

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи



Серая Ирина Викторовна

**Оптимизация лечения мелазмы методом комбинированного применения
аутологичной плазмы, дермального оптического термолиза
и радиочастотного воздействия**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Мураков Станислав Вячеславович

Москва — 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Этиология, патогенез, клинические особенности мелазмы	16
1.2. Диагностика мелазмы	22
1.3. Объективные методы исследования мелазмы	24
1.4. Лечение	27
1.4.1. Топические средства	28
1.4.2. Лазерная терапия	30
1.4.3. Радиочастотная терапия	35
1.4.4. Аутологичная плазма крови	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1. Методы диагностики	42
2.2. Общая характеристика материала исследования	44
2.2.1. Критерии включения и невключения в исследование	44
2.3. Методы клинического исследования	47
2.3.1. Клинические методы диагностики	47
2.3.2. Инструментальные методы диагностики	47
2.3.3. Оценка типа и тяжести мелазмы	50
2.4. Исследуемые методы лечения	51
2.5. Методы статистической обработки результатов исследования	57
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
3.1. Клинико-анамнестические сведения о пациентах	60
3.2. Статистическое сравнение групп пациентов в начале лечения	62
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ	64
4.1. Показатели эффективности лечения	64
4.1.1. Статистическая оценка значимости динамики показателей эффективности в группах лечения	67
4.1.2. Статистическое сравнение групп лечения по значениям анализируемых показателей по завершении исследования	71

4.1.3. Демонстрация превосходящей эффективности исследуемого лечения	73
4.1.4. Результаты оценки безопасности и переносимости	75
4.2. Клинические примеры	76
4.2.1. Основная группа	76
4.2.2. Группа контроля	78
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПЛОЩАДЬ МЕЛАНОДЕРМИИ И ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ (MELASMA AREA AND SEVERITY INDEX, MASI)	117
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ МЕЛАЗМЫ (MELASMA SEVERITY SCALE, MSS)	118
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ (INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESSMENT, IGA)	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (GLOBAL AESTHETIC IMPROVEMENT SCALE, GAIS)	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ОПРОСНИК ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИНДЕКСА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. ШКАЛА ФИЦПАТРИКА	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мелазма (другое название — «хлоазма» при условии развития во время беременности) — приобретенное нарушение пигментации, для которого характерно появление пятен от желтовато-коричневого до темно-коричневого цвета в центральной, скуловой или нижнечелюстной зонах лица. Распространена преимущественно среди взрослых женщин, особенно с III, IV или V фототипом кожи по Фитцпатрику [177].

Пигментные дефекты, в зависимости от глубины залегания избыточного меланина, могут быть эпидермальными, дермоэпидермальными (смешанными) или дермальными.

Распространенность мелазмы в общей популяции составляет 1%, а в популяциях повышенного риска — 9–50% [32, 149, 153, 168]. Широкий диапазон данного показателя объясняется различной частотой развития заболевания среди людей с темными типами кожи и представителей разных этнических групп, а также отличающимся уровнем ультрафиолетового облучения в разных географических регионах. Следовательно, истинная распространенность мелазмы в общей популяции неизвестна. Средний возраст дебюта заболевания варьирует от 20 до 30 лет. У женщин мелазма встречается намного чаще, чем у мужчин (соотношение приблизительно 9 : 1) [9, 23]; во время беременности распространенность заболевания, по-видимому, увеличивается. У мужчин мелазма, как правило, имеет схожие клинические особенности и провоцирующие факторы (среди которых два основных — воздействие солнечного излучения и работа на открытом воздухе) [132].

Регуляция меланогенеза осуществляется на системном и местном уровне [71]. На системном уровне вовлечены эндокринная и центральная нервная системы. Стимулирующее действие эндокринной системы проявляется посредством альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и адренокортикотропного гормона

(АКТГ), вырабатываемых гипофизом. При связывании с меланоцитами они запускают сигнальный каскад, в результате которого вырабатывается эумеланин. Механизм, контролирующий количество и активность меланоцитов, нуждается в дальнейшем уточнении. Стрессовые факторы способствуют запуску гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН): в гипоталамусе активируются релизинг-факторы, оказывающие стимулирующее действие на секрецию в передней доле гипофиза таких гормонов, как АКТГ, α -МСГ, тиреотропный и соматотропный гормоны. В свою очередь АКТГ стимулирует выработку глюкокортикостероидов (в основном кортизола), которые реализуют эффекты стресса. Вместе с вышеназванными гормонами вещества, образующиеся непосредственно в коже, способствуют нарушению ряда процессов, а также стимулируют меланогенез.

