимический анализ и определяли показатели газотранспортной функции эритроцитов после лечения. При проведении попарного сравнительного анализа были получены статистически значимые изменения, результаты представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты сравнительного анализа показателей газотранспортного обмена до и после лечения

Показатели [ммоль/л]		Период		p
		До	После	
1	2	3	4	5
Лактат Е (опыт)	M±SD	0,66±0,1	0,21±0,06	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,70 [0,56; 0,75]	0,22 [0,19; 0,26]	
	Min-Max	0,42-0,76	0,11-0,3	

Продолжение Таблицы 4.2

1	2	3	4	5
Лактат График (J)	M±SD	16±2,5	5,3±1,3	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	17,00 [13,50; 18,20]	5,30 [4,50; 6,20]	
	Min-Max	10,4-18,4	2,5-7,2	
Лактат Расчет (формула) С	M±SD	9,6±1,5	3,1±0,8	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	10,20 [8,10; 10,92]	3,18 [2,70; 3,72]	
	Min-Max	6,24-11	1,5-4,32	
ПВК Е (опыт)	M±SD	0,65±0,13	0,51±0,38	0,808
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,70 [0,52; 0,77]	0,75 [0,08; 0,81]	
	Min-Max	0,41-0,82	0,031-0,945	
ПВК График (J)	M±SD	0,05±0,01	0,039±0,029	0,808
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,05 [0,04; 0,06]	0,06 [0,01; 0,06]	
	Min-Max	0,03-0,06	0,002-0,073	
ПВК Расчет (формула) С	M±SD	2±0,4	1,58±1,17	0,808
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	2,16 [1,60; 2,36]	2,28 [0,24; 2,48]	
	Min-Max	1,24-2,48	0,08-2,92	
2,3ДФГ Е (Р ₀)	M±SD	0,37±0,15	0,33±0,2	0,074
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,37 [0,25; 0,56]	0,21 [0,16; 0,52]	
	Min-Max	0,18-0,58	0,138-0,774	
2,3ДФГ Е(Р _н)	M±SD	0,134±0,09	0,32±0,16	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,10 [0,08; 0,15]	0,33 [0,17; 0,48]	
	Min-Max	0,035-0,38	0,1-0,632	
2,3ДФГ гамма	M±SD	14,4±8,7	12,5±9,5	0,248
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	12,50 [9,10; 25,20]	10,20 [3,45; 20,12]	
	Min-Max	1,2-29,5	0,7-30,1	

Продолжение Таблицы 4.2

2,3ДФГ Расчет (формула) С	M±SD	15,4±9,3	13,2±10	0,256
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	13,30 [9,69; 26,82]	10,86 [3,67; 21,42]	
	Min-Max	1,28-31,4	0,74-32	
Примечание: * – различия статистически значимы согласно критерию Вилкоксона.				

На Рисунках 4.10-4.14 представлены распределения показателей до и после лечения.

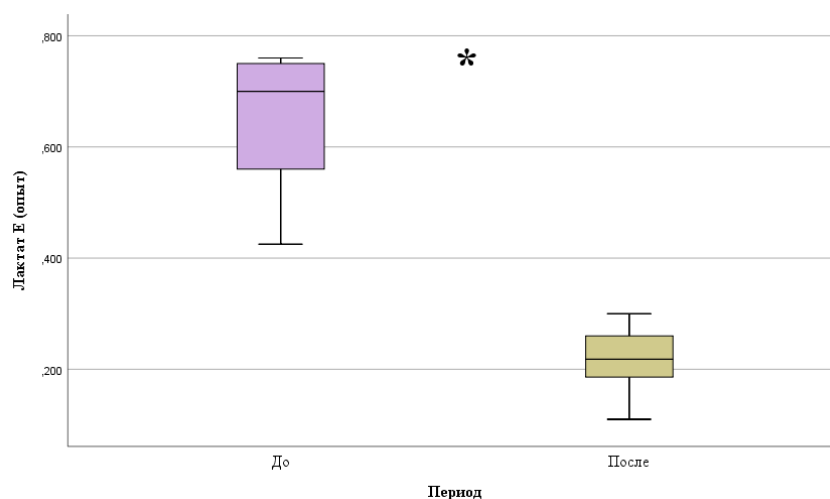


Рисунок 4.10 – Распределение Лактат Е до и после лечения

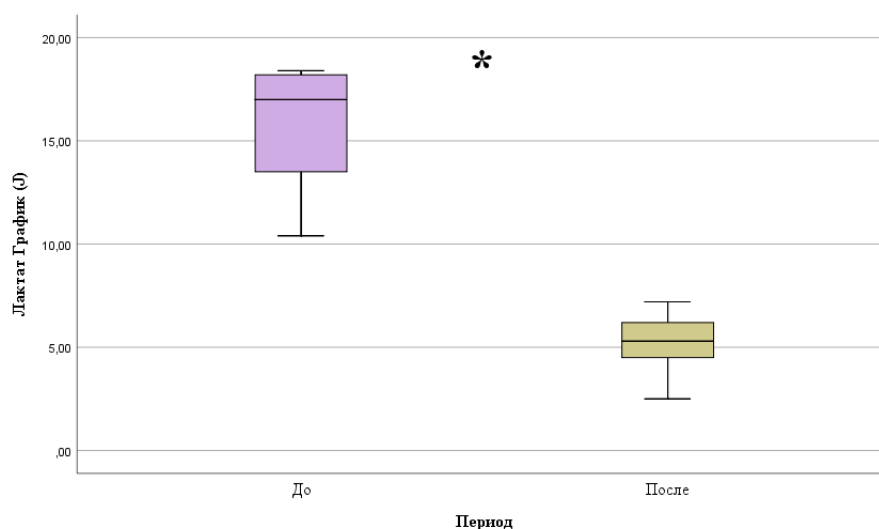


Рисунок 4.11 – Распределение Лактат (график J) до и после лечения

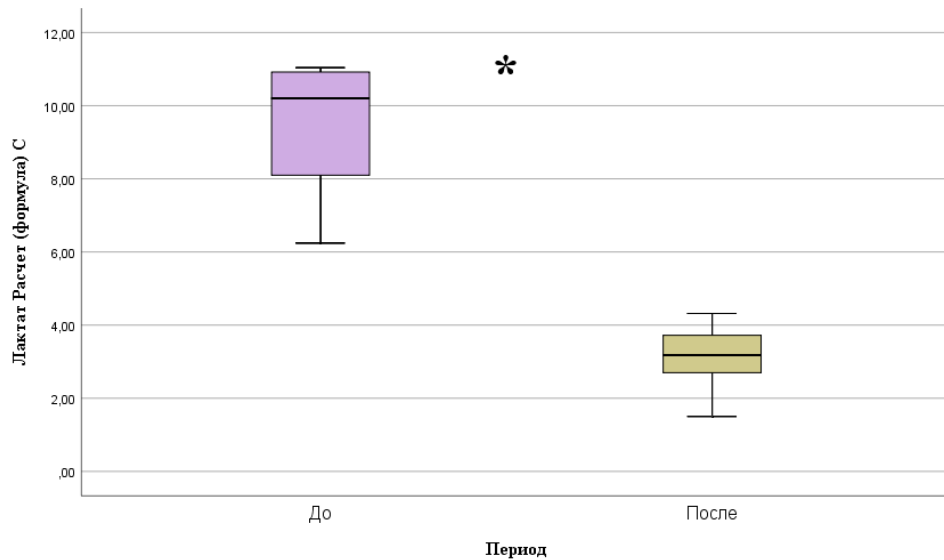


Рисунок 4.12 – Распределение Лактат Расчет до и после лечения

Были установлены статистически значимые различия 2,3 ДФГ Е до и после лечения, графически представленные на Рисунке 4.13.

Тенденция к повышению 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов основной клинической группы до лечения может свидетельствовать о повышенной потребности меланоцитов в кислороде в процессе меланогенеза. При этом выявлено уменьшение уровня лактата на 68,82%. Концентрация 2,3-ДФГ выросла на 43.24% после лечения [18, 59].

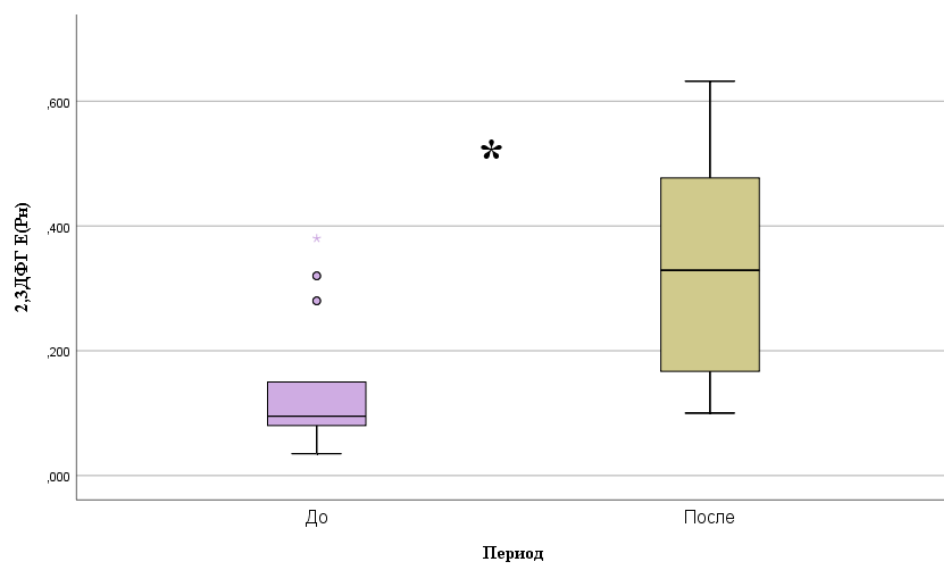


Рисунок 4.13 – Распределение 2,3 ДФГ Е до и после лечения

При оценке зависимости вероятности периода «после» от «2,3ДФГ_E(Pн)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

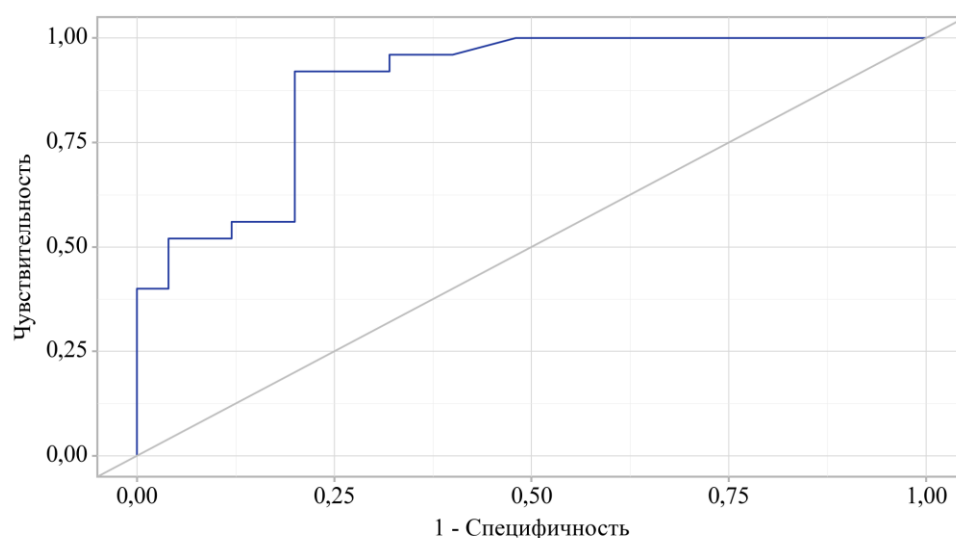


Рисунок 4.14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от 2,3ДФГ_E(Pн)

Площадь под ROC-кривой составила $0,888 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,793 – 0,983. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «2,3ДФГ_E(Pн)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,151. Период «После» прогнозировалось при значении 2,3ДФГ_E(Pн) выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 92% и 80%, соответственно [22].

Эти исследования позволили выявить предикторы, которые позволяют диагностировать предрасположенность к развитию клинических симптомов. Что может свидетельствовать о начале развития заболевания на начальном этапе.

4.2 Обмен липопротеидов различных классов при различных формах приобретенных гиперпигментаций кожи

Также важно обратить внимание на результаты биохимического лабораторного анализа липидного обмена. В Таблице 4.3 приведены результаты сравнительного анализа липопротеидов у пациентов в основной и контрольной группах.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациентов в основной и контрольной группах

Показатели [ммоль/л]		Группа		Р
		Пациенты с гиперпигментацией	Контроль (норма)	
1	2	3	4	5
Хо(р)	M±SD	7,5±3,6	6±1,8	0,142
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	5,99 [5,17; 11,37]	5,17 [5,17; 7,24]	
	Min-Max	0,7-12,9	2,9-10,3	
Тг(р)	M±SD	1,57±0,9	1,29±0,67	0,371
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	1,15 [1,15; 1,81]	1,15 [0,57; 1,72]	
	Min-Max	0,57-3,61	0,57-3,13	
ЛПВП (р)	M±SD	2±0,9	2,17±0,85	0,376
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	1,61 [1,55; 2,26]	1,94 [1,61; 2,58]	
	Min-Max	1,29-4,84	1-4,84	
ЛПНП (р)	M±SD	3,83±3,8	2,1±1,5	0,454
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	2,38 [0,70; 5,33]	1,56 [1,15; 2,87]	
	Min-Max	0,16-11,9	0,25-5,7	
ЛПОНП	M±SD	0,71±0,42	0,58±0,3	0,326
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,52 [0,52; 0,82]	0,52 [0,26; 0,78]	
	Min-Max	0,26-1,64	0,26-1,42	
Примечание: * – различия статистически значимы при р<0,05 согласно критерию Манна-Уитни.				

На Рисунках 4.15 и 4.16 представлены статистически значимые показатели липидного обмена. Также был проведён ROC-анализ этих показателей с целью определения критических точек.

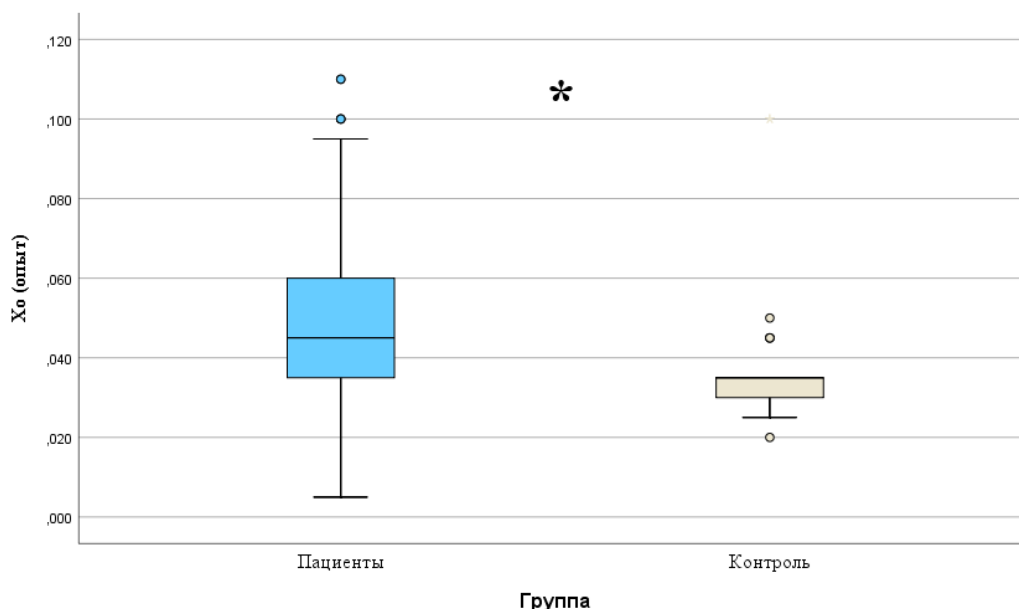


Рисунок 4.15 – Распределение Хо (опыт) в основной и контрольных группах

При изучении изменений показателей липопротеидов был выявлен повышенный уровень общего холестерина у пациентов основной клинической группы по сравнению с контролем на 22,2%. Уровень ЛПНП в основной группе был выше 58,3% по сравнению с контролем [8].

При оценке зависимости вероятности того, что пациент будет относиться к группе «Контроль (норма)» в зависимости от уровня показателя «Хо (опыта)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

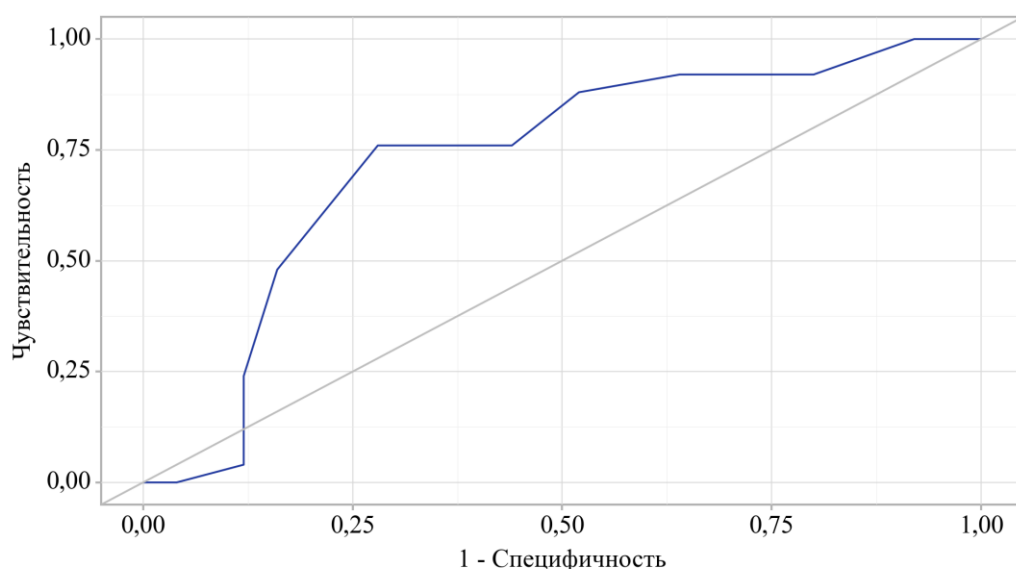


Рисунок 4.16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности попадания в группу контроля от «Хо (опыта)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,728 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,587–0,869. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,005$).

Пороговое значение «Хо (опыта)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,04. Попадание пациента в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении «Хо (опыта)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 76% и 72%, соответственно [12].

Всем пациентам проводили лечение, описанное в главе 2 данной диссертационной работы. После лечения также брали кровь на биохимическое исследование показателей липидного обмена. В Таблице 4.4 представлены результаты описательной статистики и сравнительного анализа показателей липидного обмена до и после лечения.

Таблица 4.4 – Описательная статистика количественных переменных в зависимости от периода

Показатели		Период		p
		До	После	
Хо(p)	M±SD	7,48±3,6	4,82±0,84	0,006*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	5,99 [5,17; 11,37]	4,60 [4,22; 5,50]	
	Min-Max	0,74-12,9	3,7-6	
Тг(p)	M±SD	1,57±0,93	1,25±0,46	0,261
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	1,15 [1,15; 1,81]	1,04 [1,04; 1,46]	
	Min-Max	0,57-3,61	0,62-2	
ЛПНП (p)	M±SD	3,83±3,88	0,59±0,5	<0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	2,38 [0,70; 5,33]	0,41 [0,17; 0,95]	
	Min-Max	0,164-11,89	0,093-1,81	
ЛПОНП	M±SD	0,71±0,42	0,56±0,21	0,261
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,52 [0,52; 0,82]	0,47 [0,47; 0,66]	
	Min-Max	0,26-1,64	0,28-0,94	

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона.