Кроме того, структурные компоненты кожи взаимодействуют между собой и с меланоцитами посредством множества сигнальных молекул. Так, с помощью кератиноцитов, дермальных фибробластов, иммунных клеток, нервных окончаний и компонентов внеклеточного матрикса происходит регуляция пигментации на местном уровне.

Патогенез мелазмы очень сложен и до конца не изучен. Можно говорить об основных известных факторах риска, к которым относят ультрафиолетовое (УФ) излучение, женские половые гормоны, воспаление и генетическую предрасположенность. Патогистологические характеристики включают повышенное содержание меланина в кератиноцитах и макрофагах, увеличение количества тучных клеток, расширение сосудов дермы, солнечный эластоз и нарушение целостности базальной мембраны [125]. Эти данные позволили предположить, что в основе патогенеза мелазмы лежат не только изменения меланоцитов, но и нарушения, обусловленные фотостарением кожи, а в качестве возможных методов лечения были предложены лазерная терапия, фототерапия и аппаратные методики, направленные на устранение этого фактора [13, 171].

Для изучения мелазмы на клеточном уровне используют отражающую конфокальную микроскопию (ОКМ). Имеющиеся результаты указывают на

увеличение в эпидермисе количества гиперрефлективных клеток. При исследовании дермы методом ОКМ отмечают наличие округлых ярких клеток (меланофагов), а также признаков солнечного эластоза. ОКМ — это неинвазивный метод, который позволяет на клеточном уровне выявлять изменения пигментации при мелазме [119].

Дифференциальный диагноз мелазмы включает пигментную форму красного плоского лишая, дискоидную красную волчанку, фототоксический дерматит, стойкую дисхромическую эритему, фитофотодерматит, пигментный контактный дерматит, пигментацию, вызванную лекарственными средствами, пигментную сетчатую пойкилодермию Сиватта, фолликулярный эритромеланоз, охроноз, невус Хори, аргироз, невус Ота, лентигиноз, эфелиды, макулярные амилоидозы и поствоспалительную гиперпигментацию [32, 139].

Для оценки клинических проявлений и психосоциальных последствий дисхромии при мелазме разработано несколько валидированных инструментов. Один из таких инструментов, Индекс площади и тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Area and Severity Index, MASI), представляет собой валидированную шкалу для анализа гиперпигментации лица. Это числовой показатель, который рассчитывают как взвешенную по площади оценку интенсивности и однородности участков пигментации, расположенных в области лба, подбородка, правой и левой скуловых зон щек [155]. В современных клинических исследованиях используют модифицированный индекс MASI (mMASI). Он выражается как оценка тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Severity Score) — суммарный показатель, включающий как объективные данные, так и субъективную оценку пациента. Для анализа психосоциальных аспектов дерматологических заболеваний применяют «Опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем» (*англ.* Health-Related Quality of Life, HRQoL), а также шкалу оценки качества жизни при мелазме (*англ.* Melasma Quality Of Life Scale, MELASQOL) — валидированную модифицированную версию опросника HRQoL [101].

У пациентов с мелазмой используют различные объективные методы исследования, к которым относятся:

1. Отражательная спектроскопия (объективное исследование тона кожи, позволяющее измерить интенсивность отраженного света с определенной длиной волны). Точные воспроизводимые показатели получают с помощью узкополосных отражательных спектрофотометров. Принцип работы таких измерительных приборов основан на том, что два основных пигмента кожи, меланин и гемоглобин, характеризуются разным поглощением света [116].

2. Фотографирование. Существует ряд универсальных рекомендаций для всех форм клинической фотосъемки, применяемых при оценке пигментации кожи. Фотографии должны быть стандартизированными и воспроизводимыми, что достигается при соблюдении определенных условий.

3. Исследование в ультрафиолетовом свете — лампа Вуда (используют также для дифференциальной диагностики изменений тона кожи, обусловленных пигментацией, и изменений, вызванных другими причинами). Применение лампы Вуда позволяет различить эпидермальную и дермальную пигментацию. По критерию обнаружения эпидермального меланина фотосъемка в УФ-свете в 10 раз более чувствительна, чем фотосъемка в видимом свете.

4. Мексаметрию применяют для количественной оценки цветовых параметров кожи. Ее используют для определения фототипа кожи, оценки возрастных изменений кожи, диагностики аллергических и воспалительных процессов, а также сосудистых и пигментных поражений. Метод основан на воздействии световых волн трех разных спектральных диапазонов — инфракрасного, красного и зеленого.

5. 3D-визуализация. В основе работы аппаратов для 3D-визуализации также лежит оценка поглощения кожей световых волн разной длины. Эти волны генерируются светодиодами видимого спектра. После анализа полученных данных с помощью специальной программы выстраивается 3D-модель поверхности кожи.