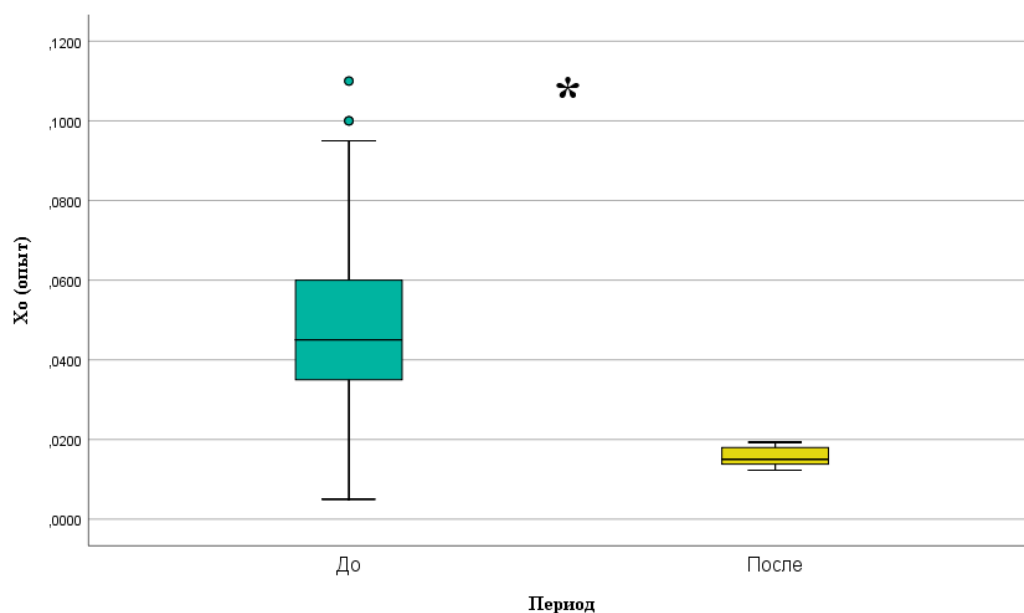


Рисунок 4.17 – Сравнение уровней общего холестерина в опытных образцах в основной группе «до лечения» и «после лечения»

При изучении данных показателей после лечения было отмечено снижение общего холестерина на 43,3% по сравнению с показателем до лечения. Уровень ЛНПП также имел значительное снижение после лечения в основной клинической на 146,6% по сравнению с цифрами до лечения. Выявленные изменения подтверждают адаптационную реакцию организма для обеспечения свободными жирными кислотами эпидермальной ткани, как необходимыми синтетическими компонентами для усиленного меланогенеза.

При определении данных показателей в сыворотке крови выявлены однонаправленные изменения в обеих клинических группах при мелазме и ПВГ. После лечения уровень Хо снизился на 23,21%, уровень ТГ уменьшился на 9,57%. Уровень ЛПНП после лечения уменьшился на 82,77%. Уровень ЛПВП вырос на 18,6% [8].

При оценке зависимости вероятности «после» от величины «Хо (опыта)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

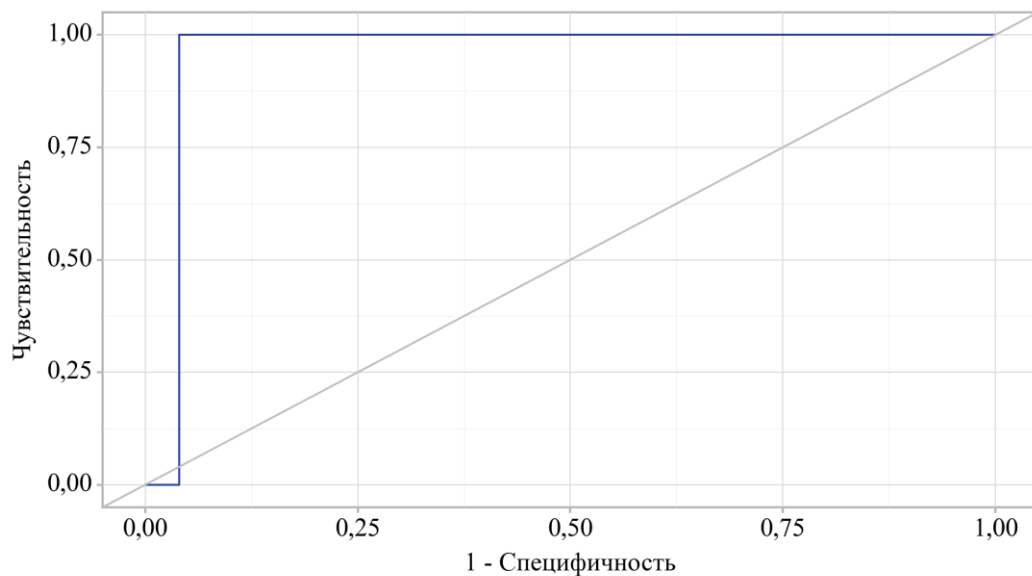


Рисунок 4.18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «Хо (опыта)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,960 \pm 0,029$ с 95% ДИ: 0,903 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) [22].

Пороговое значение «Хо (опыта)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,02. Состояние пациента «После лечения» прогнозировалось при значении «Хо (опыта)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 96%, соответственно.

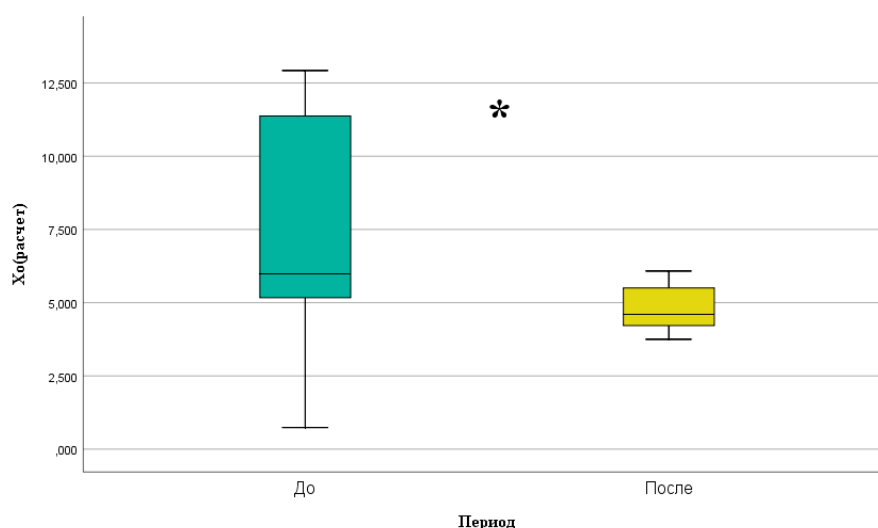


Рисунок 4.19 – Сравнение уровней общего холестерина на основании расчетов в основной группе «до лечения» и «после лечения»

При оценке зависимости вероятности «после» от «Хо(расчета)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

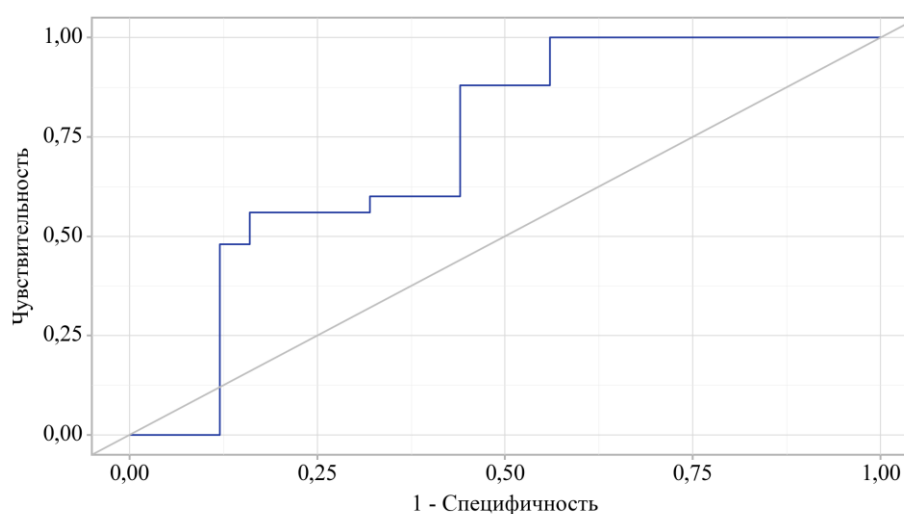


Рисунок 4.20 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «Хо(расчета)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,726 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,585–0,867. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,006$) [22].

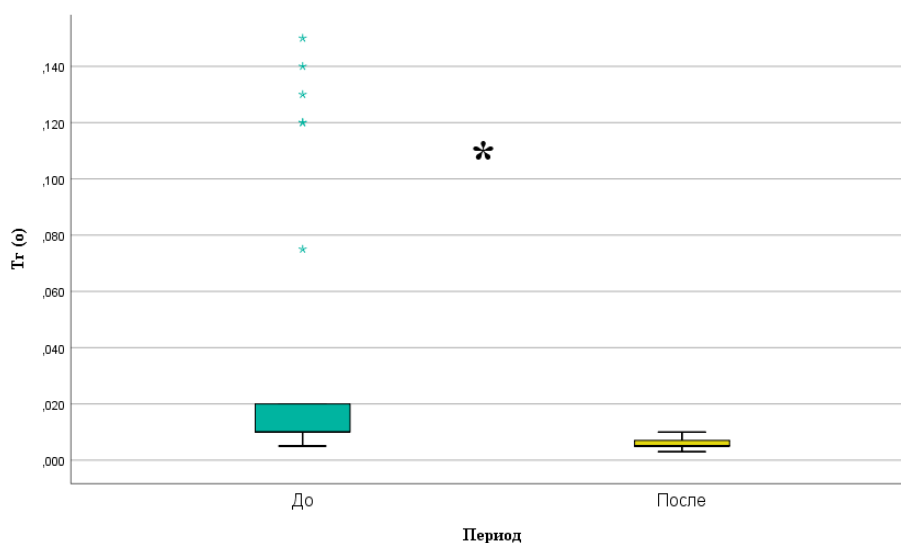


Рисунок 4.21 – Сравнение уровней триглицеридов в опытных образцах в основной группе «до лечения» и «после лечения»

При оценке зависимости вероятности «после» от «Тг (о)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

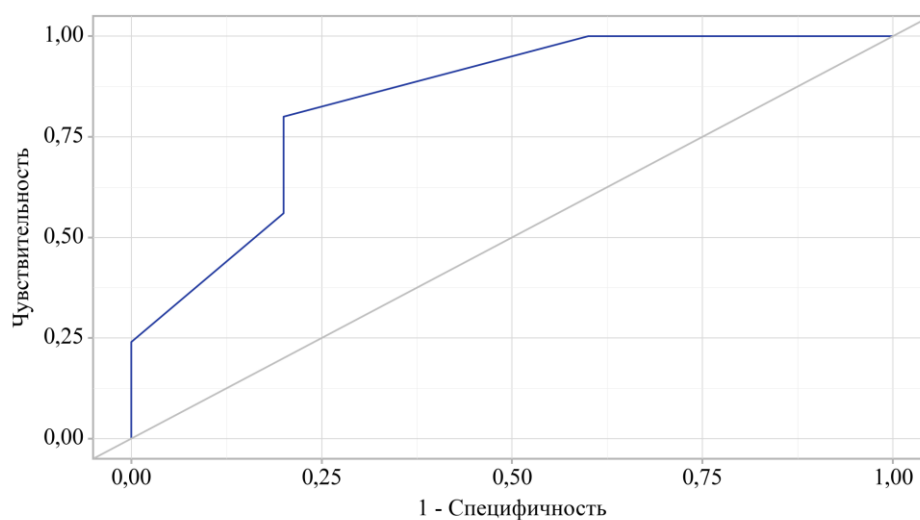


Рисунок 4.22 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «Тг (о)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,840 \pm 0,057$ с 95% ДИ: 0,728 – 0,952. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «Тг (о)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,010. Период «После лечения» прогнозировался при значении «Тг (о)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 80,0%, соответственно [12].

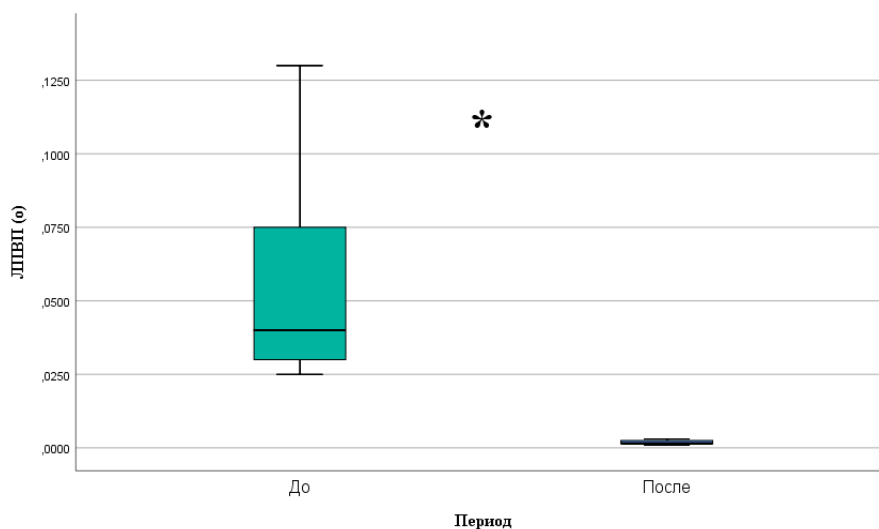


Рисунок 4.23 – Сравнение уровней ЛПВП в опытных образцах в основной группе «до лечения» и «после лечения»

При оценке зависимости вероятности «после» от «ЛПВП (о)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

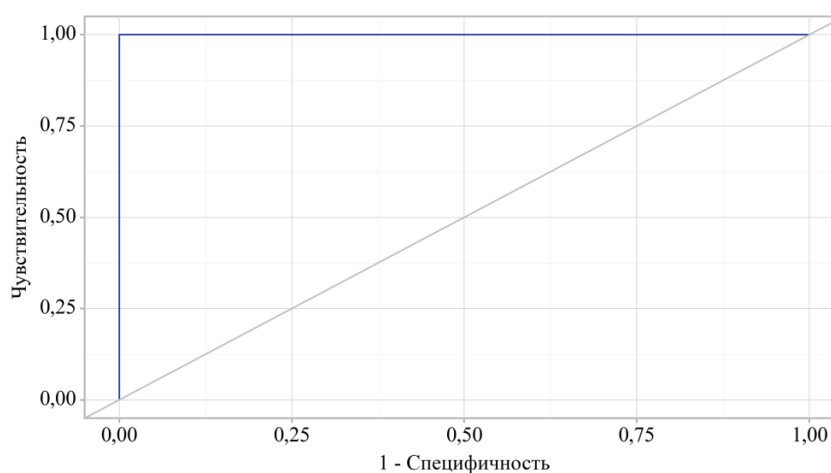


Рисунок 4.24 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «ЛПВП (о)»

Площадь под ROC-кривой составила $1 \pm 0,000$ с 95% ДИ: 1 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) [15].

При оценке зависимости вероятности после от «ЛПВП (о)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

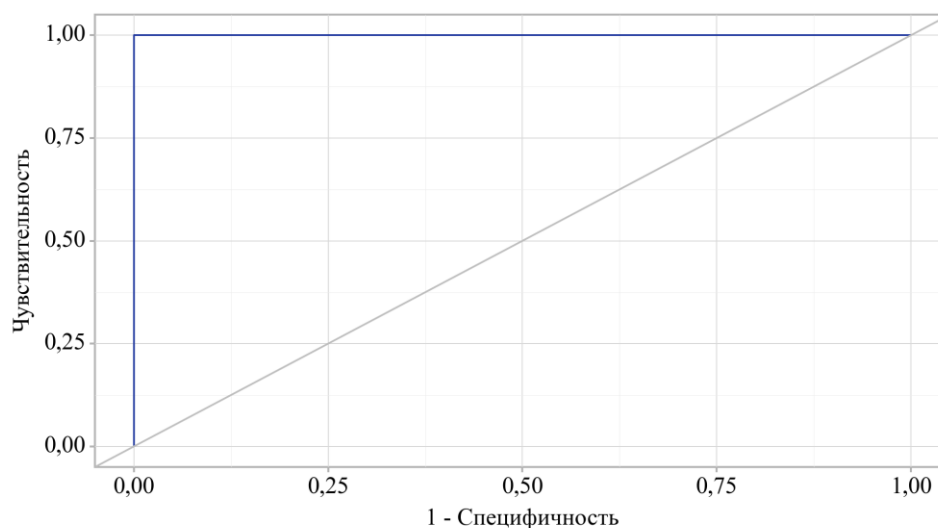


Рисунок 4.25 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «ЛПВП (о)»

Площадь под ROC-кривой составила 1 с 95% ДИ: 1 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

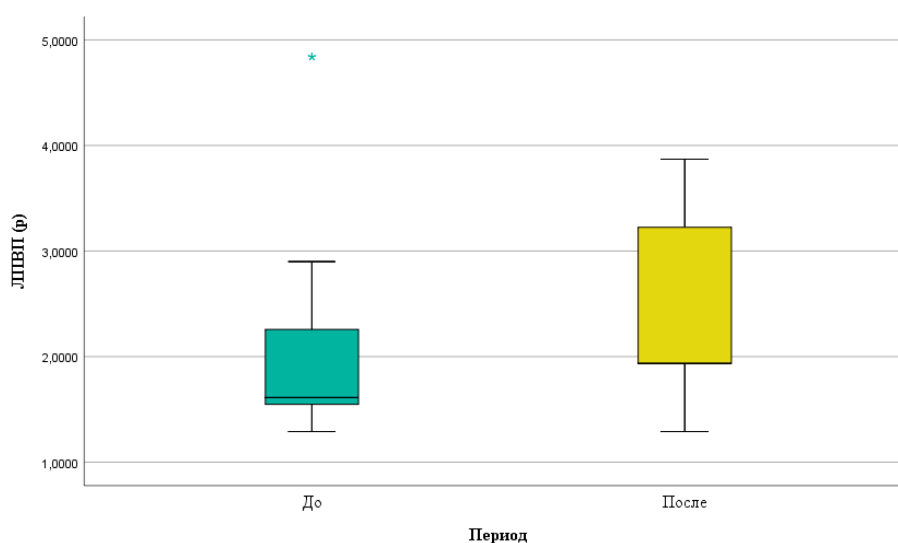


Рисунок 4.26 – Сравнение уровней ЛПВП на основании расчетов в основной группе «до лечения» и «после лечения»

При оценке зависимости вероятности после от «ЛПНП (p)» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

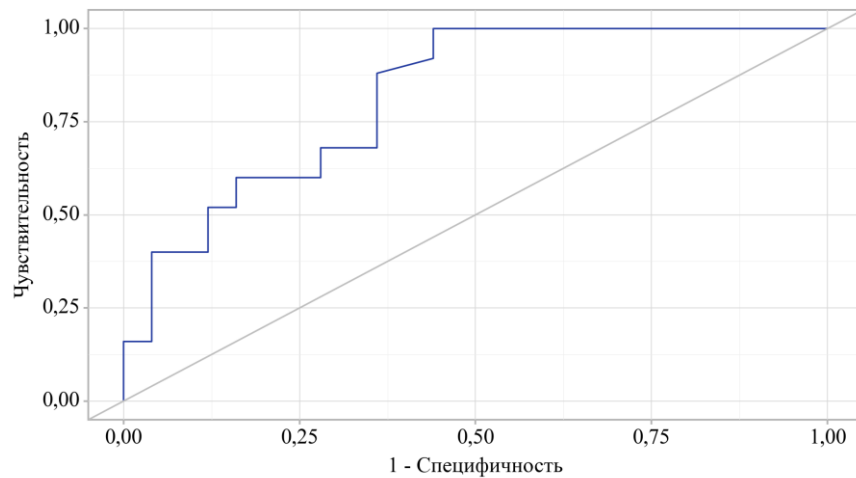


Рисунок 4.27 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периода от «ЛПНП (p)»

Площадь под ROC-кривой составила $0,818 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,698 – 0,937. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение «ЛПНП (p)» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,82. Период «после» прогнозировался при значении «ЛПНП (p)» ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 68% и 64%, соответственно [12].

4.3 Определение связей между показателями газотранспортного и липидного обменов. Результаты корреляционного анализа

Важно было провести анализ связи между этими двумя видами обменов в контрольной группе и в основной группе. В Таблице 4.5 представлены результаты корреляционного анализа и установленные связи между двумя видами обменов, газотранспортным и транспортными формами липидов (липопротеидами) в основной группе.

Таблица 4.5 – Результаты корреляционного анализа данных обменов в основной группе (вверху коэффициент корреляции r , внизу уровень значимости p)

	Лактат Расчет	ПВК Расчет	2,3ДФГ Расчет	Хсупер	Тг(p)	ЛПВП (p)	ЛПНП (p)	ЛПОНП
Лактат Расчет		-0,376 0,064	-0,04 0,850	0,455 0,022*	0,396 0,05*	-0,422 0,035*	-0,062 0,767	0,39 0,054
ПВК Расчет	-0,376 0,064		0,013 0,949	-0,573 0,003*	-0,684 <0,001*	0,469 0,018*	0,231 0,266	-0,691 0,001*
2,3ДФГ Расчет	-0,04 0,850	0,013 0,949		0,015 0,943	-0,207 0,322	0,378 0,063	0,16 0,445	-0,174 0,405
Хсупер	0,455 0,022*	-0,573 0,003*	0,015 0,943		0,554 0,004*	-0,461 0,02*	-0,44 0,028*	0,55 0,004*
Тг(p)	0,396 0,05*	-0,684 <0,001*	-0,207 0,322	0,554 0,004*		-0,411 0,041*	-0,679 0,001*	0,996 0,001*
ЛПВП (p)	-0,422 0,035*	0,469 0,018*	0,378 0,063	-0,461 0,02*	-0,411 0,041*		0,258 0,213	-0,407 0,043*
ЛПНП (p)	-0,062 0,767	0,231 0,266	0,16 0,445	-0,44 0,028*	-0,679 0,001*	0,258 0,213		-0,683 0,001*
ЛПОНП	0,39 0,054	-0,691 0,001*	-0,174 0,405	0,55 0,004*	0,996 0,001*	-0,407 0,043*	-0,683 0,001*	
Примечание: * – связь статистически значима при $p < 0,05$.								

Результаты корреляционного анализа данных газотранспортного и липидного обменов в контрольной группе описаны в Таблице 4.6. Так, хотелось бы отметить, что имеются различия между статистически значимыми связями в основной и контрольной группе: в контрольной группе наблюдается больше статистически значимых связей по показателю ЛПОНП, ПВК расчет, Тг(p) со всеми другими показателями, в основной группе много статистически значимых связей данных с ЛПНП (p) и ЛПОНП.

Таблица 4.6 – Результаты корреляционного анализа обменов в контрольной группе (вверху коэффициент корреляции r, внизу уровень значимости p)

	Лактат Расчет	ПВК Расчет	2,3ДФГ Расчет	Хсупер	Тг(р)	ЛПВП (р)	ЛПНП (р)	ЛПОНП
Лактат		-0,064	-0,034	-0,241	0,231	-0,164	0,494	0,28
Расчет		0,763	0,87	0,245	0,268	0,432	0,012*	0,175
ПВК	-0,064		0,633	0,269	-0,331	-0,3	-0,075	-0,325
Расчет	0,763		0,001*	0,193	0,106	0,145	0,723	0,113
2,3ДФГ	-0,034	0,633		0,258	-0,277	-0,467	0,068	-0,264
Расчет	0,87	0,001*		0,213	0,181	0,019*	0,746	0,203
Хсупер	-0,241	0,269	0,258		-0,508	-0,395	-0,716	-0,478
	0,245	0,193	0,213		0,01*	0,051	0,001*	0,016*
Тг(р)	0,231	-0,331	-0,277	-0,508		0,032	0,378	0,991
	0,268	0,106	0,181	0,01*		0,878	0,062	0,001*
ЛПВП (р)	-0,164	-0,3	-0,467	-0,395	0,032		0,146	0,032
	0,432	0,145	0,019*	0,051	0,878		0,487	0,878
ЛПНП (р)	0,494	-0,075	0,068	-0,716	0,378	0,146		0,381
	0,012*	0,723	0,746	0,001*	0,062	0,487		0,06
ЛПОНП	0,28	-0,325	-0,264	-0,478	0,991	0,032	0,381	
	0,175	0,113	0,203	0,016*	0,001*	0,878	0,06	
Примечание: *связь статистически значима при $p < 0,05$.								

При проведении попарного сравнительного анализа показателей газотранспортного и липидного обмена в основной и контрольной группе обращает на себя внимание статистически незначимое увеличение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах у пациентов основной группы, по сравнению с контролем. На 4,83% ($p=0,229$).

Известно из данных литературы, что процесс меланогенеза требует высоких затрат кислорода, который обеспечивает каскад реакций при синтезе меланина [18, 31]. Очевидно, при увеличении данного синтетического процесса в клетке происходит перераспределение путей утилизации кислорода. Часть молекулярного кислорода, необходимого для протекания процессов тканевого дыхания тратится на меланогенез. Что приводит к снижению окислительных процессов в клетках,

например, к снижению скорости окислительного фосфорилирования. Падение концентрации АТФ может приводить к нарушению работы систем активного транспорта в клетку, экзо- и эндоцитоза, а также к нарушениям работы внутриклеточных и межклеточных регуляторных систем.

4.4 Маркеры субклинического воспаления и метаболизма соединительной ткани

В патогенезе гиперпигментации, по последним научным данным, ключевую роль играет наличие субклинического воспаления. Поэтому важной задачей было определить значения различных иммунологических показателей в основном и контрольной группе, а также изменения их концентрации после лечения в основной группе [27, 39].

До начала терапии всем пациентам определялась степень тяжести гиперпигментации на основании расчёта индексов MASI (Melasma Area and Severity Index) и mMasi (Modified Melasma Area and Severity Index). А также применялась шкала GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) — шкала общего эстетического улучшения, которая используется для оценки изменений после эстетической процедуры по сравнению с исходным состоянием. Оценка эффективности терапии проводилась с учётом динамики индекса MASI до лечения и через 12 недель терапии. Сравнение показателей осуществляли до лечения и спустя 3 мес.

Таблица 4.7 – Сравнительный анализ иммунологических показателей в основной и контрольной группе

		Пациенты	Контроль (норма)	p
Коллаген, нг/мл	M±SD	7,09±1,88	2,12±0,79	0,0001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	7,54 [6,37;7,77]	2,08 [1,39;2,8]	
	Min-Max	2,57-9,89	1,08-3,09	

Продолжение Таблицы 4.7

MMP-1, нг/мл	M±SD	0,15±0,07	1,14±0,36	0,0001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,12 [0,1;0,21]	1,1 [1,09;1,27]	
	Min-Max	0,07-0,33	0,25-1,76	
R-IL-6, пг/мл	M±SD	9,24±1,36	6,68±1,17	0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	9,34 [8,33;9,79]	6,33 [6,15;7,01]	
	Min-Max	7,34-12,58	5,22-9,73	
IL-6, пг/мл	M±SD	1,4±2,2	0,31±0,36	0,832
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,1 [0,1;1,62]	0,2 [0,1;0,25]	
	Min-Max	0,1-6,7	0,1-1,3	
NOS-3, пг/мл	M±SD	0,06±0,2	0,01±0,036	0,471
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,001 [0,001;0,004]	0,001 [0,001;0001]	
	Min-Max	0,001-0,88	0,001-0,122	
HOI-1, нг/мл	M±SD	0,8±0,49	1,1±0,4	0,023*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,56 [0,48;0,99]	1,04 [0,8;1,34]	
	Min-Max	0,26-2,14	0,63-1,92	
SH, ммоль/л	M±SD	0,41±0,14	0,44±0,11	0,25
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	0,4 [0,32;0,43]	0,42 [0,36;0,5]	
	Min-Max	0,25-0,88	0,29-0,69	
Примечание: * – различия статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Манна-Уитни.				

В процессе формирования гиперпигментаций существенную роль играет воспаление в ответ на УФ-воздействие, а также фотостарение с сопровождающими его состояниями, такими как гиперкератоз и нарушение апоптоза, накопление сенесцентных, постмитотических клеток, а также эластоз [27, 66, 88]. Соответственно для определения в крови были выбраны такие параметры как коллаген, коллагеназа (она же MMP-1), MMP-3, IL-6 и R-IL-6. При сравнении

описанных биохимических показателей крови у пациентов с гиперпигментацией определялись статистически значимое увеличение концентрации коллагена.

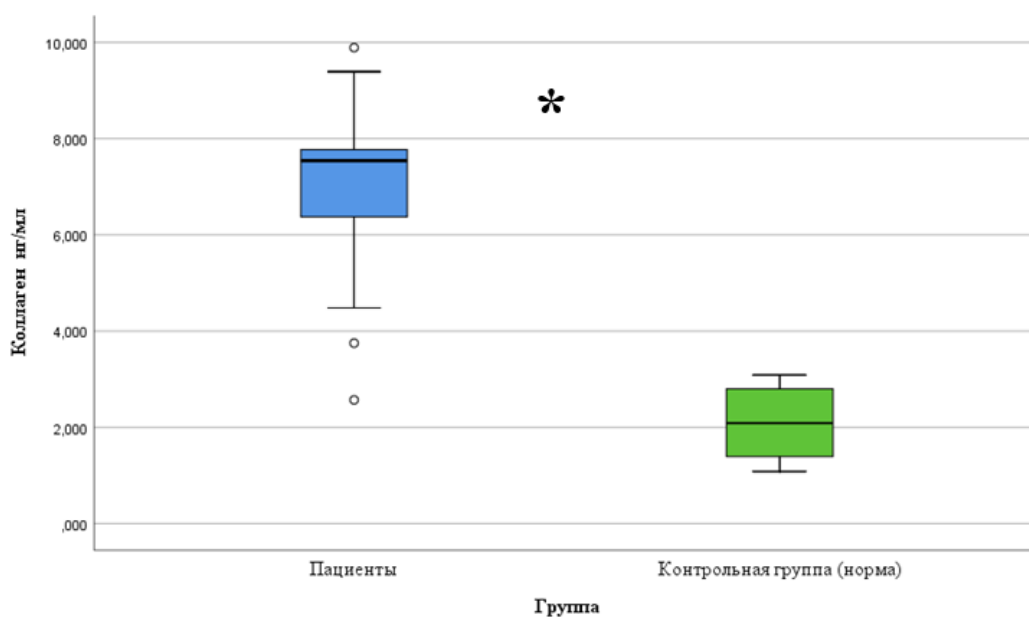


Рисунок 4.28 – Распределение Коллагена в исследуемых группах

При оценке зависимости вероятности попадания испытуемого в группу «Контроль (норма)» от коллагена нг/мл с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

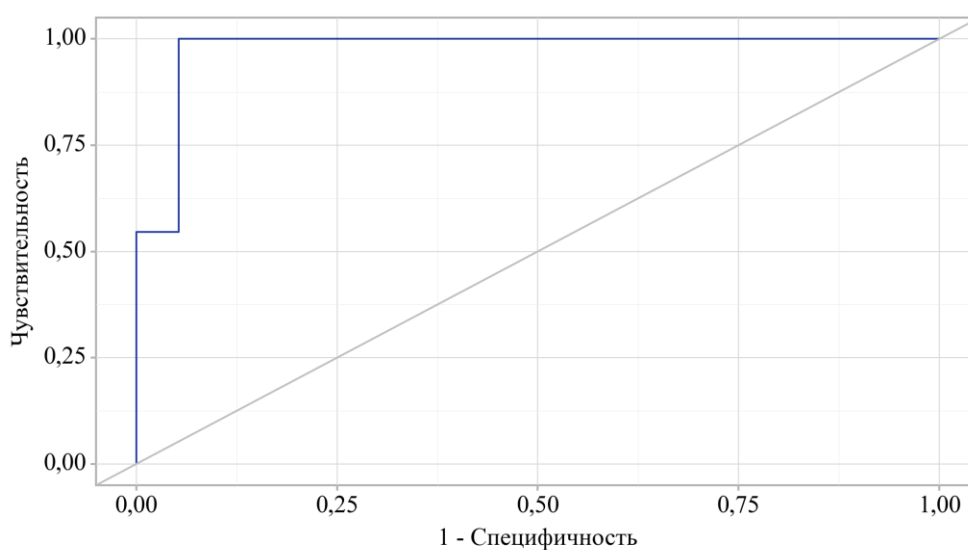


Рисунок 4.29 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности попадания в группы от коллагена нг/мл

Площадь под ROC-кривой составила $0,976 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,924 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение коллагена нг/мл в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,75 нг/мл. Попадание в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении коллагена нг/мла ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 94,7%, соответственно [12].

Уровень MMP-1 статистически значимо отличался у пациентов контрольной группы и был выше на 156,25 %, чем в основной группе. Что может свидетельствовать о патологическом изменении состояния межклеточного матрикса кожи и состояния соединительной ткани у пациентов с гиперпигментацией [26].

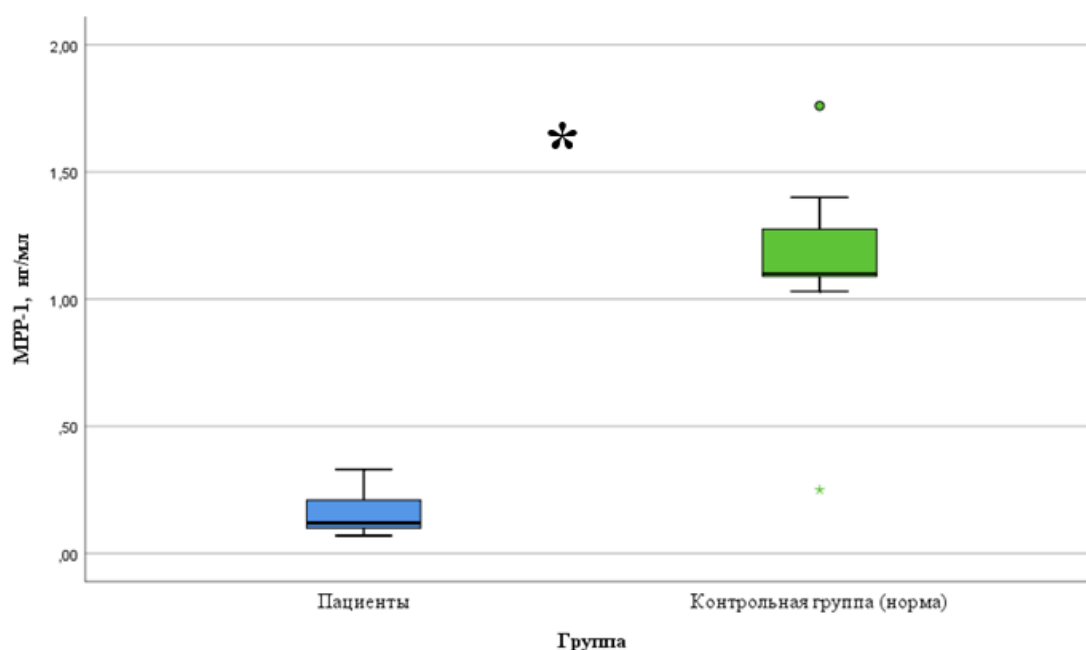


Рисунок 4.30 – Распределение MMP-1

При оценке зависимости вероятности попадания в группу «Контроль (норма)» от MMP-1 нг/мл с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

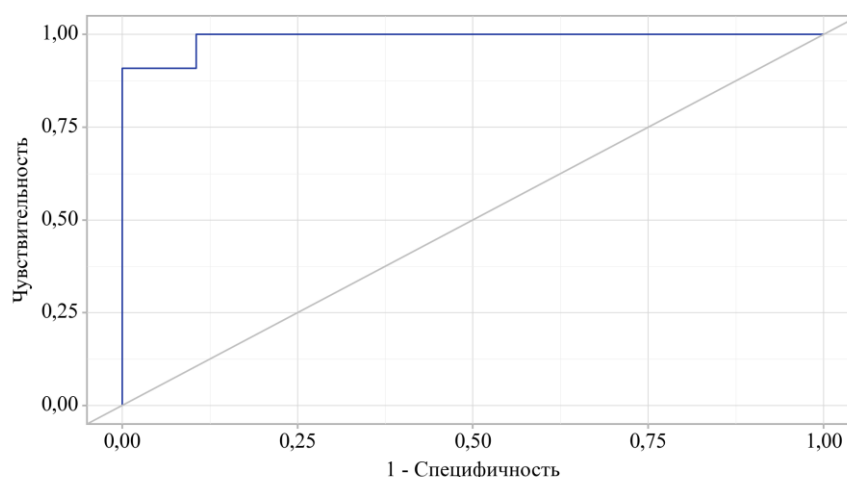


Рисунок 4.31 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от MMP-1 нг/мл

Площадь под ROC-кривой составила $0,990 \pm 0,021$ с 95% ДИ: 0,949 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение MMP-1 нг/мл в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,31. Попадание в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении MMP-1 нг/мл выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9% и 89,5%, соответственно [22].

А также были выявлены статистически значимые различия в отношении такого показателя, как R-IL-6.

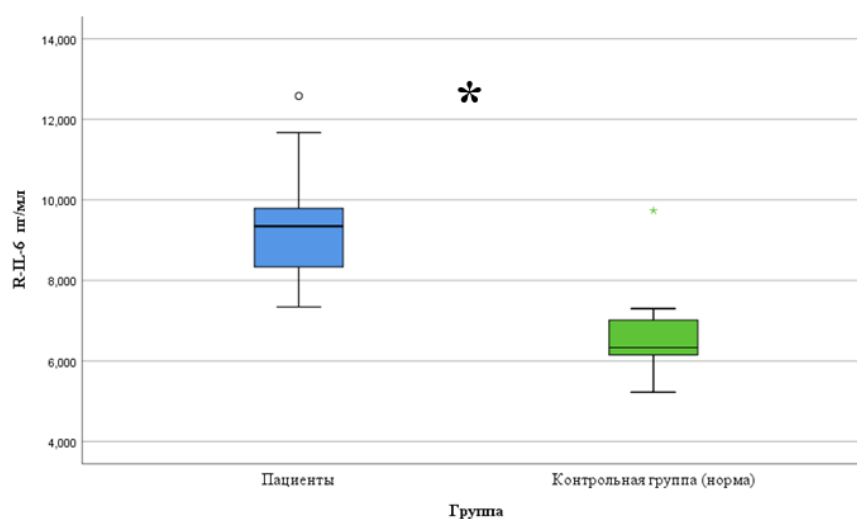


Рисунок 4.32 – Распределение R-IL-6 в исследуемых группах

При оценке зависимости вероятности попадания в группу «Контроль (норма)» от R-IL-6 пг/мл с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

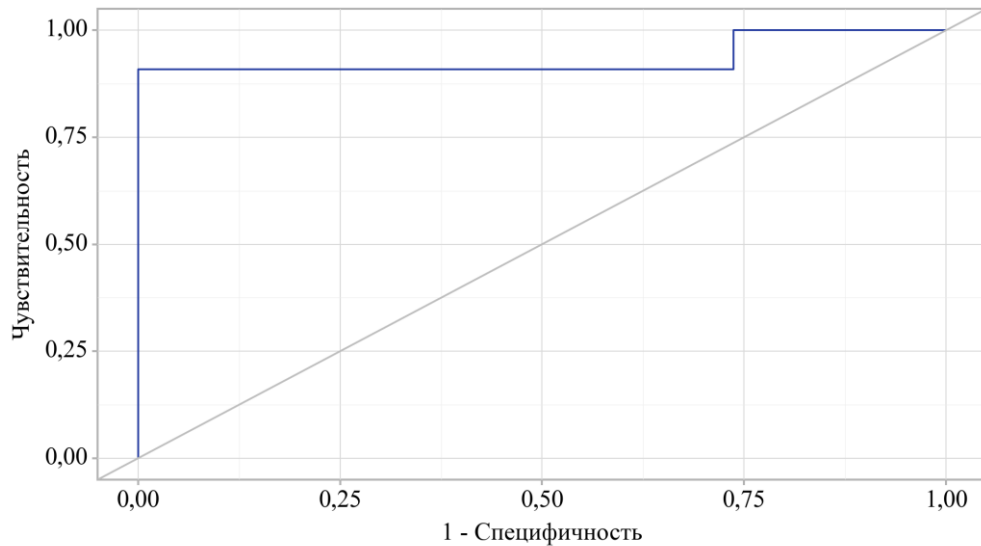


Рисунок 4.33 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от R-IL-6 пг/мл

Площадь под ROC-кривой составила $0,933 \pm 0,046$ с 95% ДИ: 0,844 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение R-IL-6 пг/мл в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,6 пг/мл. Попадание в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении R-IL-6 пг/мл ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9% и 94,7%, соответственно [12].