При планировании лечения важную роль играют такие факторы, как тип кожи и тип мелазмы. Коррекция гиперпигментации должна выполняться в двух

направлениях: отшелушивание рогового слоя кожи и уменьшение продукции меланина. Для решения первой задачи используют химические и энзимные пилинги, а также аппаратные методики, из которых эффективны лазерная шлифовка, микродермабразия и фототерапия. Однако результаты лечения нарушений пигментации неустойчивы.

К настоящему времени опробованы несколько методов, включая местное применение отбеливающих кремов (с гидрохиноном (ГХ), ретиноидами, койевой кислотой, азелаиновой кислотой, витамином С и арбутином), химический пилинг. Кроме того, используют мезотерапию, введение аутологичной плазмы крови и терапию на основе энергетического воздействия (лазерную терапию, светотерапию, микроигльчатую терапию, радиочастотную (РЧ) терапию, микродермабразию, ионофорез и сонофорез), однако получаемые результаты не всегда удовлетворительны.

С учетом многофакторного характера патогенеза мелазмы для достижения высокой частоты ответа на лечение необходима комбинация разных методов.

Степень разработанности темы исследования

Традиционно применяемые методы лечения, включающие устранение триггерных факторов, применение ретиноидов, гидрохинона и стероидных гормонов, во многих случаях не обеспечивают стойкий результат, что обуславливает целесообразность использования аппаратных методов и комбинированных методик, позволяющих добиться более выраженного эффекта в более короткие сроки [54]. В настоящее время среди аппаратных методов наиболее эффективными и часто используемыми являются лазерная терапия и воздействие источниками интенсивного импульсного излучения (IPL). Эти методы имеют множество вариаций, отличающихся эффективностью обработки участков гиперпигментации разной этиологии [171]. Комбинация аппаратных методов в комплексе с медикаментозной терапией, индивидуально разработанный курс

лечения, а также надлежащая профилактика позволяют достичь максимальной эффективности.

Представляется перспективным лечение мелазмы путем комбинированного применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия, что обеспечит улучшение результатов по сравнению с применением только аутологичной плазмы крови.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать и научно обосновать целесообразность комбинированного применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия у пациентов с мелаzmой на основе традиционно применяемых диагностических методов.

Задачи исследования:

1. Исследовать распространенность, выраженность, типы и причины развития мелазмы у пациенток с мелаzmой I–III фототипов.
2. Провести оценку эффективности традиционно применяемого метода лечения мелазмы путем инъекционного введения аутологичной плазмы крови с помощью аппаратов для визуализации и диагностических шкал.
3. Разработать и научно обосновать тактику комбинированного лечения мелазмы, включающего применение аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия и оценить ее эффективность.
4. Сравнить эффективность разработанной тактики лечения мелазмы и традиционно применяемого метода лечения.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале исследована пигментация у пациенток с мелазмой общеклиническими и инструментальными методами диагностики (УФ-визуализация и 3D-визуализация).

Впервые разработана и научно обоснована тактика комбинированного лечения мелазмы путем применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия.

Проведена клиническая и инструментальная оценка эффективности и безопасности разработанного метода лечения мелазмы.

Доказана целесообразность применения дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия в составе комбинированного метода лечения мелазмы.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы установлено, что у пациентов чаще всего присутствует мелазма смешанного типа, а основным провоцирующим фактором является инсоляция.

Доказано, что тактика комбинированного лечения мелазмы путем применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия эффективна и безопасна.

На основе диагностики общеклиническими и инструментальными методами установлено, что сочетание дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия с введением аутологичной плазмы крови может значительно уменьшить проявления мелазмы или привести к полному исчезновению патологической пигментации.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства» России.

Исследование с набором пациентов осуществлялось на базе клиники ООО «Эстетические технологии» г. Москва. Пациентам с мелазмой, включенным в обследование, выполнялись различные диагностические методы исследования. У каждого пациента с мелазмой проводился визуальный осмотр с помощью лампы Вуда, аппарата Antera 3D и фотографирования в двух проекциях, устанавливались сроки возникновения мелазмы, наличие мелазмы в семейном анамнезе и причины, с которыми пациент связывал возникновение мелазмы.

Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, определены цель и задачи, разработаны план, методология и методы исследования.

Было проведено комплексное обследование и лечение 83 пациента с клиническими проявлениями мелазмы. В основную группу вошли 44 пациента, в контрольную — 39. В основной группе выполняли процедуру дермального оптического термолиза, радиочастотного воздействия с введением АПК, а в группе контроля проводилось лечение с помощью только АПК. Пациенты обеих групп получали курс из 4 процедур с интервалом 14 дней. В основной группе первая процедура проводилась с использованием дермального оптического термолиза, радиочастотного воздействия с введением АПК, а последующие три процедуры проводились только с введением АПК. В контрольной группе 4 процедуры проводились с введением АПК.