Важную роль в патогенезе развития и существования гиперпигментаций играет нарушение микроциркуляции в патологическом очаге. Что подтверждается при дерматоскопии и применении различных визуализаторов, таких как Antera 3D. В связи с этим представлялось значимым определение уровня фермента гемоксигеназы-1 (HOI-1).

Гемоксигеназа-1 (HOI-1) определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА). Является микросомальным ферментом, который катализирует

расщепление гема до биливердина, свободного железа и угарного газа. Данный фермент является индуцибельной изоформой, синтез которой повышается под влиянием температурного воздействия, а также компонентов гема, ионов тяжелых металлов, цитокинов и реактивных радикалов кислорода. А также является ключевым участником системы защиты и адаптации опухолевых клеток в условиях стресса [74, 84]. Снижение данного фермента у пациентов с гиперпигментациями может свидетельствовать о снижении адаптационных механизмов в обеспечении общего гомеостаза организма.

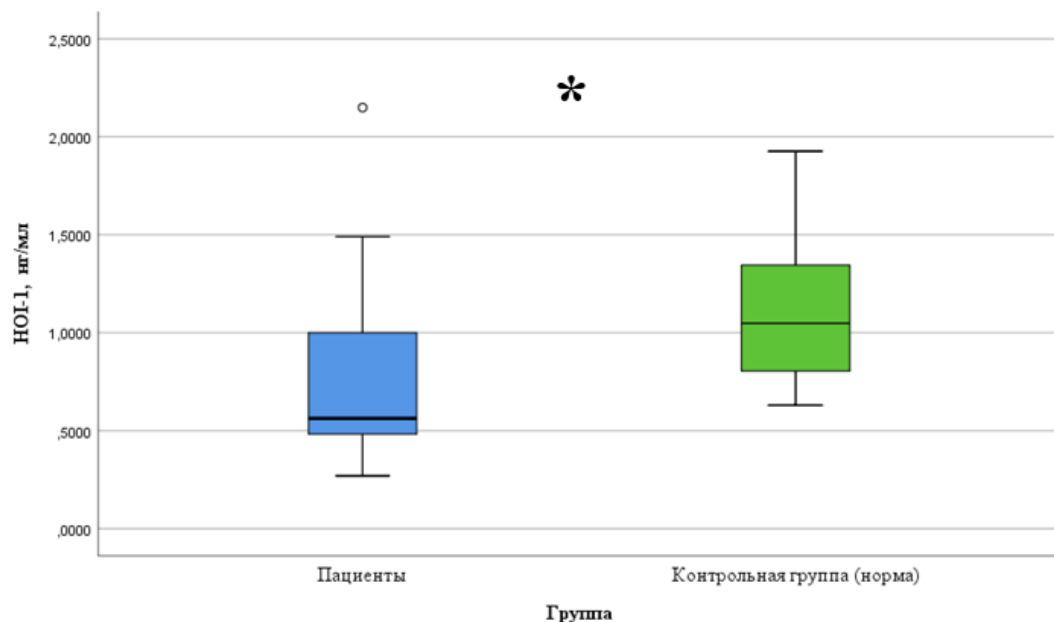


Рисунок 4.34 – Распределение NOI-1 в исследуемых группах

При оценке зависимости вероятности попадания в группу «Контроль (норма)» от NOI-1 нг/мл с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

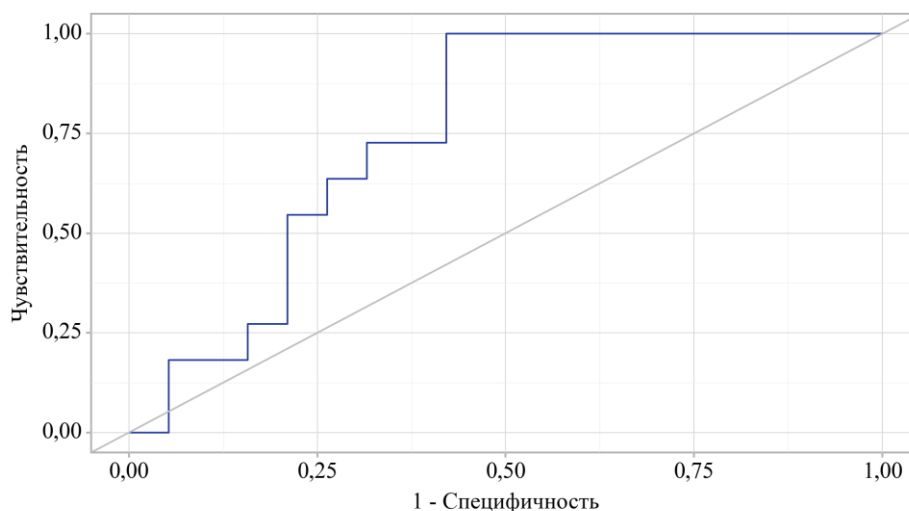


Рисунок 4.35 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от HOI-1 нг/мл

Площадь под ROC-кривой составила $0,751 \pm 0,098$ с 95% ДИ: 0,559–0,943. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,024$).

Пороговое значение HOI-1 нг/мл в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,89. Попадание в группу «Контроль (норма)» прогнозировалось при значении HOI-1 нг/мл выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,7% и 68,4%, соответственно [22].

Так как SH-группа входит в состав глутатиона, являющегося компонентом антиоксидантной защиты клетки, был изучен общий уровень тиола.

Уровень SH (общая сульфгидрильная группа/общий тиол) определялся колориметрическим методом. SH-группа является важной белковой структурой и редокс-реактивной группой в организмах. Сульфгидрил – один из наиболее активных и повсеместно распространенных лигандов в биологических системах. Он содержится в большинстве белков, а также в некоторых низкомолекулярных веществах. Сульфгидрильные группы играют важную роль в регуляции биохимических процессов как для редокс-механизма, так и для усиления функции некоторых гидролизированных биокатализаторов [19]. Соединения, содержащие сульфгидрильные группы, называются тиолами. Снижение уровня тиолов определяется при ряде заболеваний. В литературе имеются данные о связи общего

уровня тиолов и меланогенеза, в частности при гипопигментации, а именно витилиго (выше, чем в норме). В нашем исследовании при наличии гиперпигментации и ее отсутствии в группе контроля нами не были выявлены статистически значимые различия, но тем не менее, в основной группе данный показатель имел тенденцию к снижению.

При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и приеме некоторых лекарств, являющихся сильными окислителями, потенциала глутатионовой защиты может оказаться недостаточным, что приводит к увеличению содержания в клетках активных форм кислорода, вызывающих окисление SH-групп молекул гемоглобина. Образование дисульфидных связей между протомерами гемоглобина и метгемоглобина приводит к их агрегации — образованию телец Хайнца. Последние способствуют разрушению эритроцитов при попадании их в мелкие капилляры. Активные формы кислорода и сами разрушают мембраны, вызывая перекисное окисление липидов мембран: образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран, их разрушение и гемолиз эритроцитов [4, 5, 13, 14, 31].

В появлении гиперпигментации и ее обострении важную патогенетическую роль играет нарушение микроциркуляции в патологическом очаге. Что проявляется усиленным извитым сосудистым рисунком при дерматоскопии и при спектральном анализе. Поэтому один из показателей, определяющий эндотелиальную дисфункцию был выбран для изучения.

Такой биохимический маркер, как уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3), влияет на изменение биодоступности оксида азота, эндотелиальной дисфункции, как следствие определяет выраженность нарушений микроциркуляции. Играет роль в ингибировании апоптоза, стимулировании ангиогенеза, пролиферации [43]. Также повышается при хронической гипоксии. Данные патофизиологические процессы имеют важное значение в процессе меланогенеза. Поэтому изучение уровня данного фермента имело научный и практический интерес в качестве предиктора гиперпигментации. Нами не было

выявлено статистически значимых различий, но при этом, уровень имел тенденцию к повышению в основной группе.

При разделении основной группы на подгруппы: мелазма и ПВГ, и сравнении уровня показателей крови до и после лечения, были выявлены следующие изменения.

Таблица 4.8 – Маркеры субклинического воспаления и метаболизма соединительной ткани

Параметр	Группа	M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Min-Max	p
1	2	3	4	5	6
Коллаген нг/мл	0	7,37±1,58	7,5 [7;7,7]	3,75-9,89	p ₁ =0,001*
	1	2,12±0,9	2 [1,4;2,8]	1-3	p ₂ =0,882
	Мелазма	6,73±3,2	6,7 [4,5;8,9]	4,5-8,9	p ₃ =461
	ПВГ	6,56±2,43	7,5 [6,2;7,6]	2,57-8,9	p ₄ =0,035* p ₅ =0,013* p ₆ =0,739
ММР-1 нг/мл	0	0,14±0,07	0,11 [0,09;0,17]	0,09-0,33	p ₁ =0,001*
	1	1,14±0,36	1,1 [1,09;1,27]	0,25-1,76	p ₂ =0,926 p ₃ =0,395
	Мелазма	0,15±0,12	0,15 [0,07;0,24]	0,07-0,24	p ₄ =0,016* p ₅ =0,013*
	ПВГ	0,18±0,08	0,14 [0,13;0,24]	0,11-0,31	p ₆ =0,531
R-IL-6 пг/мл	0	9,1±1,3	8,84 [8,33;9,63]	7,34-12,6	p ₁ =0,001*
	1	6,68±1,17	6,33 [6,15;7,01]	5,2-9,7	p ₂ =0,96 p ₃ =0,51
	Мелазма	8,85±1,76	8,85 [7,6;10,1]	7,6-10,1	p ₄ =0,065 p ₅ =0,001*
	ПВГ	9,72±1,5	9,49 [9,39;10,5]	7,6-11,6	p ₆ =0,709

Продолжение Таблицы 4.8

1	2	3	4	5	6
IL-6 пг/мл	0	1,19±2,23	0,1 [0,1;1,02]	0,1-6,7	p ₁ =0,578 p ₂ =0,07 p ₃ =0,397 p ₄ =0,07 p ₅ =0,127 p ₆ =0,879
	1	0,31±0,36	0,2 [0,1;0,25]	0,1-1,3	
	Мелазма	2,45±3,3	2,45 [0,1;4,8]	0,1-4,8	
	ПВГ	1,48±1,98	1,03 [0,1;1,3]	0,1-4,9	
NOS-3 нг/мл	0	0,02±0,05	0,001 [0,001;0,001]	0,001-0,18	p ₁ =0,405 p ₂ =0,987 p ₃ =0,367 p ₄ =0,886 p ₅ =0,234 p ₆ =0,121
	1	0,01±0,036	0,001 [0,001;0,001]	0,001-0,12	
	Мелазма	0,004±0,004	0,004 [0,001;0,007]	0,001- 0,007	
	ПВГ	0,178±0,39	0,001 [0,001;0,007]	0,001-0,88	
NOI-1 нг/мл	0	0,81±0,57	0,55 [0,43;1,14]	0,27-2,1	p ₁ =0,161 p ₂ =0,237 p ₃ =0,227 p ₄ =0,358 p ₅ =0,987 p ₆ =0,472
	1	1,1±0,4	1,04 [0,8;1,34]	0,63-1,92	
	Мелазма	0,88±0,61	0,88 [0,45;1,32]	0,45-1,32	
	ПВГ	0,73±0,24	0,6 [0,55;0,96]	0,5-1,03	

Продолжение Таблицы 4.8

1	2	3	4	5	6
SH ммоль/л	0	0,38±0,11	0,37 [0,32;0,42]	0,25-0,7	p ₁ =0,207 p ₂ =0,338 p ₃ =0,349 p ₄ =0,982 p ₅ =0,745 p ₆ =0662
	1	0,45±0,12	0,42 [0,37;0,5]	0,29-0,69	
	Мелазма	0,37±0,06	0,37 [0,33;0,41]	0,32-0,41	
	ПВГ	0,5±0,21	0,43 [0,41;0,45]	0,32-0,88	
Примечание: * – различия статистически значимы при p<0,05, где p ₁ – 0-1, p ₂ – 0-мелазма, p ₃ – 0-ПВГ, p ₄ – 1-мелазма, p ₅ – 1-ПВГ, p ₆ – мелазма-ПВГ; 0 –Контроль, 1 – основная группа.					

Так как процесс гиперпигментации связан с изменением структуры соединительной ткани, дермальную основу, которой составляет коллаген и эластин, нам представлялось интересным изучить такие показатели как, коллаген, MMP-1, MMP-3. Уровень Коллагена был выше в основной группе на 72.41%. Уровень MMP-1 статистически значимо отличался у пациентов контрольной группы и был выше на 156,25 %. Снижение коллагеназы свидетельствует об активном синтезе коллагена. Уровень MMP-3 был выше до лечения на 42.86%. У пациентов с мелазмой уровень коллагена был выше на 11.94%, чем у пациентов с ПВГ [26]. Уровень MMP-1 в подгруппах с мелазмой и ПВГ не значимо отличался на 6.67%.

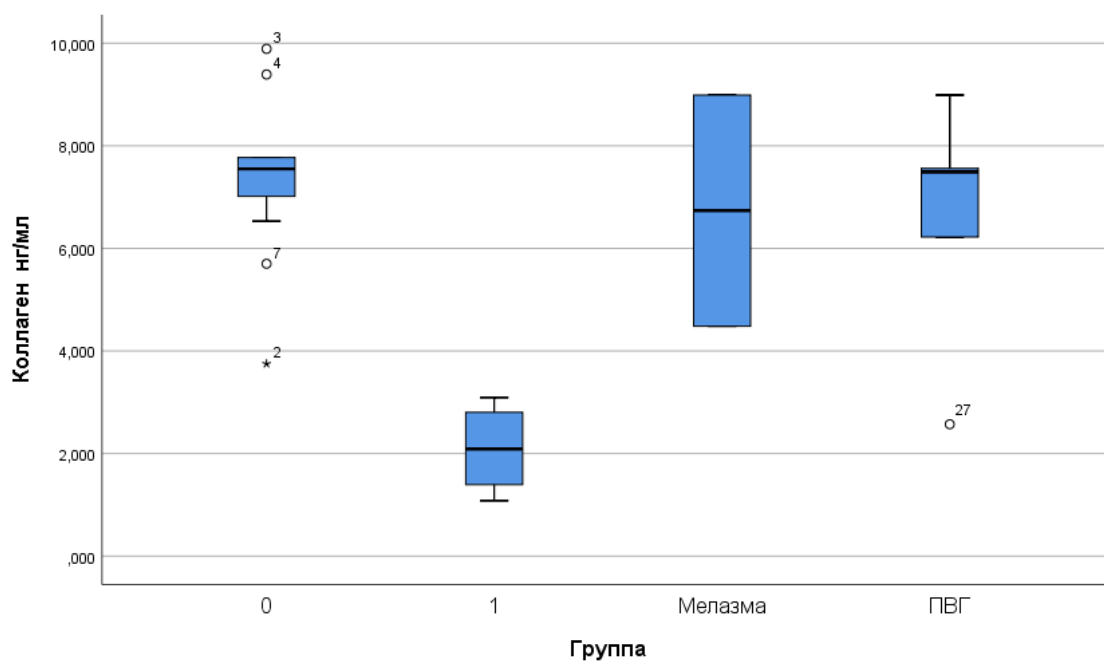


Рисунок 4.36 – Распределение Коллагена

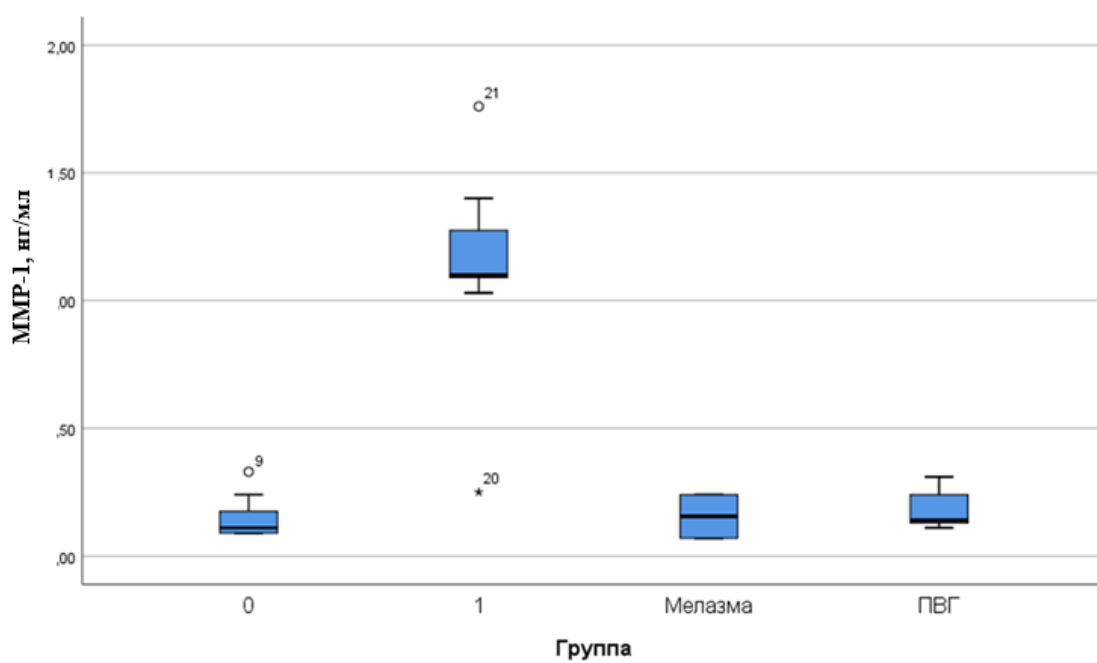


Рисунок 4.37 – Распределение ММР-1

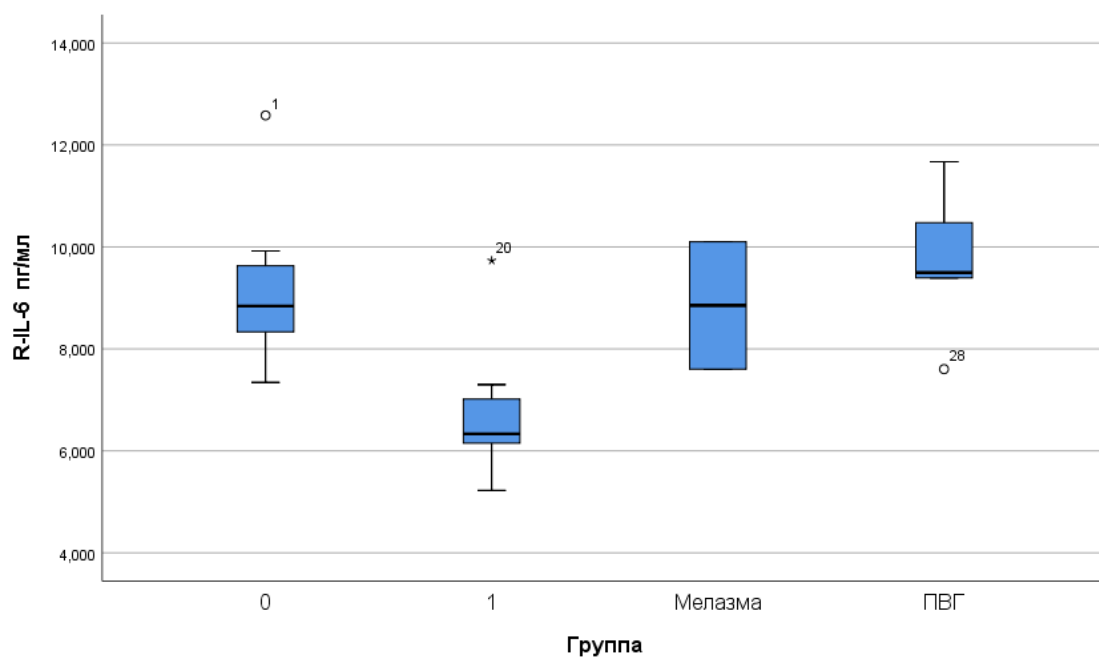


Рисунок 4.38 – Распределение R-IL-6

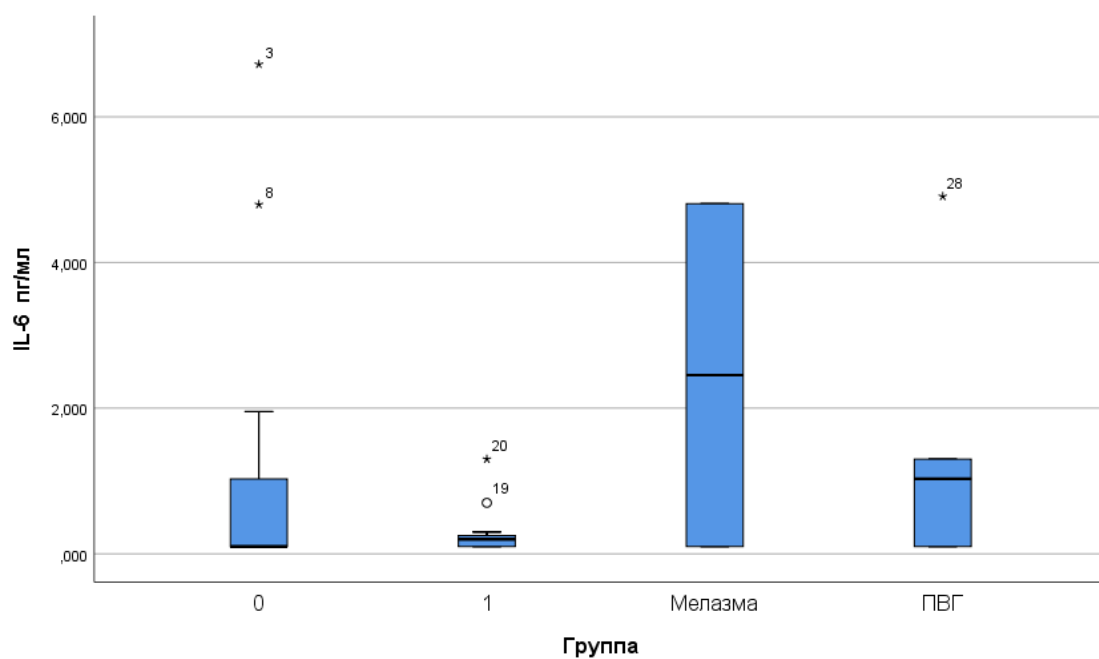


Рисунок 4.39 – Распределение IL-6

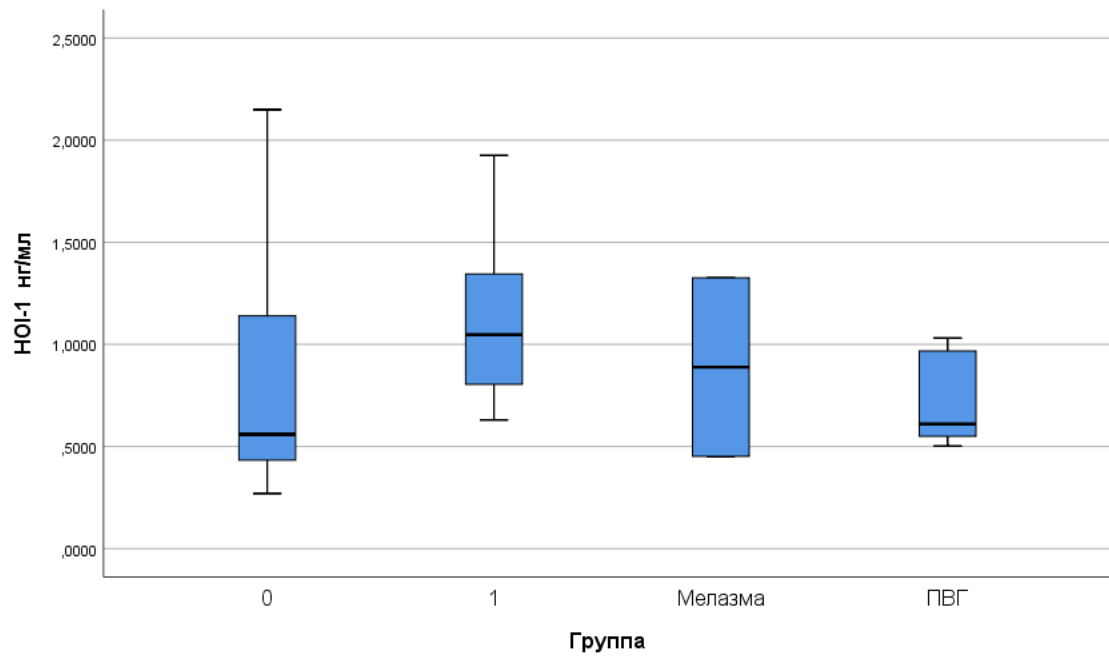


Рисунок 4.40 – Распределение NOI-1

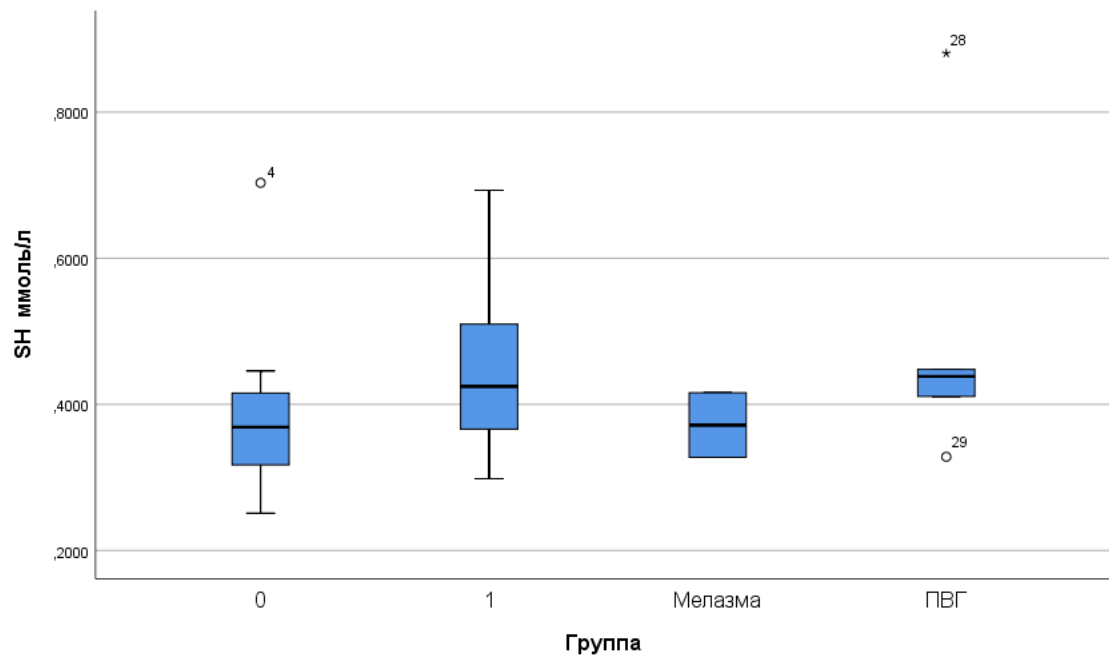


Рисунок 4.41 – Распределение SH

В ходе исследования определялись уровни MMP-3, γ (IP-10), гликопротеин-39 до и после лечения.

Таблица 4.9 – Сравнительный анализ до и после лечения показателей субклинического воспаления и метаболизма соединительной ткани [6]

		До	После	p
ММР-3, нг/мл	M±SD	7,2±12,4	2,75±1,5	0,002*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	3,5 [2,71;6,28]	2 [1,79;3,32]	
	Min-Max	1,85-71,16	0,93-6,17	
γ(IP-10), пг/мл	M±SD	28,2±26,8	11,26±11	0,171
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	27,2 [0;43,2]	6 [3,6;17,4]	
	Min-Max	0-99,9	1,69-39,1	
Гликопротеин-39(СН13L1,YKL-40,HC gp-39), пг/мл	M±SD	79,9±38	238,4±69	0,001*
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	65,1 [52,5;99,1]	259,4 [189,5;280,1]	
	Min-Max	28,3-185,3	84,69-339,1	
Примечание: * – различия статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Вилкоксона.				

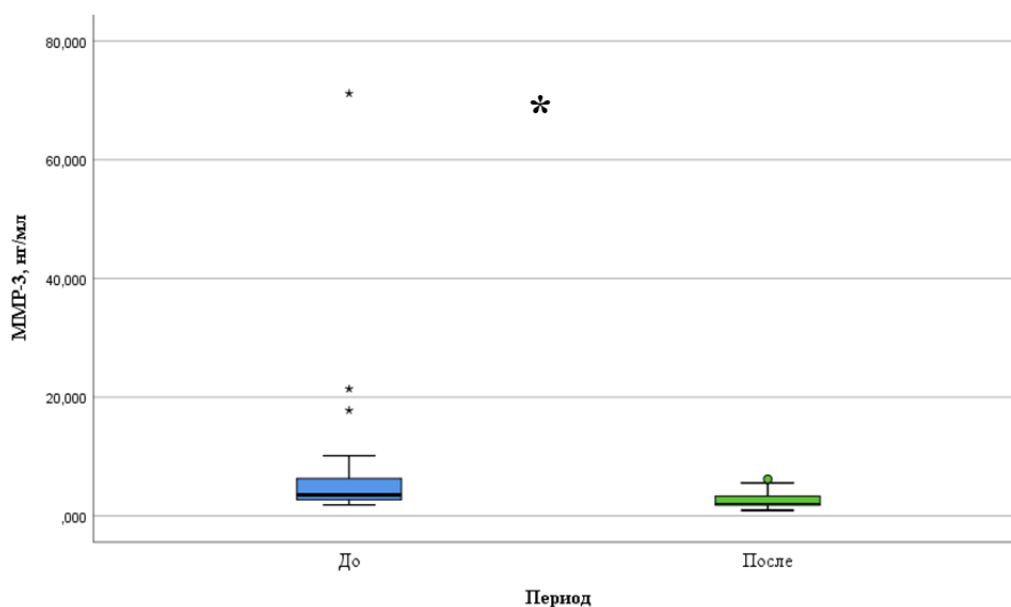


Рисунок 4.42 – Уровень ММР-3 до и после лечения

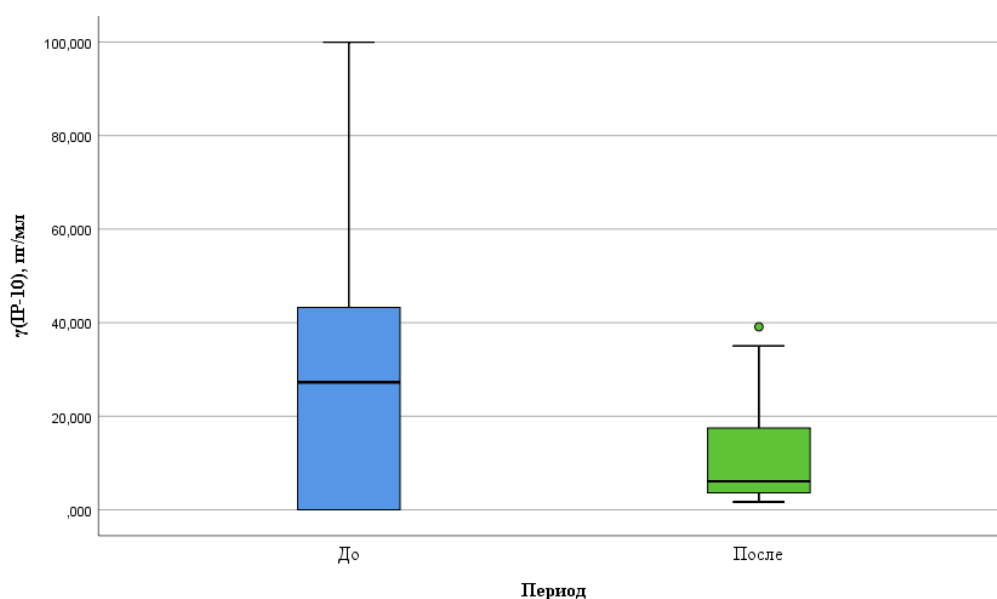


Рисунок 4.43 – Уровень γ (IP-10) до и после лечения

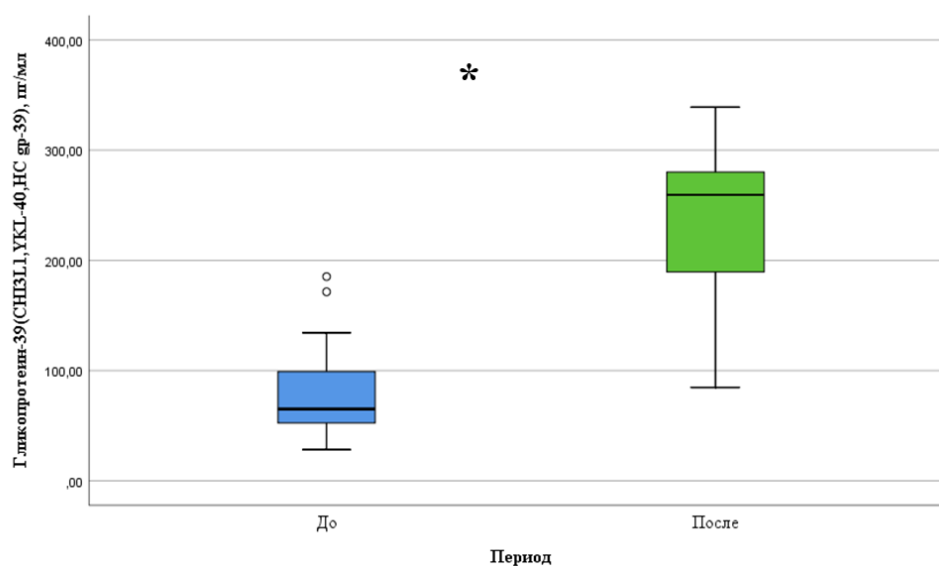


Рисунок 4.44 – Гликопротеин-39(CHI3L1, UKL-40, HS gp-39) до и после лечения

Однако, следует отметить, что в процессе проведения исследования, было установлено, что γ (IP-10)- индуцибельный белок интерферона (количественный) имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86% [25].

При этом следует обратить внимание, что количество UKL-40 – хрящевой гликопротеина-39 имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59%. Повышение данного показателя лежит в

основе хронического воспаления и высокой клеточной активности [14, 23]. Известно, что секретируется хондроцитами, синовиальными клетками, нейтрофилами, активированными макрофагами. Коррелирует со степенью воспаления.

В связи с этим можно говорить о развитии патологического процесса и вовлечении в каскад патологических реакций систем жизнеобеспечения, к которым с полным основанием можно отнести циркулирующий эритроцитарный пул, как включение механизмов повреждения, так и формирование защитно-приспособительных реакций, реализуемых на молекулярно-мембранном уровне и направленных на обеспечение тканевого гомеостаза, адаптацию клеточной популяции в целом.

В данном диссертационном исследовании были изучены показатели газотранспортной функции эритроцитов, липидного обмена, а также особенности различных метаболических изменений при гиперпигментациях кожи.

Известно, что патология гиперпигментации кожи связана с повышением скорости клеточной пролиферации эпидермального слоя [8, 11, 18]. В связи с чем эпидермальная ткань требует повышенного поступления кислорода, строительных, энергетических субстратов и повышенного поступления катионов и анионов. Снижение уровня ПВК в эритроцитах пациентов с гиперпигментацией отражает активацию скорости анаэробного гликолиза, что может влиять на газотранспортную функцию эритроцитов.

Однако, следует отметить, что уровень 2,3-ДФГ в основной группе статистически не значимо отличался от контроля, но имел тенденцию к увеличению. Очевидно, повышенная концентрация лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ свидетельствует о том, что часть кислорода используется не на тканевое дыхание, а на усиленный синтез меланина и насыщение им соседних кератиноцитов. Другими словами, происходит изменение приоритета потребления кислорода в сторону синтеза меланина.

В складывающейся метаболической ситуации повышенный синтез меланина требует участия большого количества кислорода. Активация синтеза меланина,

связанного с гиперпигментацией, и усиленное слушивание кератиноцитов сопровождается ещё более усиленным потреблением кислорода, что приводит к его неравномерному перераспределению между структурами клеток и метаболическими путями [8, 18, 31].

Таким образом, следует думать о том, что в ткань поступает одинаковое количество кислорода, а распределение между метаболическими путями происходит разное.

В клинической группе пациентов с гиперпигментацией отмечается значительный рост уровня лактата (различия статистически значимы, $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни). Что может являться приспособительной реакцией к метаболической гипоксии на фоне усиленной пролиферации при гиперпигментациях кожи.

Процесс формирования гиперпигментации связан с нарушением микроциркуляции, приводящий к развитию локальной гипоксии, которая приводит к изменениям транспорта кислорода. На основании определения таких показателей как лактат, ПВК, 2,3-ДФГ. Косвенным показателем, отражающим утилизацию молекулярного кислорода, является показатель степени окисления субстратов и продуктов общего пути катаболизма, в частности ПВК и молочной кислоты. Рост концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах обеих клинических групп свидетельствует о конформационных изменениях структуры гемоглобина и приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду. Подобные явления принято рассматривать как адаптационный механизм, направленный на улучшение снабжения тканей кислородом [24]. Характер изменения 2,3-ДФГ является показателем «надежности» адаптационных механизмов, связанных с повышением эффективности функций системы транспорта и утилизации кислорода, а также гарантом сохранения структурно-функциональной целостности эритроцитов. Так как уровень 2,3-ДФГ статистически не менялся в основной группе до лечения по сравнению с контролем. Мы предполагаем, что ПВК переходит в лактат. А количество поступающего кислорода достаточно для пролиферации на определенном этапе.