В работе были использованы следующие методы:

1. Клинико-анамнестические и инструментальные методы обследования (лампа Вуда, аппарат Antera 3D и фотографирование).

2. Анкетирование больных с использованием шкал:

- площадь меланодермии и индекс тяжести (Melasma Area and Severity Index, MASI);
- шкала тяжести меланодермии (Melasma Severity Scale, MSS);
- шкала общей оценки состояния кожи исследователем (Investigator's Global Assessment, IGA);
- оценка клинической эффективности (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS);
- опросник дерматологического качества жизни;
- шкала Фицпатрика.

3. Методы лечения: дермальный оптический термолиз, радиочастотное воздействие, введение АПК.

4. Методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Патологическая пигментация лица смешанного типа диагностируется у 67% (95% доверительный интервал (ДИ) [57–77%]) пациентов с мелазмой, проживающих в Московском регионе.

2. Так как в основе патогенеза мелазмы лежат не только изменения меланоцитов, но и нарушения, обусловленные фотостарением кожи, применение дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия, направленных на устранение этого фактора, является патогенетически обоснованным.

3. С учетом многофакторного характера патогенеза мелазмы для достижения высокой эффективности лечения необходима комбинация разных методов.

4. Дермальный оптический термолиз и радиочастотное воздействие в сочетании с введением аутологичной плазмы крови является эффективным и безопасным методом лечения мелазмы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пункту 5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности» и пункту 8 «Совершенствование и разработка новых методов диагностики и коррекции врожденных и приобретенных морфофункциональных нарушений покровных тканей человеческого организма, преждевременного и естественного старения, инволюционной деградации кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и мышечного аппарата. Методы профилактики преждевременного старения и инволюционной деградации кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и мышечного аппарата».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, строгим соблюдением критериев включения и невключения в исследование, объемом анализируемого материала, применением высокоспецифичных объективных методов диагностики мелазмы, а также применением современных методов статистической обработки полученных в исследовании данных.

Результаты работы были заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры пластической и эстетической хирургии с курсом дерматологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России 5 ноября 2025 г.

Личный вклад автора

По теме исследования автор изучил российские и иностранные научные работы. Автор самостоятельно производил сбор данных медицинского и медикаментозного анамнеза, анамнеза жизни, демографических характеристик; физикальный осмотр; измерение основных показателей жизнедеятельности; клиническую оценку распространенности и выраженности мелазмы при визуальном осмотре с использованием клинических шкал; прицельный опрос пациентов. Кроме того, автор самостоятельно выполнял лечебные мероприятия. Автор провел сбор и систематизацию полученных в исследовании данных, выполнил их статистический анализ, подготовил результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам проведенного исследования было опубликовано 5 работ. Из них: 1 научная статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus; 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи — иные.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование состоит из 123 страниц печатного текста, содержит 5 таблиц, 23 рисунка. Работа включает в себя введение, 5 глав (обзор литературы по теме исследования, материалы и методы исследования, собственные клинические исследования, оценка эффективности терапии мелазмы, заключение и выводы по проделанной научной работе, практические рекомендации), список

литературы. Список литературы состоит из 188 источников, из них 71 российских авторов, 117 — зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология, патогенез, клинические особенности мелазмы

Известно множество заболеваний кожи лица, связанных с приобретенным нарушением пигментации. Все они могут влиять на качество жизни пациентов. Несмотря на доброкачественный характер, эти изменения служат одной из наиболее частых причин обращения пациентов к дерматологам или косметологам [26, 28, 42, 66, 68, 167, 177].

Мелазма — это часто наблюдаемое приобретенное нарушение пигментации, которое характеризуется появлением пятен от желтовато-коричневого до темно-коричневого цвета в центральной, скуловой или нижнечелюстной зонах лица [29, 106]. Заболевание встречается преимущественно у взрослых женщин, особенно с III, IV или V фототипом кожи по Фитцпатрику [159]. Кроме того, данное заболевание называют «хлоазмой», если оно развивается во время беременности [37, 64].

Все виды пигментных пятен делятся на две группы: гиперпигментация (гораздо более распространенная), связанная с избыточным накоплением меланина в эпидермисе и/или дермальном слое, и гипопигментация, обусловленная уменьшением содержания или отсутствием меланина [71].

Пигментные дефекты с избыточным накоплением меланина характеризует разная глубина залегания данного пигмента:

1) эпидермальные:

- веснушки;
- лентиго простое, солнечное;
- себорейный кератоз;
- пятнистый невус;
- пятно типа «кофе с молоком»;
- эпидермальная мелазма;

- 2) дермозпидермальные (смешанные):
- врожденные меланоцитарные невусы;
- приобретенные меланоцитарные невусы;
- поствоспалительная гиперпигментация;
- невус Беккера;
- смешанная мелазма;
- 3) дермальные:
- невус Ота;
- невус Ито;
- монгольское пятно;
- дермальная мелазма.