Метаболизм в эритроцитах, в сущности, ограничен анаэробным гликолизом и гексозомонофосфатным шунтом, а главным источником энергии является глюкоза. В процессе гликолиза молекула глюкозы расщепляется на 2 молекулы молочной кислоты. Энергетический выход составляет 2 молекулы АТФ. Образующаяся при гликолизе АТФ является, прежде всего, субстратом Na^+/K^+ -АТФ-азы, которая поддерживает мембранный потенциал эритроцитов. Кроме того, АТФ поддерживает сам процесс гликолиза, поскольку гексокиназная и фосфофруктокиназная реакции энергозависимы. Последней реакцией анаэробного гликолиза является восстановление пирувата в лактат, катализируемой лактатдегидрогеназой. Молочная кислота метаболизируется, в основном, в почках, сердце, печени, и лишь единично экскретируется с мочой. Лактат – своеобразный тупик в метаболизме, поскольку единственно возможным путем его утилизации является превращение молочной кислоты в пируват. Данный процесс возможен путем обращения лактатдегидрогеназной реакции при наличии аэробных условий. Большая часть пирувата окисляется до CO_2 и ацетил-СоА. Окисление последнего в цикле трикарбоновых кислот обеспечивает образование 36 (или 38) молекул АТФ. На фоне дефицита кислорода углеводный метаболизм в клетке резко нарушается, что сопровождается накоплением молочной кислоты и резким снижением энергетических возможностей клетки [24, 29, 31, 51].

Формирование пигментации кожи рассматривается как физиологический механизм в ответ на воспаление, связанное с УФ-излучением главным образом [8, 67]. Изменения уровня провоспалительных металлопротеаз (ММР-1, ММР-3) и цитокинов (IL-6, R-IL-6) свидетельствует о формировании субклинического воспаления у пациентов с гиперпигментациями. Более заметными их изменениями в подгруппе с вторичной формой (ПВГ). При клиническом улучшении уровни данных показателей снижались.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что явление гиперпигментации кожи сопровождается перестройкой метаболизма клеток крови, направленной на сохранение кислородного и энергетического гомеостаза структур кожи. Для обеспечения формирования гиперпигментации и меланогенеза как

процесса, необходимо поступление достаточного количества пластических и энергетических субстратов. Что приводит к неравномерному перераспределению поступающих к коже кислорода, жирных кислот, а также к изменению межклеточного матрикса кожи. Данные указывают на нарушение процессов гликогенолиза и возникновение метаболического блока на уровне лактата.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема гиперпигментации кожи патогенетически связана с избыточной продукцией меланина и с избыточной чувствительностью меланоцитов, а также с воспалением в ответ на УФ-излучение. В самих меланоцитах меланин образуется в особых органеллах – меланосомах, которые в своем развитии проходят 4 стадии, постепенно продвигаясь к периферии меланоцита, приобретая всё большую оптическую плотность и в таком виде передаются множеству соседних кератиноцитов, насыщая их меланином.

Проведение терапии мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации остается достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствует универсальная эффективная схема лечения. По данным литературных источников, эффективность применяемых методов лечения различна. Существует несколько наиболее эффективных методов лечения, но при этом отмечается необходимость в дополнительных научных исследованиях с целью изучения механизмов патогенеза, а также терапии гиперпигментации [28, 33, 35]. Основная цель лечения заключается в замедлении распространенности и роста меланоцитов, угнетении образования меланосом. Монотерапия в лечении пигментного заболевания со сложным патогенезом в большинстве случаев приводит к неудовлетворительным результатам с высокой частотой рецидивов.

Проведение терапии мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации остается достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствует универсальная эффективная схема лечения. Существует несколько методов лечения, но при этом отмечается необходимость в дополнительных научных исследованиях с целью изучения механизмов патогенеза.

Наиболее перспективными видами терапии являются разного рода лазерные воздействия. В процессе лечения неаблятивным лазерным излучением происходит фрагментация гранул меланина, а сами меланосомы медленно нагреваются и разрушаются, но клеточная мембрана и ядро клетки остаются нетронутыми [28, 93]. При этом активируются процессы фагоцитоза. Известно, что в процессе

фагоцитоза включаются кислород-зависимые механизмы. Кислород необходим для продукции фагоцитами активных форм кислорода (АФК). При этом происходит увеличение интенсивности дыхания фагоцита и активация аэробных путей обмена субстратов. В процессе кислородзависимых механизмов фагоцитоза происходит повышение потребления кислорода, потребления глюкозы и её окисления в пентозофосфатном пути, а также повышение продукции перекиси водорода.

Известно, что для поддержания процесса повышенного меланогенеза требуется дополнительное поступление кислорода, энергетических и пластических субстратов. Поэтому для изучения патогенетических механизмов в данном диссертационном исследовании были изучены показатели газотранспортной функции эритроцитов, липидного обмена, а также особенности различных метаболических изменений при гиперпигментациях кожи [8, 18].

Эритроцит, тесно контактируя и взаимодействуя со всеми тканями, своей структурой и метаболической перестройкой отражает происходящие в организме изменения как физиологического, так и патологического характера [24]. Таким образом, эритроцит является универсальной мембранной моделью для изучения метаболических процессов в организме.

Известно, что патология гиперпигментации кожи связана с повышением скорости клеточной пролиферации эпидермального слоя [8, 11, 18]. В связи с чем эпидермальная ткань требует повышенного поступления кислорода, строительных, энергетических субстратов и активного поступления катионов и анионов. Полученным исследованием было установлено, что в клинической группе пациентов с гиперпигментацией уровень ПВК в эритроцитах был достоверно снижен на фоне резкого увеличения концентрации лактата и скорости анаэробного гликолиза. Высокая скорость гликолиза может влиять на газотранспортную функцию эритроцитов. Отмечался значительный рост уровня лактата (различия статистически значимы, $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни) в эритроците. Повышение этого показателя может являться приспособительной реакцией на фоне усиленной пролиферации при гиперпигментациях кожи.

Следует отметить, что уровень 2,3-ДФГ в основной группе статистически не значимо отличался от контроля, но имел тенденцию к увеличению [8, 18, 59]. Можно предположить, что повышенная концентрация лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ свидетельствует о том, что ткань получает достаточное количество кислорода, но мы предполагаем, что кислород используется не только на тканевое дыхание, а еще и на усиленный синтез меланина, и насыщение им соседних кератиноцитов. На основании полученных данных мы предполагаем, что в основной клинической группе, происходит изменение приоритета потребления кислорода в сторону синтеза меланина. Таким образом, распределение его внутри клетки происходит по-разному: в норме и при гиперпигментации.

В складывающейся метаболической ситуации происходит перераспределение кислорода, необходимого для повышенного синтеза меланина в процессе меланогенеза, а повышение уровня фермента NO-синтазы принимающей участие в вазодилатации, свидетельствует о вероятных изменениях микроциркуляции в очагах гиперпигментации.

Таким образом, следует думать о том, что в ткань поступает одинаковое количество кислорода, а распределение между метаболическими путями происходит разное.

Тенденция к повышению 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов основной клинической группы до лечения может свидетельствовать о повышенной потребности меланоцитов в кислороде в процессе меланогенеза.

Характер изменения 2,3-ДФГ является показателем «надежности» адаптационных механизмов, связанных с повышением эффективности функций системы транспорта и утилизации кислорода, а также гарантом сохранения структурно-функциональной целостности эритроцитов. Так как уровень 2,3-ДФГ статистически не менялся в основной группе до лечения по сравнению с контролем, а концентрация ПВК снижалась на фоне повышенной концентрации лактата, мы предполагаем, что ПВК переходит в лактат. Таким образом, количество поступающего кислорода достаточно для пролиферации на определенном этапе.

Характер повышения уровня 2,3-ДФГ у пациентов основной группы после лечения говорит о клеточной адаптивной реакции в ответ на длительное перераспределение кислорода, не на тканевое дыхание, а на усиленный меланогенез.

В условиях гиперпигментации и ее обострении важную патогенетическую роль в процессе формирования играет нарушение микроциркуляции в патологическом очаге [35, 98]. Что проявляется усиленным извитым сосудистым рисунком при дерматоскопии и при спектральном анализе. Поэтому для исследования был выбран такой биохимический маркер, как NOS-3, определяющий в том числе эндотелиальную дисфункцию.

Известно, что уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3), влияет на изменение биодоступности оксида азота, эндотелиальной дисфункции, как следствие определяет выраженность нарушений микроциркуляции, а также играет роль в ингибировании апоптоза, стимуляции ангиогенеза, пролиферации. Также известно, что уровень синтазы оксида азота повышается при хронической гипоксии, в качестве ответной реакции при меланогенезе. Поэтому изучение уровня данного фермента имело научный и практический интерес в качестве предиктора гиперпигментации. Нами не было выявлено статистически значимых различий, однако уровень NOS-3 имел тенденцию к повышению в основной клинической группе. Следует отметить значительной тесноты прямую корреляцию с тяжестью течения и клиническим улучшением после лечения, что свидетельствует об улучшении процесса микроциркуляции в очаге после лечения и, следовательно, к уменьшению риска рецидива.

При оценке связи R-IL-6 (рецептор IL-6), который является белковым комплексом, связывающимся на поверхности клетки с интерлейкином-6 (IL-6) и регулирующим рост и дифференцировку клеток; в основной группе до лечения и объективной шкалы mMASI была установлена заметной тесноты прямая корреляционная связь, в том числе в обеих подгруппах и с мелаzmой, и с ПВГ. То есть при повышении тяжести клинических проявлений данный показатель возрастал ($p=0,020$).

При исследовании корреляционных связей после лечения в основной группе отмечалась заметной тесноты прямая связь по провоспалительному цитокину IL-6 (интерлейкин-6). В подгруппе с мелазмой до лечения отмечалась умеренной тесноты прямая корреляционная связь между тяжестью течения по шкалам и Хо, уровнем коллагена, IL-6, MMP-3 и уровнем общего тиола (SH-группа). При изучении корреляционной связи в подгруппе с мелазмой после лечения отмечалась умеренной тесноты прямая связь между улучшением клинической картины (снижением показателей по шкалам MASI) и снижением уровня ЛПНП, коллагена и NOI-1 (Гемоксигеназа-1). На этом фоне была выявлена заметной тесноты корреляционная связь со снижением уровня IL-6, а также весьма высокой тесноты обратная корреляционная связь между снижением уровня NOS-3 и общего тиола при более высоких показателях тяжести течения по шкалам. При оценке связи Хо (общего холестерина) до лечения и тяжестью проявлений по другой объективной шкале mMASI до лечения была установлена умеренной тесноты прямая связь. Что можно объяснить повышенной потребностью эпидермальной ткани в субстратах [50, 51]. А именно жирных кислотах для построения клеточных мембран и поддержания процесса слущивания кератиноцитов, наблюдаемого при гиперпигментации. А также были подтверждены заметной тесноты прямые связи по IL-6, R-IL-6, YKL-40. И обратные корреляционные связи заметной тесноты между тяжестью проявлений и уровнем NOS-3 и общего тиола, NOI-1.

При этом после лечения в подгруппе с мелазмой были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи по уровню коллагена, а также обратные связи заметной тесноты с уровнем MMP-1, SH. В подгруппе с ПВГ (поствоспалительной гиперпигментацией) до лечения выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с NOI-1, и заметная обратная связь с R-IL-6. В подгруппе с ПВГ после лечения были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с IL-6, NOS-3, умеренные прямые - по коллагену, общему тиолу, ЛПОНП, коллагену. Высокая прямая - по IL-6. И обратная умеренной тесноту по MMP-1, γ (IP-10) и MMP-3.

γ (IP-10)- индуцибельный белок интерферона имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86%.

При этом следует обратить внимание, что количество YKL-40 – хрящевой гликопротеина-39 имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59%. Повышение данного показателя лежит в основе хронического воспаления и высокой клеточной активности. Коррелирует со степенью воспаления.

В связи с этим можно говорить о развитии патологического процесса и вовлечении в каскад патологических реакций систем жизнеобеспечения, к которым с полным основанием можно отнести циркулирующий эритроцитарный пул, как включение механизмов повреждения, так и формирование защитно-приспособительных реакций, реализуемых на молекулярно-мембранном уровне и направленных на обеспечение тканевого гомеостаза, адаптацию клеточной популяции в целом.

Формирование пигментации кожи рассматривается как физиологический механизм в ответ на воспаление, связанное с УФ-излучением главным образом. Изменения уровня провоспалительных металлопротеаз (ММР-1, ММР-3) и цитокинов (IL-6, R-IL-6) свидетельствует о формировании субклинического воспаления у пациентов с гиперпигментациями. Более заметными их изменениями в подгруппе с вторичной формой (ПВГ). При клиническом улучшении уровни данных показателей снижались.

Известно из данных литературы [76, 88], что процесс меланогенеза требует высоких затрат кислорода, который обеспечивает каскад реакций при синтезе меланина. Очевидно, при увеличении данного синтетического процесса в клетке происходит перераспределение путей утилизации кислорода. Часть молекулярного кислорода, необходимого для протекания процессов тканевого дыхания тратится на меланогенез. Что приводит к снижению окислительных процессов в клетках, например, к снижению скорости окислительного фосфорилирования. Падение концентрации АТФ может приводить к нарушению работы систем активного

транспорта в клетку, экзо- и эндоцитоза, а также к нарушениям работы внутриклеточных и межклеточных регуляторных систем.

Гемоксигеназа-1 (HOI-1) является микросомальным ферментом, который катализирует расщепление гема до биливердина, свободного железа и оксида углерода. Данный фермент является индуцибельной изоформой, синтез которой повышается под влиянием температурного воздействия, а также компонентов гема, ионов тяжелых металлов, цитокинов и реактивных радикалов кислорода [31, 66]. При этом также является ключевым участником системы защиты и адаптации опухолевых клеток в условиях стресса. Снижение данного фермента у пациентов с гиперпигментациями может свидетельствовать о снижении адаптационных механизмов в обеспечении общего гомеостаза организма.

Обращает на себя внимание повышенное содержание коллагена в крови пациентов основной группы. Что говорит о нарушении процесса апоптоза и сопровождается усилением уровня активности металлопротеаз. Хроническое субклиническое воспаление проявляется активацией провоспалительных цитокинов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и увеличению сосудистой проницаемости и, как следствие, нарушению микроциркуляции.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что явление гиперпигментации кожи сопровождается перестройкой метаболизма клеток крови, направленной на сохранение кислородного и энергетического гомеостаза структур кожи. Для обеспечения формирования гиперпигментации и меланогенеза как процесса, необходимо поступление достаточного количества пластических и энергетических субстратов. Что приводит к неравномерному перераспределению поступающих к коже кислорода, жирных кислот, а также к изменению метаболизма межклеточного матрикса кожи.

При анализе терапевтической эффективности при мелазме и ПВГ выявлены достоверные различия показателей (лактат, пируват, 2,3-ДФГ, общий холестерин, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, коллаген, MMP-1, MMP-3, NOS-3, HOI-1, SH, R-IL-6, γ (IP-10), YKL-40) до и после лечения. Проведенное исследование послужило основой алгоритма инструментальной диагностики биофизических показателей

кожи, отличающейся высокой экономичностью и сокращением срока лечения. Разработанная комбинированная схема лечения больных с мелазмой и поствоспалительной гиперпигментацией кожи способствует уменьшению пигментации в очаге поражения в более короткие сроки, является эффективным и безопасным методом, имеет дифференциальный подход и универсальность в применении.

ВЫВОДЫ

1. На основании изучения клинических особенностей мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации и определения клинического индекса MASI выявлено, что при мелазме преобладало более тяжелое течение по площади и тяжести, при поствоспалительной гиперпигментации – средней степени тяжести. При оценке по клиническому индексу mMASI при мелазме преобладало тяжелое и среднетяжелое течение, при поствоспалительной гиперпигментации – среднетяжелое течение. По субъективному клиническому индексу GAIS для оценки общей удовлетворенности лечением при мелазме – отмечался хороший результат терапии (индекс 2), при поствоспалительной гиперпигментации был выявлен хороший и отличный результат (индекс 3). При оценке инструментальным мультиспектральным методом Antera 3D общий уровень меланина на единицу измеряемой площади при мелазме была больше 0,6, при ПВГ – 0,4-0,5. Относительное отклонение при мелазме – 9-11%, при ПВГ – 6-7%.

2. При проведении исследования газотранспортной функции эритроцитов кожи и липопропротеидов различных классов в сыворотке выявлены нарушения однородного характера при мелазме и поствоспалительной гиперпигментации. Было установлено, что в эритроцитах женщин клинической группы с гиперпигментацией кожи концентрация пировиноградной кислоты (ПВК) достоверно снижена на 86% по сравнению с контрольной группой. При этом отмечался рост уровня лактата на 167,4 %. После применения курса комбинированного лечения (топического и аппаратного) уровень лактата снизился на 68,82%, концентрация 2,3-ДФГ выросла на 43,24%. Уровень общего холестерина у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо отличался от контроля, на 18,64%. При этом после лечения уровень данного показателя снизился на 23,21%. Уровень ЛПНП после лечения снизился на 82,77% на фоне роста уровня ЛПВП на 18,6%. При определении уровня фермента гемоксигеназы-1 (НОИ-1) в основной группе выявлено снижение на 47,12%. При этом у пациентов с мелазмой был выше на 31,82%, чем в группе с ПВГ. При исследовании ряда

показателей системного субклинического воспаления у пациентов с мелазмой уровень R-IL-6 был выше на 7,23%. Однако, в основной группе был выше на 28,39% по сравнению с контролем. Уровень IL-6 у пациентов с мелазмой был выше на 57,96%. Было установлено, что уровень γ (IP-10)- индуцибельного белка интерферона имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86%. Количество YKL-40 (хрящевой гликопротеина-39) имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59%. При исследовании метаболизма соединительной ткани и субклинического воспаления выявлены более значимые различия в группе с мелазмой. Уровень коллагена был выше в основной группе на 72,41% по сравнению с контролем. При этом у пациентов с мелазмой уровень коллагена был выше на 11,94%, чем у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией. Уровень MMP-1 статистически значимо отличался у пациентов контрольной группы и был выше на 156,25 %. Уровень MMP-3 в основной группе был выше до лечения на 42,86%

3. На основании проведенного исследования и выявленных изменений были дифференцированы подходы к лечению. При мелазме применялся терапевтический лазер с модуляцией добротности с длиной волны 1064 нм Nd:Yag с манипулой R28, диаметром пятна 8 мм, длительностью импульса 5 нс, а при поствоспалительной гиперпигментации - терапевтический лазер Nd:Yag SP Dynamis, вариант исполнения M021-4AF/3, с длиной волны 1064 нм в микросекундном диапазоне длительности импульса. Использование представленных аппаратных методов в сочетании с топической терапией является эффективным и безопасным.

4. Предиктором рецидива мелазмы является повышение уровня лактата, общего холестерина, ЛПНП, коллагена, MMP-1, MMP-3, хрящевого гликопротеина-39, индуцибельного белка интерферона, гемоксигеназы-1. Лечение в интермиттирующей схеме (1 процедура в 3 месяца на протяжении первого года наблюдения) снижает риск рецидива мелазмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученным исследованием было установлено, что в основной клинической группе пациентов с гиперпигментацией уровень пирувата в эритроцитах был снижен на фоне активации скорости анаэробного гликолиза, что может влиять на газотранспортную функцию эритроцитов. Отмечался значительный рост уровня лактата в эритроците. Повышение этого показателя может являться приспособительной реакцией к метаболической гипоксии на фоне усиленной пролиферации при гиперпигментациях кожи. Мы предполагаем, что повышенная концентрация лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ свидетельствует о том, что ткань получает достаточное количество кислорода, но часть концентрации кислорода используется не на тканевое дыхание, а на усиленный синтез меланина и насыщение им соседних кератиноцитов. То есть происходит изменение приоритетов потребления. После лечения в основной клинической группе уровень пирувата в эритроците повысился при синхронном снижении лактата. Уровень 2,3-ДФГ в эритроците после лечения в основной группе увеличился на 15,38%. Характер повышения данного показателя говорит о клеточной адаптивной реакции в ответ на длительное снижение потребления кислорода, не на тканевое дыхание, а на усиленный меланогенез.