Эпидемиология

Согласно данным различных эпидемиологических исследований, распространенность мелазмы в общей популяции составляет 1%, а в популяциях повышенного риска — 9–50% [32, 35, 135, 149, 153, 168]. Такой широкий диапазон объясняется различной распространенностью заболевания среди людей с темными типами кожи и представителей разных этнических групп, а также отличающимся уровнем ультрафиолетового облучения в разных географических регионах. Следовательно, истинная распространенность мелазмы в общей популяции неизвестна. Возраст дебюта заболевания также не установлен (средний возраст варьирует от 20 до 30 лет) [73, 91, 139, 153].

Результаты исследований указывают, что у женщин мелазма встречается чаще [9, 110, 133, 153]. Согласно имеющимся данным, на 9 женщин, страдающих мелазмой, приходится 1 мужчина с этим заболеванием [53], однако в недавнем крупном многоцентровом исследовании, проведенном в Бразилии и включавшем 953 пациента с мелазмой, этот показатель составил 39 : 1 [110]. В индийском исследовании у 312 пациентов с мелазмой соотношение женщин и мужчин составляло 4 : 1 [73]. Во время беременности распространенность данного

заболевания, по-видимому, увеличивается [3, 64, 139], что также подтверждается данными одномоментного исследования в Тегеране, согласно которым показатель распространенности среди беременных женщин составлял 15,8% [32]. В другой выборке, включавшей 2000 случайно отобранных беременных женщин в Индии, распространенность заболевания достигала 50,8% [153].

Количество исследований, проведенных у мужчин с мелазмой, существенно меньше, однако заболевание у них, как правило, имеет схожие клинические особенности и провоцирующие факторы. Два основных фактора риска, обнаруженных у мужчин индийского и латиноамериканского происхождения, включают воздействие солнечного излучения и работу на открытом воздухе [132, 139].

Патогенез

У человека регуляция меланогенеза осуществляется на системном и местном уровне [20]. На системном уровне вовлечены [71]:

- эндокринная система — гормоны гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, половых желез и щитовидной железы оказывают стимулирующее действие, гормон эпифиза (мелатонин) — тормозящее;
- вегетативная нервная система — симпатическая (норадреналин) стимулирует, парасимпатическая (ацетилхолин) тормозит меланогенез;
- центральная нервная система — активация релизинг-факторов в гипоталамусе стимулирует секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует выделение глюкокортикостероидов, через которые реализуются основные эффекты стресса.

Стимулирующее действие эндокринной системы проявляется посредством альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и АКТГ, вырабатываемых гипофизом. МСГ представлен несколькими видами — альфа, бета и гамма, при этом α -МСГ непосредственно регулирует синтез и секрецию меланина, влияя на меланоциты через рецептор к меланоцитстимулирующему гормону — MC1R. Этот

рецептор также чувствителен к АКТГ. Как МСГ, так и АКТГ являются продуктами расщепления проопиомеланокортина. При связывании с меланоцитами они запускают сигнальный каскад, в результате которого вырабатывается эумеланин.

Интересно, что для меланогенеза важен источник выработки α -МСГ: этот гормон, образованный гипофизом, играет меньшую роль, чем выработанный кератиноцитами эпидермиса под воздействием УФ-излучения и других повреждающих факторов. Механизм, контролирующий количество и активность меланоцитов, нуждается в дальнейшем уточнении.

Стрессовые факторы инициируют ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН): в гипоталамусе активируются рилизинг-факторы, оказывающие стимулирующее действие на секрецию в передней доле гипофиза таких гормонов, как АКТГ, α -МСГ, тиреотропный и соматотропный гормоны. В свою очередь АКТГ стимулирует выработку глюкокортикостероидов (в основном кортизола), которые реализуют эффекты стресса. Вместе с вышеназванными гормонами вещества, образующиеся непосредственно в коже, способствуют нарушению ряда процессов: снижаются барьерная и иммунная функции кожи, активируется воспаление, нарушается баланс свободных радикалов, увеличивается продукция кожного сала, нарушается пролиферация и дифференцировка клеток эпидермиса, а также стимулируется меланогенез.

Кроме того, структурные компоненты кожи взаимодействуют между собой и с меланоцитами посредством множества сигнальных молекул. Так, с помощью кератиноцитов, дермальных фибробластов, иммунных клеток, нервных окончаний и компонентов внеклеточного матрикса происходит регуляция пигментации на местном уровне.