При изучении изменений показателей липопротеидов был выявлен повышенный уровень общего холестерина у пациентов основной клинической группы по сравнению с контролем на 22,2%. Уровень ЛПНП в основной группе был выше 58,3% по сравнению с контролем. При изучении данных показателей после лечения было отмечено снижение общего холестерина на 43,3% по сравнению с показателем до лечения. Уровень ЛПНП также имел значительное снижение после лечения в основной клинической на 146,6% по сравнению с цифрами до лечения. Выявленные изменения подтверждают адаптационную реакцию организма для обеспечения свободными жирными кислотами эпидермальной ткани, как необходимыми синтетическими компонентами для усиленного меланогенеза.

Уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3) имел значительной тесноты прямую корреляцию с тяжестью течения и клиническим улучшением после лечения, что свидетельствует об улучшении процесса микроциркуляции в очаге после лечения и, следовательно, к уменьшению риска рецидива. При оценке связи R-IL-6 (рецептор IL-6), установлена заметной тесноты прямая корреляционная связь, в том числе в обеих подгруппах и с мелазмой, и с поствоспалительной гиперпигментацией.

При исследовании корреляционных связей после лечения в основной клинической группе отмечалась заметной тесноты прямая связь по провоспалительному цитокину IL-6 (интерлейкин-6). Как в подгруппе с мелаzmой, так и с вторичной формой. В подгруппе с мелаzmой до лечения отмечалась умеренной тесноты прямая корреляционная связь между тяжестью течения по шкалам и Хо, уровнем коллагена, MMP-3 и уровнем общего тиола (SH-группа). При изучении корреляционной связи в подгруппе с мелаzmой после лечения отмечалась умеренной тесноты прямая связь между улучшением клинической картины (снижением показателей по шкалам MASI) и снижением уровня ЛПНП, коллагена и NOI-1 (Гемоксигеназа-1). На этом фоне была выявлена заметной тесноты корреляционная связь со снижением уровня IL-6, а также весьма высокой тесноты обратная корреляционная связь между снижением уровня NOS-3 и общего тиола при более высоких показателях тяжести течения по шкалам. При оценке связи Хо (общего холестерина) до лечения и тяжестью проявлений по другой объективной шкале mMASI до лечения была установлена умеренной тесноты прямая связь. Что можно объяснить повышенной потребностью эпидермальной ткани в субстратах [8, 67]. А именно жирных кислотах для построения клеточных мембран и поддержания процесса слущивания кератиноцитов, наблюдаемого при гиперпигментации. А также были подтверждены заметной тесноты прямые связи по IL-6, R-IL-6, YKL-40. И обратные корреляционные связи заметной тесноты между тяжестью проявлений и уровнем NOS-3 и общего тиола, NOI-1.

При этом после лечения в подгруппе с мелаzmой были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи по уровню коллагена, а также обратные

связи заметной тесноты с уровнем MMP-1, SH. В подгруппе с ПВГ (поствоспалительной гиперпигментацией) до лечения выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с NOI-1, и заметная обратная связь с R-IL-6. В подгруппе с ПВГ после лечения были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с IL-6, NOS-3, умеренные прямые - по коллагену, общему тиолу, ЛПОИП, коллагену. Высокая прямая - по IL-6. И обратная умеренной тесноту по MMP-1, γ (IP-10) и MMP-3.

γ (IP-10)- индуцибельный белок интерферона имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86%.

При этом следует обратить внимание, что количество YKL-40 – хрящевой гликопротеина-39 имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59%. Повышение данного показателя лежит в основе хронического воспаления и высокой клеточной активности. Коррелирует со степенью воспаления.

В связи с этим можно говорить о развитии патологического процесса и вовлечении в каскад патологических реакций систем жизнеобеспечения, к которым с полным основанием можно отнести циркулирующий эритроцитарный пул, как включение механизмов повреждения, так и формирование защитно-приспособительных реакций, реализуемых на молекулярно-мембранном уровне и направленных на обеспечение тканевого гомеостаза, адаптацию клеточной популяции в целом.

Формирование пигментации кожи рассматривается как физиологический механизм в ответ на воспаление, связанное с УФ-излучением главным образом. Изменения уровня провоспалительных металлопротеаз (MMP-1, MMP-3) и цитокинов (IL-6, R-IL-6) свидетельствует о формировании субклинического воспаления у пациентов с гиперпигментациями. Более заметными их изменениями в подгруппе с вторичной формой (ПВГ). При клиническом улучшении уровни данных показателей снижались.

Известно из данных литературы, что процесс меланогенеза требует высоких затрат кислорода, который обеспечивает каскад реакций при синтезе меланина [23,

31, 37]. Очевидно, при увеличении данного синтетического процесса в клетке происходит перераспределение путей утилизации кислорода. Часть молекулярного кислорода, необходимого для протекания процессов тканевого дыхания тратится на меланогенез. Что приводит к снижению окислительных процессов в клетках, например, к снижению скорости окислительного фосфорилирования. Падение концентрации АТФ может приводить к нарушению работы систем активного транспорта в клетку, экзо- и эндоцитоза, а также к нарушениям работы внутриклеточных и межклеточных регуляторных систем.

Обращает на себя внимание повышенное содержание коллагена в крови пациентов основной группы. Что говорит о нарушении процесса апоптоза и сопровождается усилением уровня активности металлопротеаз. Хроническое субклиническое воспаление проявляется активацией провоспалительных цитокинов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и увеличению сосудистой проницаемости и, как следствие, нарушению микроциркуляции.

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что явление гиперпигментации кожи сопровождается перестройкой метаболизма клеток крови, направленной на сохранение кислородного и энергетического гомеостаза структур кожи. Для обеспечения формирования гиперпигментации и меланогенеза как процесса, необходимо поступление достаточного количества пластических и энергетических субстратов. Что приводит к неравномерному перераспределению поступающих к коже кислорода, жирных кислот, а также к изменению метаболизма межклеточного матрикса кожи.

Полученные данные позволили подтвердить целесообразность примененных методов лечения, учитывая форму заболевания. И разработать дифференциальный подход к лечению при мелазме и поствоспалительной гиперпигментации, позволяющий осветлить гиперпигментированные участки кожи.

Топическая терапия не отличилась при изначальном выборе в 2х подгруппах с идиопатической и вторичной формами заболевания. И была направлена на химическое ингибирование меланогенеза. Удаление гиперпигментированных очагов осуществлялось физическими методами. В подгруппе с мелаzmой

действительно целесообразно применение Q-Switch лазерного излучения в наносекундном диапазоне для фрагментации гранул меланина с фотоакустическим селективным механизмом действия без абляции. Это механизм, называемый «субклеточный селективный фототермолиз» [10, 87, 104]. Длинные дендритные отростки гиперактивных меланоцитов обрезаются (дендрэктомия), и происходит функциональное подавление меланоцитов, что приводит к уменьшению количества меланосом. Используется низкая плотность потока энергии, которая приходит к тканям поэтапно за несколько (1-10) импульсов, а не одним этапом с большой пиковой мощностью, что позволяет и эффективно фрагментировать меланин и исключить риск рецидива, благодаря минимальной тепловой нагрузке на ткани, а, следовательно, с отсутствием воспаления и гиперемии после воздействия. А также данное воздействие позволяет работать с соединительной тканью кожи, а именно с коллагеном, улучшая структуру межклеточного матрикса. То есть осуществляется воздействие на фотостарение. Опираясь на выявленные системные изменения выбор другой неаблятивной лазерной технологии импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом (Nd:Yag), в микросекундном диапазоне, оправдан. Так как излучение поглощается не только меланином, коллагеном, но и гемоглобином. Что позволяет улучшить микроциркуляцию в патологическом очаге, и, следовательно, максимально снизить риск рецидивов. Таким образом, поставленная цель была достигнута. Комбинированное лечение имело свое обоснование с точки зрения выявленных в ходе исследования патогенетических изменений. Разработаны дифференциальные подходы к терапии и оптимизированы схемы лечения.

Впервые были определены системные изменения газотранспортной функции эритроцитов крови у пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи. А также исследованы изменения данных показателей крови после применения аппаратных и топических средств коррекции. Объяснена роль транспортных форм липидов – липопротеидов различных классов в возникновении и поддержании данного процесса. Впервые исследованы различные иммунологические показатели крови у пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи, а также их

изменения после терапии. Что помогает выявить и охарактеризовать роль субклинического воспаления в возникновении и поддержании данного внешнего проявления кожи.

Впервые научно обоснован и разработан комбинированный метод терапии больных с мелазмой и ПВГ с использованием топической терапии и аппаратных способов коррекции, опираясь на выявленные изменения. Доказана их высокая эффективность и безопасность.

С нашей точки зрения для решения одной из поставленных задач, в качестве профилактических мер после лечения, необходимо использование солнцезащитных средств (spf-крем) в ежедневном применении. А также возможно применение биологически активных добавок в периоды времени с повышенной солнечной инсоляцией. Такие как $\omega 3$ для стабилизации клеточных мембран и снижения уровня ЛПНП и общего холестерина, таким образом снижая поток синтетических субстратов (жирных кислот) для обеспечения повышенного меланогенеза [10, 32, 37]. А также возможно применение витамина С и железа, при его недостатке, для обеспечения антиоксидантного действия, кислородного обеспечения тканей, повышения адаптивных возможностей организма [38]. Рекомендовано применение витамина Е, который ингибирует образование свободных радикалов, противодействуя повреждению клеточных мембран в результате перекисного окисления липидов, а также уменьшает количество 8-гидроксидезоксигуанозина, вырабатываемого активными формами кислорода, стимулирует выработку IL-6, что обеспечивает противовоспалительный эффект [16, 38]. Рекомендовано также применение Коэнзима, который обеспечивает мембраностабилизирующее действие, восстанавливает окисленную форму витамина Е, участвует в процессах окислительного фосфорилирования, участвует в клеточном энергетическом обмене [16]. Данные рекомендации носят профилактический характер и имеют научное обоснование в литературе. Учитывая выявленные системные изменения у пациентов с гиперпигментацией возможно применение данных биологически активных добавок для стабилизации полученного положительного эффекта после лечения и профилактики рецидивов.

Проведенное исследование послужило основой оптимизации алгоритма инструментальной диагностики биофизических показателей кожи, отличающейся высокой экономичностью и сокращением срока лечения. Разработанная комбинированная схема лечения больных с мелазмой и поствоспалительной гиперпигментацией кожи способствует уменьшению пигментации в очаге поражения в более короткие сроки, является эффективным и безопасным методом, имеет дифференциальный подход и универсальность в применении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- ММР-1 – матриксная металлопротеаза -1
- ММР-3 – матриксная металлопротеаза -3
- МСГ – меланоцитстимулирующий гормон
- НАДФН2 – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
- ОК – оральные контрацептивы
- ПВГ – поствоспалительная гиперпигментация
- ПВК – пировиноградная кислота
- ПГК – приобретенные гиперпигментации кожи
- Тг – триацилглицериды
- УФ – ультрафиолетовое излучение
- Хо – общий холестерин
- цАМФ – 3',5'-циклический аденозинмонофосфат
- цАМФ-РКА – цАМФ-зависимая протеинкиназа
- bFGF – базовый фактор роста фибробластов
- ЕТ-1 – эндотелин-1
- HGF – фактор роста гепатоцитов
- НОИ-1 – фермент гемоксигеназа-1
- IL-6 – интерлейкин-6
- KGF – фактор роста кератиноцитов
- L-ДОФА – L-3,4-дигидроксифенилаланин
- MTF – фактор транскрипции, связанный с микрофталмом
- Nd:Yag – неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате

NGF – фактор роста нервов

NO – оксид азота

NOS-3 – эндотелиальная синтаза оксида азота

POMC – пептиды, полученные из проопиомеланокортина

QSL – Q-Switch laser

R-IL-6 – рецептор интерлейкина-6

SCF – фактор стволовых клеток

SH – общая сульфгидрильная группа/общий тиол

TRP – связанные с тирозиназой белки

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

YKL-40 – хрящевой гликопротеин-39

γ (IP-10) – индуцибельный белок интерферона γ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, Э. С. Лабораторная характеристики нарушений жирового обмена / Э. С. Айвазян, Е. А. Маковей, С. Г. Ситало // Современный научный вестник. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 23-26.
2. Атлас косметической дерматологии / М. Р. Аврам, М. Р. Цзао, С. Танноус, М. М. Аврам ; перевод с английского под редакцией Н. Н. Потекаева. – Москва : БИНОМ ; Санкт-Петербург : Диалект, 2013. – 294 с. – ISBN 978-0-07-143761-5. – Текст: непосредственный.
3. Балтабаев, М. К. Оптимизация методов лечения мелазмы (хлоазмы) / М. К. Балтабаев, Д. Ч. Курбанова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2023. – № 3. – С. 73-79. – DOI: 10.17513/srms.1345.
4. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник /под ред. С.Е. Северина. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с. – ISBN: 978-5-9704-3027-9.
5. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 768 с. – ISBN: 978-5-9704-3762-9.
6. Волков, А. А. Комплексное лечение туберкулеза мочевыводящих путей и других заболеваний, осложненных обструктивной уropатией : специальность 3.1.13. «Урология и андрология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Волков Андрей Александрович; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». – Москва, 2024. – 324 с.
7. Глушкова, М. В. Диагностика приобретенных гиперпигментаций кожи / М. В. Глушкова, О. А. Сидоренко. – Текст: непосредственный // Мечниковские чтения – 2024 : сборник трудов 97-й Всероссийской научно-практической конференции студенческого научного общества с международным участием / под общей редакцией Н. В. Бакулина, С. В. Тихонова. – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2024. – С. 288-290.
8. Глушкова, М. В. Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование / М. В. Глушкова,

- О. Г. Саркисян, О. А. Сидоренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2025. – Т. 32. – № 4. – С. 33-48. – DOI: 10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-4
9. Глушкова, М. В. Приобретенные гиперпигментации кожи (литературный обзор) / М. В. Глушкова, О. А. Сидоренко, И. Ю. Ходаченко // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 4-20.
10. Ежов, М. В. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 3(52). – С. 5-9. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001.
11. Зорина, А. Молекулярно-клеточные механизмы старения кожи (обзор) / А. Зорина, В. Зорин, П. Копнин // Эстетическая медицина. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 47-56.
12. Игнатюк, А. Н. Современные технологии хирургического лечения перфораций и несостоятельности швов пищевода : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Игнатюк Александр Николаевич. – Гродно , 2024. – 150 с.
13. Иконникова, Е. В. Современные методы коррекции и комплексный подход к терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи / Е. В. Иконникова, А. Г. Стенько, Н. Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 84-88.
14. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза / Т. А. Рожкова, А. В. Архиповский, Е. Б. Яровая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 11. – С. 655-665. DOI: 10.18821/D869-2084-2017-62-11-655-665.
15. Карнушин, Т. Е. Прогнозирование и профилактика несостоятельности тазового дна у женщин репродуктивного возраста с ожирением и избыточной массой тела и вагинальными родами в анамнезе : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Карнушин Тимур Евгеньевич; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2024. – 130 с.

16. Корнякова, В. В. Использование биологически активных добавок с антиоксидантными свойствами при физическом утомлении и для повышения работоспособности в спорте / В. В. Корнякова, В. А. Бадтиева, М. Ю. Баландин // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 3. – С. 86-96. – DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10032.

17. Кубанова, А. А. Руководство по косметологии: учебник / А. А. Кубанова, Н. Е. Мантурова, Ю. А. Галлямова. – Москва : АНО Издательский Дом «Научное обозрение», 2020. – 728 с. – ISBN 978-5-6042791-5-1. – Текст : непосредственный.

18. Особенности газотранспортной функции крови при гиперпигментациях кожи / М. В. Глушкова, О. Г. Саркисян, О. А. Сидоренко, А. С. Страданченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 169-177. – DOI: 10.17816/dv625403.

19. Отклонения в биофизических показателях кожи у больных мелазмой / А. А. Шаруханова, В. В. Гладько, С. А. Масюкова, Г. А. Флакс // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 126. – DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-2-126.

20. Патент № RU 2 796 310 C1 Российская Федерация, МПК A61N 5/067 (2023.02); A61K 31/05 (2023.02); A61K 31/203 (2023.02); A61P 17/16 (2023.02). Способ лечения приобретенных гиперпигментаций кожи : № 2023103298 : заявл. 13.02.2023 : опубл. 22.05.2023 / Глушкова М. В., Сидоренко О. А. // Роспатент. Информационно-поисковая система ФИПС. – URL: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2796310C1_20230522?q=&from=search_simple&hash=645711927 (дата обращения: 10.10.2024).

21. Премиум Эстетикс [Premium Aesthetics] : официальный сайт. Antera 3D - аппарат для 3D-визуализации и диагностики кожи. – URL: <https://www.premium-a.ru/diagnostic/antera-3d/>.

22. Применение расширенной криобаллонной аблации у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции

предсердий / А. С. Омеляненко, Т. М. Ускач, Т. И. Мавлюдов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – № 1(50). – С. 6-15. – DOI 10.38109/2225-1685-2025-1-6-15.

23. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику / А. С. Алиева, Е. И. Усова, Н. Э. Звартау, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 1. – С. 7-19. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5724.

24. Саркисян, О. Г. Биохимические механизмы урогенитальной атрофии у женщин в пострепродуктивном периоде : специальность 03.01.04 «Биохимия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Саркисян Олег Грачикович; Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. – Ростов-на-Дону, 2016. – 239 с.

25. Семизидис, А. Т. Оптимизация восстановительного лечения пациентов с мелазмой : специальность 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» ; 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Семизидис Анастасия Тимофеевна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2024. – 143 с.

26. Сидоренко, Е. Е. Применение низких доз изотретиноина и полихроматического поляризованного некогерентного излучения у пациентов с акне среднетяжелого течения, сопровождающегося зудом : специальность 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Сидоренко Елизавета Евгеньевна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2024. – 191 с.

27. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза / М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г.

- Горохова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т. 73. – № 3. – С. 334-336.
28. Тлиш, М. М. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне / М. М. Тлиш, М. Е. Шавилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97 – № 4. – С. 92-99. – DOI: 10.25208/vdv1251.
29. Хабаров, В. Н. Коллаген, эластин, гиалуроновая кислота в молекулярной косметологии / В. Н. Хабаров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – С. 21. – ISBN 978-5-9704-7993-3. – Текст: непосредственный.
30. Хлоазма : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». – 2022. – 39 с.
31. Хочачка, П. Биохимическая адаптация: учебник / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – Москва : Мир, 1988. – С. 34-35. – ISBN 5-03-001239-7. – Текст: непосредственный.
32. Ших, Е. В. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω -3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога / Е. В. Ших, А. А. Махова // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88. – № 2. – С. 91-100. – DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10022.
33. Эффективность терапии мелазмы у женщин с учетом выраженности процессов неоангиогенеза / А. А. Шаруханова, Г. А. Флакс, С. А. Масюкова [и др.] // Аспирант. – 2017. – № 8(34). – С. 13-19.
34. A global study of the role of ultraviolet radiation and hormonal factors in the development of melasma / J. P. Ortonn, I. Arellano, M. Bernenburg [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 23. – P. 1254-1262.
35. A prospective randomized controlled study of oral tranexamic acid for preventing postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched ruby laser / H. Kato, J. Araki, H. Eto [et al.] // Dermatol Surg. – 2011. – Vol. 37. – P. 605–610. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.01957.x.