Патогенез мелазмы очень сложен и до конца не изучен [27, 31]. Однозначно можно говорить об основных известных факторах риска, к которым относят ультрафиолетовое (УФ) излучение [4, 41], женские половые гормоны, воспаление и генетическую предрасположенность [14]. Патогистологические характеристики включают повышенное содержание меланина в кератиноцитах и макрофагах, увеличение количества тучных клеток, расширение сосудов дермы, солнечный

эластоз и нарушение целостности базальной мембраны [125]. Эти данные позволили предположить, что в основе патогенеза мелазмы лежат не только изменения меланоцитов, но и нарушения, обусловленные фотостарением кожи, а в качестве возможных методов лечения были предложены лазерная терапия, фототерапия и аппаратные методики, направленные на устранение этого фактора [1, 13, 49, 65, 134, 171].

Отличительными признаками фотостарения кожи считают солнечный эластоз, увеличение количества тучных клеток и сальных желез, изменения базальной мембраны и усиление васкуляризации [90]. Интересно, что эпидемиологические и патофизиологические данные, опубликованные за последние десять лет, подтверждают гипотезу о фотостарении как основном механизме развития мелазмы [125]. Установлено, что влияние женских половых гормонов не так выражено, как принято считать. Результаты исследования, включавшего 324 пациентки с мелазмой из 9 стран мира, указывали, что мелазма лишь в 20% случаев начинается во время беременности. Почти в 10% случаев мелазма развивается после наступления менопаузы. Более того, прекращение приема оральных гормональных контрацептивов оказывало слабое влияние на течение заболевания.

Помимо этого, данные гистологических исследований подтвердили, что патогенез мелазмы не ограничивается изменениями меланоцитов. В частности, в отличие от интактной кожи, на участках, затронутых мелазмой, наблюдали отчетливые признаки выраженного солнечного эластоza [131], увеличение количества тучных клеток в дерме [163] и усиление васкуляризации [119, 176]. В нескольких исследованиях отмечали изменения базальной мембраны [117, 130]. Более того, результаты рамановской спектроскопии у тех же пациентов свидетельствовали о молекулярной деградации и разрушении белков [136], которые относят к маркерам фотостарения [98].

Анализ транскрипционной активности в образцах кожи с мелазмой, по сравнению с образцами окружающей здоровой ткани, подтвердил сложный характер этиопатогенеза заболевания, так как удалось обнаружить почти 300 генов,

регуляция которых была существенно изменена, что влияло не только на меланоциты, но и на другие компоненты дермы [178]. Представленные результаты также указывают, что в патогенезе мелазмы участвуют факторы, секретируемые фибробластами, например белок-ингибитор сигнального пути Wnt (WIF1) [122] и секретируемый белок 2, родственник *frizzled* (sFRP2) [160]. Эти данные согласуются с более ранними сообщениями, согласно которым фибробласты, выделенные из образцов кожи с признаками фотостарения, вырабатывают больше промеланогенных факторов роста, таких как фактор роста кератиноцитов (KGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор роста стволовых клеток (SCF), а фибробласты «сенильного» фенотипа, полученные в результате фотостарения *in vitro*, характеризуются усиленным синтезом тех же факторов [85].

Кроме того, полученные данные свидетельствовали о стимуляции пигментации эндотелиальными клетками за счет выработки эндотелина-1 [109]. Эти результаты подтвердили, что усиленная васкуляризация в очагах мелазмы способствует гиперпигментации, наблюдаемой клинически. Несмотря на то, что все лицо подвергается интенсивному воздействию солнечных лучей, мелазма, как правило, развивается только на определенных участках — в скуловой зоне, в области лба и верхней губы. В этих зонах расположено большое количество сальных желез, которые могут синтезировать витамин D и секретировать несколько цитокинов, включая интерлейкин (IL)-1 α и IL-6, а также факторы роста, например ангиопоэтин и адипокин, которые прямо или косвенно дополнительно модулируют функцию меланоцитов.

Совместное культивирование клеточных линий себоцитов (SZ95) и меланоцитов человека сопровождается появлением дендритов и меланогенезом. Это позволяет предположить, что среди факторов роста и цитокинов, вырабатываемых себоцитами, есть и такие, которые могут стимулировать меланогенез [72, 88]. Более того, функция себоцитов также регулируется α -МСГ. Гиперэкспрессия этого фактора может влиять как на меланоциты, так и на себоциты.

Кроме того, особая роль в патогенезе мелазмы может принадлежать липидам поверхности кожи, окисленным под действием УФ-излучения, в частности сквалену, поскольку такие липиды способны активировать синтез меланина в культивируемых меланоцитах и тканях органов [158].

1.2. Диагностика мелазмы

Морфологически мелазма представляет собой симметричные сетчатые гиперпигментированные пятна с неровными краями, которые располагаются в центральной зоне лица, скуловой зоне щек, в области нижней челюсти и редко — в верхней части груди и на конечностях. Известно, что мелазма чаще поражает людей с темной кожей, однако может встречаться при всех типах кожи [9, 77, 91]. Во время дерматоскопического исследования обнаруживают выраженную гиперпигментацию в структурах кожи, напоминающих эпидермальные гребни [102]. При осмотре с помощью лампы Вуда гиперпигментация усиливается, если пигмент расположен в эпидермисе [69, 73]. Однако такое усиление может наблюдаться и при мелазме дермального или смешанного типа [46, 115, 130].

Для изучения мелазмы на клеточном уровне используют отражающую конфокальную микроскопию (ОКМ). Имеющиеся результаты указывают на увеличение в эпидермисе количества гиперрефлективных клеток, напоминающих по внешнему виду «булыжную мостовую», которые при гистологическом исследовании соответствуют гиперпигментированным базальным кератиноцитам [119]. У некоторых пациентов также обнаруживают эпидермальные дендритные клетки, соответствующие активированным меланоцитам. При исследовании дермы методом ОКМ отмечают наличие округлых ярких клеток (меланофагов), а также признаков солнечного эластоza. ОКМ — это неинвазивный метод, который позволяет на клеточном уровне выявлять изменения пигментации при мелазме [119].

Дифференциальный диагноз мелазмы включает пигментную форму красного плоского лишая, дискоидную красную волчанку, фототоксический дерматит,

стойкую дисхромическую эритему, фитофотодерматит, пигментный контактный дерматит, пигментацию, вызванную лекарственными средствами, пигментную сетчатую койкилодермию Сиватта, фолликулярный эритромеланоз, охроноз, невус Хори, аргироз, невус Ота, лентигиноз, эфелиды, макулярные амилоидозы и поствоспалительную гиперпигментацию [32, 139].

Учитывая разнообразие клинических признаков, определение степени тяжести мелазмы может быть затруднительным [45]. Для оценки клинических проявлений и психосоциальных последствий дисхромии при мелазме разработано несколько валидированных инструментов. Эти стандартизированные инструменты расширили возможности оценки терапевтической эффективности различных методов лечения мелазмы в клинических исследованиях [139]. Один из таких инструментов, Индекс площади и тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Area and Severity Index, MASI), представляет собой валидированную шкалу для анализа гиперпигментации лица. Это числовой показатель, который рассчитывают как взвешенную по площади оценку интенсивности и однородности участков пигментации, расположенных в области лба, подбородка, правой и левой скуловых зон щек [120, 155]. После исключения из расчета фактора однородности пигментации, который снижал межэкспертную надежность инструмента, был создан модифицированный индекс MASI (mMASI) [155]. В настоящее время он выражается как оценка тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Severity Score) — суммарный показатель, включающий как объективные данные, так и субъективную оценку пациента. Этот инструмент используют в современных клинических исследованиях [118].

При многих заболеваниях кожи для анализа психосоциальных аспектов применяют «Опросник для оценки качества жизни, связанного со здоровьем» (*англ.* Health-Related Quality of Life, HRQoL). Кроме того, Balkrishnan и соавт. разработали шкалу оценки качества жизни при мелазме (*англ.* Melasma Quality Of Life Scale, MELASQOL) — валидированную модифицированную версию опросника HRQoL [101]. Шкала состоит из 10 вопросов о качестве жизни и влиянии заболевания, оцениваемых по шкале Лайкерта. Другие психометрические

шкалы, которые могут применяться у пациентов с мелазмой, включают «Дерматологический индекс качества жизни» (англ. Dermatology Life Quality Index, DLQI) и опросник SKINDEX-16 [97, 99, 103, 129, 139].

1.3. Объективные методы исследования мелазмы

В клинических исследованиях у пациентов с мелазмой используют различные объективные методы оценки.

Отражательная спектроскопия — это объективное исследование тона кожи, позволяющее измерить интенсивность отраженного света с определенной длиной волны. Точные воспроизводимые показатели получают с помощью узкополосных отражательных спектрофотометров, таких как DermaSpectrometer (Cortex Technologies), Erythema/Melanin Meter (DiaStron) и Mexameter (Courage-Khazaka), либо ручных трехцветных отражательных колориметров, таких как колориметр PhotovoltColorWalk (Photovolt, UMM Electronics) и Minolta Chromameter (Konica Minolta).

Принцип работы узкополосных измерительных приборов основан на том, что два основных пигмента кожи, меланин и гемоглобин, характеризуются разным поглощением света [116]. Гемоглобин поглощает свет преимущественно в зеленой области спектра, тогда как меланин поглощает свет с любой длиной волны. Поэтому отражение узкополосного света в красном спектре обеспечивает достаточно точную оценку содержания меланина в коже человека.