36. Achar, A. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases / A. Achar, S. K. Rathi // *Indian J Dermatol.* – 2011. – Vol. 56. – P. 380-382. – DOI: 10.4103/0019-5154.84722.
37. Babbush, K. M. The Therapeutic Use of Antioxidants for Melasma / K. M. Babbush, R. A. Babbush, A. Khachemoune // *J Drugs Dermatol.* – 2020. – Vol. 19. – № 8. – P. 788-792. – DOI: 10.36849/JDD.2020.5079.
38. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review / M. Michalak, M. Pierzak, B. Kręcis, E. Suliga // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 203. – DOI: 10.3390/nu13010203.
39. Biochemistry of Melanogenesis: A Look at the Function and Mechanism of Melanogenesis-Related Proteins / F. Van, V. Ma, D. Fan [et al.] // *Front Mol Biosci* – 2024. – Vol. 11. – P. 1440187. – DOI: 10.3389/fmolb.2024.1440187.
40. Chan, H. H. Effective and safe use of lasers, light sources, and radiofrequency devices in the treatment of Asian patients with certain dermatoses / H. H. Chan // *Lasers Surg Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 179-185.
41. Chan, H. H. The use of lasers and intense pulsed light sources to treat pigmented skin lesions / H. H. Chan, T. Kono // *Skin Therapy Lett.* – 2004. – Vol. 9. – P. 5-7.
42. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma / S. V. Hwang, D. J. Oh, D. Lee [et al.] // *J Cutan Med Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 74-81.
43. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma / H. Y. Jo, C. K. Kim, I. B. Suh [et al.] // *J Dermatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 10-16.
44. Combined therapy using a Q-switched ruby laser and tretinoin and hydroquinone for periorbital skin hyperpigmentation in Asians / A. Momosawa, M. Kurita, M. Ozaki [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2008. – Vol. 121. – P. 282-288.
45. Decreased p53 is associated with a decline in asymmetric stem cell self-renewal in aged human epidermis / A. Charruyer, T. Weisenberger, H. Li [et al.] // *Aging Cell.* – 2021. – Vol. 20. – № 2. – P. e13310. – DOI: 10.1111/accel.13310.
46. Dereure, O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment / O. Dereure // *Am J Clin Dermatol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 253–262.

47. Double-blind, randomized study of peeling using 5% and 10% retinoic acid for the treatment of melasma: clinical assessment and impact on quality of life. Double-blind, randomized study of peeling with 5% and 10% retinoic acid for the treatment of melasma: clinical assessment and impact on quality of life / G. M. Magalhães, M. F. B. Borges, A. R. C. Queiroz [et al.] // *Surg Cosmet Dermatol.* – 2011. – Vol. 1. – P. 317-322.
48. Economic efficiency of a hydroquinone/tretinoin/fluocinolone acetonide cream combination for the treatment of melasma in the United States / A. Alihan, M. Daly, J. Wu [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2010. – Vol. 21. – P. 276-281.
49. Effect of long-wave UV-A and visible light on melanocompetent skin / B. H. Mahmood, E. Ruvo, K. L. Hexel [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 2092-2097.
50. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation / J. I. Na, S. Y. Choi, S. Y. Yang [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1035-1039.
51. Epilipidomics of Senescent Dermal Fibroblast Identity Lysophosphatidylcholines as Pleiotropic Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) Factors / M. Narzt, V. Pils, C. Kremslehner [et al.] // *J Inv Dermatol.* – 2021. – Vol. 141. – № 4S. – P. 993-1006.e15.
52. Expression of estrogen and progesterone receptors in melanoderma: immunohistochemical analysis / Y. H. Jang, J. Y. Lee, H. Y. Kang [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1312-1316.
53. Famenini, S. Finasteride associated melasma in a caucasian male / S. Famenini, N. M. Gharavi, D. P. Beynet // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 484-486.
54. Farshi, S. Comparative study of the therapeutic effect of 20% azelaic acid and 4% hydroquinone cream in the treatment of melasma / S. Farshi // *J Cosmet Dermatol.* – 2011. – Vol. 10. – № 4. – P. 282-287.
55. Fitzpatrick, R. E. Successful treatment of laser-induced, treatment-resistant pigment darkening in cosmetic tattoos / R. E. Fitzpatrick, J. P. Lapton // *Lasers Surg Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 358-361.

56. Fractional photothermolysis for the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation / T. M. Katz, L. H. Goldberg, B. F. Firoz, P. M. Friedman // *Dermatological Surgery*. – 2009. – Vol. 35. – P. 1844-1848.
57. Gene and protein expression of oestrogen-b and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women / A. Tamega Ade, H. A. Miot, N. P. Moco [et al.] // *Int J Cosmet. Sci.* – 2015. – Vol. 37. – P. 222-228.
58. Glushkova, M. V. Systemic blood changes in skin hyperpigmentation: correction possibilities / M. V. Glushkova, O. A. Sidorenko // *Materials of the 3rd International conference on dermatology, cosmetology and plastic surgery*. –Dubai, UAE, 2025. – Scientex conferences LLC – P. 33.
59. Glushkova, M. V. Systemic Changes in Patients with Acquired Skin Hyperpigmentation / M. V. Glushkova, O. A. Sidorenko // *J Clin Case Reports, Med Images Health Sci.* – 2024. – Vol. 8. – Is. 2. – DOI: 10.55920/JCRMHS.2024.08.001339.
60. Grimes, P. E. Treatment of hyperpigmentation in dark-skinned ethnic groups / P. E. Grimes // *Semin Cutan Med Surg.* – 2009. – Vol. 28. – P. 77-85.
61. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane / B. Torres-Alvarez, I. G. Mesa-Garza, J. P. Castanedo-Cazares [et al.] // *Am J Dermatopathol.* – 2011. – Vol. 33. – P. 291-295.
62. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro / C. Wiedemann, U. Nagele, G. Schramm, C. Berking // *Contraception.* – 2009. – Vol. 80. – № 3. – P. 292-298. – DOI: 10.1016/j.contraception.2009.03.005.
63. Interventions for melisma / R. Rajaratnam, J. Halpern, A. Salim, C. Emmett // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – № 7. – CD003583. – DOI: 10.1002/14651858.CD003583.pub2.
64. Kauvar, A. N. Successful treatment of melasma using a combination of microdermabrasion and Q-switched Nd:YAG lasers / A. N. Kauvar // *Lasers Surg Med.* – 2012. – Vol. 44. – P. 117-124.
65. Kim, N. H. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma / N. H. Kim, C. H. Lee, A. Y. Lee // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2010. – Vol. 23. – P. 84-92.

66. Kindred with familial progressive hyperpigmentation-like disorder: implication of fibroblast-derived growth factors in pigmentation / G. Cardinali, D. Kovacs, M. D. Giglio [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 469-473.
67. Kruglikov, I. Skin aging: Dermal adipocytes metabolically reprogram dermal fibroblast / I. Kruglikov, Z. Zhang, P. Scherer // *Bioessays.* – 2022. – Vol. 44. – № 1. – P. e2100207.
68. Laser Removal of Pigmented Lesions: A Review / K. D. Polder, J. M. Landau, I. J. Vergilis-Kalner [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2011. – Vol. 37. – № 5. – P. 572-595. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.01971.x.
69. Lasers for treating melasma and post-inflammatory hyperpigmentation / P. Arora, R. Sarkar, V. K. Garg, L. Arya // *J Cutan Aesthet Surg.* – 2012. – Vol. 5. - P. 93-103.
70. Latin American Academy of Pigment Disorders. Melasma in Latin America: Treatment Options and Algorithm / T. Cestari, I. Arellano, D. Hecsel, J. P. Ortonn // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 760-772.
71. Mechanism of Melanogenesis Inhibition by Hydroquinone / A. Palumbo, M. d'Ischia, G. Misuraca, G. Prota // *Biochim Biophys Acta.* – 1991. – Vol. 1073. – P. 85-90.
72. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study / R. Sarkar, P. Puri, R.K. Jain [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 768-772.
73. Melasma Treatment / H. Y. Kang, L. Valerio, P. Bahadoran, J. P. Ortonn // *Am J Clin Dermatol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 251-260.
74. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study / N. P. Sanchez, M. A. Pathak, S. Sato [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1981. – Vol. 4. – P. 698-710.
75. mTOR Activity and Autophagy in Senescent Cells, a Complex Partnership / A. Cayo, R. Segovia, W. Venturini [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 15. – P. 8149.
76. Na, S. Y. Intense pulsed light and low-intensity Q-Switch Nd:YAG laser treatment for patients with melanoderma / S. Y. Na, S. Cho, J. Lee // *Ann Dermatol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 267-273.

77. Naik, P. P. Influence of Ethnicities and Skin Color Variations in Different Populations: A Review / P. P. Naik, S. N. Farrukh // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2022. – Vol. 35. – № 2. – P. 65-76. – DOI: 10.1159/000518826.
78. Ortonne, J. P. Recent Data on Skin Hyperpigmentation / J. P. Ortonne, D. L. Bissette // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 2008. – Vol. 13. – P. 10-14.
79. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma / N. H. Kim, K. A. Cheong, T. R. Lee, Y. Lee // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 2622–2631.
80. Post-inflammatory hyperpigmentation / S. Taylor, P. Grimes, J. Lim [et al.] // *J Cutan Med Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 183-191.
81. Prevalence and risk factors of postinflammatory hyperpigmentation after fractional laser ablation in asians / H. H. Chan, D. Manstein, S. S. Yu [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 381-385.
82. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity / I. Arellano, T. Cestari, J. Ocampo-Candiani [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 611-618. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04135.x.
83. Randomized double-blind placebo-controlled study of oral procyanidin with vitamins A, C, and E in the treatment of melasma in Filipino women / E.B. Handog, D. A. Galang, M. A. de Leon-Godines, G. P. Chan // *Int J Dermatol.* – 2009. – Vol. 48. – P. 896-901.
84. Sanadi, R. M. The effect of Vitamin C on melanin pigmentation - A systematic review / R. M. Sanadi, R. S. Deshmukh // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 374-382. – DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_207_20.
85. Shah, S. D. Laser toning in melasma / S. D. Shah, S. J. Aurangabadkar // *J Cutan Aesthet Surg.* – 2019. – Vol. 12. – № 2. – P. 76-84.
86. Sheth, V. M. Melasma: Detailed Update: Part I / V. M. Sheth, A. G. Pandya // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 689.
87. Sheth, V. M. Melasma: Detailed Update: Part II / V. M. Sheth, A. G. Pandya // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 699-714.

88. Shin, J. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence / J. Shin, J. H. Kim, E. K. Kim // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1577-1580.
89. Skin Changes During Ageing / F. Bonté, D. Girard, J. C. Archambault, A. Desmoulière // *Subcell Biochem.* – 2019. – Vol. 91. – P. 249-280. –DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2-10.
90. Sobhi, R. M. A single-blind comparative study of 70% glycolic acid peeling and topical ionophoresis of vitamin C nanosomes in the treatment of melasma / R. M. Sobhi, A. M. Sobhi // *J Cosmet Dermatol.* – 2012. – Vol. 11. P. 65-71.
91. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma / R. Hernandez-Barrera, B. Torres-Alvarez, J. P. Castanedo-Cazares [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 305–308.
92. Stratigos, A. J. Optimal Treatment of Persistent Hyperpigmentation Disorders in Dark-Skinned Patients / A. J. Stratigos, A. D. Katsambas // *Am J Clin Dermatol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 161-168.
93. The efficacy of energy-based devices combination therapy for melasma / B. Iranmanesh, M. Khalili, S. Mohammadi [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34. – № 3. – P. e14927. – DOI: 10.1111/dth.14927.
94. The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin / W. Choi, R. Wolber, W. Gerwat [et al.] // *J Cell Sci.* – 2010. – Vol. 123. – P. 3102-3111.
95. The role of oral administration of tranexamic acid in patients with melanoderma treated with IPL and low-intensity QS Nd:YAG laser / H. H. Cho, M. Choi, S. Cho, J. H. Lee // *J Dermatolog Treat.* – 2013. – Vol. 24. – P. 292-296.
96. The Role of Topical Retinoids in the Treatment of Pigment Disorders: An Evidence-Based Review / H. Y. Kang, L. Valerio, P. Bahadoran, J. P. Ortonn // *Am J Clin Dermatol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 251-260.
97. The unfolded protein response is activated in differentiating epidermal keratinocytes / K. Sugimura, Y. Muro, K. Futamura [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 2126-212135.

98. The vascular characteristics of melasma // E. H. Kim, Y. C. Kim, E. S. Lee, H. Y. Kang // *J Dermatol Sci.* – 2007. – Vol. 46. – P. 111–116.
99. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial / P. Kanechorn Na Ayuthaya, N. Niumphradit, A. Manosroi, A. Nakakes // *J Cosmet Laser Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 150-154.
100. Treatment of melasma using a fractional thulium fiber laser with a wavelength of 1927 nm: a retrospective analysis of 20 cases with long-term follow-up / A. B. Niva Massaki, S. Eymount, S. G. Fabi [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2013. – Vol. 45. – P. 95-101.
101. Treatment of melasma using intense pulsed light / G. Zoccali, D. Piccolo, P. Allegra, M. Giuliani // *Aesthetic Plast Surg.* – 2010. – Vol. 34. – P. 486-493.
102. Treatment of post-inflammatory hyperpigmentation using a 1064 nm low-power Nd:YAG laser: a report of three cases / S. B. Cho, S. J. Park, J. S. Kim [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1206-1207.
103. Vanik, F. B. F. Evaluation of the effectiveness of lycopene, beta-carotene, and *Lactobacillus johnsonii* in the maintenance therapy of melasma in summer: a comparative study. Evaluation of the effectiveness of lycopene, beta-carotene, and *Lactobacillus johnsonii* in the maintenance therapy of melasma in summer: a comparative study / F. B. F. Vanik, B. S. Zink, R. F. Lopez // *Surg Cosmetol Dermatol.* – 2011. – Vol. 3. – P. 297-301.
104. Wakamatsu, K. Recent Advances in Characterization of Melanin Pigments in Biological Samples / K. Wakamatsu, S. Ito // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 9. – P. 8305. – DOI:10.3390/ijms24098305.
105. Yoshida, M. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes / M. Yoshida, Y. Takahashi, S. Inoue // *J Invest Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 334-342.
106. Zaleski, L. Melasma Treatment and the Use of Intense Pulsed Light: An Overview / L. Zaleski, S. Fabi, M. P. Goldman // *J Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 1316-1320.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях****MASI. Индекс площади и тяжести мелазмы**

Индекс MASI предназначен для оценки площади и тяжести протекания мелазмы, а также потенциального ответа на терапию.

Оригинальное название: The Melasma Area and Severity Index (MASI).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20398960.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

Для расчета лицо делится на 4 области, каждой из которых соответствует определенный процент площади лица (лоб (f) — 30%, правая скуловая область (rm) — 30%, левая скуловая область (lm) — 30% и подбородок (c) — 10%).

Площадь (А) каждой области оценивается по шкале от 0 до 6 (0 — нет поражения, 1 — <10%, 2 — 10-29%, 3 — 30-49%, 4 — 50-69%, 5 — 70-89%, 6 — 90-100%).

Далее выраженность пигментации (D) и ее гомогенность (H) оцениваются по шкале от 0 до 4 (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная, 4 — максимальная).

Формула для расчета

$$\text{MASI:} \quad 0,3A(f)*[D(f)+H(f)] \quad + \quad 0,3A(rm)*[D(rm)+H(rm)] \quad + \\ 0,3A(lm)*[D(lm)+H(lm)] + 0,1A(c)*[D(c)+H(c)].$$

Ключ (интерпретация): Итоговая сумма оценки может быть от 0 до 48.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

mMASI. Модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы

Индекс mMASI предназначен для оценки площади и тяжести протекания мелазмы, а также потенциального ответа на терапию.

Оригинальное название: The modified Melasma Area and Severity Index (mMASI).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20398960.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

Для расчета лицо делится на 4 области, каждой из которых соответствует определенный процент площади лица (лоб (f) — 30%, правая скуловая область (rm) — 30%, левая скуловая область (lm) — 30% и подбородок (c) — 10%).

Площадь (A) каждой области оценивается по шкале от 0 до 6 (0 — нет поражения, 1 — <10%, 2 — 10-29%, 3 — 30-49%, 4 — 50-69%, 5 — 70-89%, 6 — 90-100%).

Далее выраженность пигментации (D) оценивается по шкале от 0 до 4 (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная, 4 — максимальная).

Формула для расчета mMASI: $0,3A(f)*D(f)+ 0,3A(rm)*D(rm) + 0,3A(lm)*[D(lm)+ 0,1A(c)*D(c)]$.

Ключ (интерпретация): Итоговая сумма оценки может быть от 0 до 24.

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)**

Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) - шкала, которая используется для оценки общей удовлетворённости внешним видом, по мнению врачей и пациентов.

Оценка по шкале GAIS:

1 балл — результат удовлетворительный.

2 балла — результат хороший, но есть возможность и желание его улучшить.

3 балла — результат отличный, максимально возможный.

Минус балл — ухудшение картины.

0 баллов — отсутствие результата.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Метод «чайной ложки» или «двух пальцев» при использовании солнцезащитных средств

Метод «чайной ложки» предназначен для определения количества необходимого солнцезащитного средства по площади участка нанесения.

Оригинальное название: The teaspoon rule of applying sunscreen.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Schneider J. The teaspoon rule of applying sunscreen. Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):838-9. doi: 10.1001/archderm.138.6.838-b. PMID: 12056975.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): метод определения необходимого количества наносимого средства.

Назначение: для оценки определения необходимого количества наносимого средства.

Содержание (шаблон):

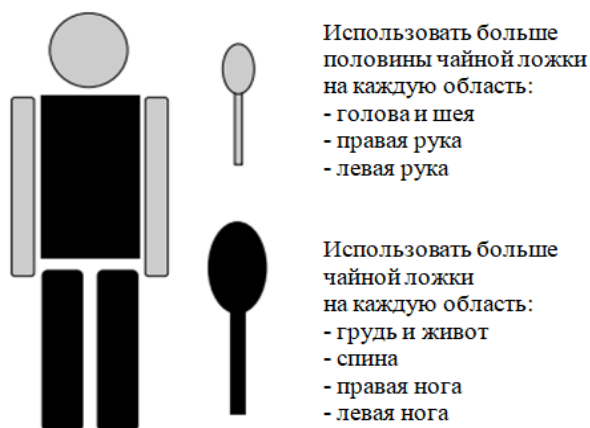


Рисунок Г.1 – Метод чайной ложки

Ключ (интерпретация): SPF тестируется при нанесенной толщине 2 мг / см² (или 2 мкл/см², принимая удельный вес 1). Чтобы покрыть 1,73 м² площади кожи среднестатистического взрослого человека требуется около 35 мл².

Правило девяток для расчета площади ожога указывает, что на левую руку, правую руку и область головы и шеи приходится примерно по 9% общей поверхности тела и что передняя часть туловища, задняя часть туловища, левая нога и правая каждая нога составляют по 18% от общей поверхности тела (3X 9% + 4 X 18% = 99%). При использовании этого правила 33 мл солнцезащитного средства распределится, если по 3 мл (чуть больше половины чайной ложки) наносить на каждую руку и на лицо и шею и по 6 мл (чуть больше чайной ложки) на каждую ногу, грудь и на спину.