Фотографирование

Существует ряд универсальных рекомендаций для всех форм клинической фотосъемки, применяемых при оценке пигментации кожи. Фотографии должны быть стандартизированными и воспроизводимыми, что достигается при соблюдении определенных условий. Пациент должен находиться в фиксированном положении на определенном расстоянии от камеры. Вспышка фотокамеры должна иметь установленные положение и длительность импульса. Следует использовать

встроенный TTL-экспонетр, а также поляризационные фильтры для уменьшения бликов.

Фотографирование в поляризованном свете обеспечивает эффективную оценку изменений дермы, особенно изменений сосудов и поверхности кожи. В исследованиях мелазмы фотосъемку в поляризованном свете используют в основном для уменьшения бликов. Принцип этого метода заключается в том, что свет, отраженный от кожи, включает обычный отраженный свет (блик) и свет, «обратно рассеянный» от тканей [80]. Визуальную информацию, связанную с текстурой поверхности кожи, получают в обычном отраженном свете (4–7% от падающего света), тогда как обратно рассеянный свет позволяет собрать информацию, относящуюся к внутрикожным структурам, эритеме, пигментации, сосудистому руслу и т. д. Отраженный свет имеет ту же плоскость поляризации, что и падающий свет, однако обратно рассеянный свет деполяризован. Поэтому различные характеристики поверхности кожи или внутрикожных структур можно исследовать с помощью поляризационных фильтров, ориентированных параллельно или перпендикулярно друг другу. Характеристики поверхности кожи (текстура, рельеф и шелушение) становятся более отчетливыми, а пигментация, сосудистый рисунок и цвет сглаживаются, если фильтр на объективе камеры параллелен фильтру на вспышке, благодаря чему через фильтр объектива проходит только отраженный поляризованный свет. И наоборот, если фильтр объектива перпендикулярен фильтру вспышки, обычный отраженный свет блокируется, и объектива достигает только обратно рассеянный свет от тканей.

Исследование в ультрафиолетовом свете можно использовать для дифференциальной диагностики изменений тона кожи, обусловленных пигментацией, и изменений, вызванных другими причинами (отложением коллагена, рубцеванием, усилением сосудистого рисунка). Поскольку меланин поглощает УФ-излучение, участки кожи с высокой концентрацией этого пигмента в эпидермисе (характерные для мелазмы и солнечного лентигиноза) выглядят более темными по сравнению с интактной кожей. Напротив, гипо- или амеланотические участки, такие как очаги витилиго, при осмотре с помощью

лампы Вуда не поглощают УФ-излучение и поэтому выглядят более светлыми, так как почти весь свет отражается от эпидермиса [60]. Участки кожи, цвет которых изменен в результате усиления или обеднения сосудистого рисунка, при люминесцентной диагностике не отличаются от окружающей кожи. Более того, в дерму проникает очень незначительное количество УФ-излучения. Следовательно, применение лампы Вуда позволяет различить эпидермальную и дермальную пигментацию. По критерию обнаружения эпидермального меланина фотосъемка в УФ-свете в 10 раз более чувствительна, чем фотосъемка в видимом свете.

Мексаметрия применяется для количественной оценки цветовых параметров кожи [33]. Используется для определения фототипа кожи, оценки ее возрастных изменений, диагностики аллергических и воспалительных процессов, а также сосудистых и пигментных поражений. Метод основан на воздействии световых волн трех разных спектральных диапазонов — инфракрасного, красного и зеленого. Меланин, гемоглобин и билирубин поглощают световой поток, который проходит через слои дермы. С целью оценки степени пигментации и эритемы кожи спектральный состав отраженного света регистрируется датчиком измерительного устройства.

3D-визуализация

В основе работы аппаратов для 3D-визуализации также лежит оценка поглощения кожей световых волн разной длины. Эти волны генерируются светодиодами видимого спектра. В течение нескольких секунд производятся тысячи снимков выбранного участка, при этом интенсивность освещения и угол съемки сильно варьируют. Такой подход способствует определению оксигемоглобина, для которого характерны пики поглощения в синей и желтой частях спектра, а также меланина, который отличается поглощением световых волн в зеленом и красном диапазонах.

После анализа полученных данных с помощью специальной программы выстраивается 3D-модель поверхности кожи.

Далее специальная программа анализирует полученные результаты и создает 3D-модель поверхности кожи, с помощью которой можно оценить состояние рельефа, особенности распределения пигмента, а также сосудистой сети.

Пример такого аппарата — Antera 3D (Miravex, Ирландия).

1.4. Лечение

При планировании лечения важную роль играют такие факторы, как тип кожи, тип мелазмы (эпидермальная, дермальная или смешанная), ответ пациента на ранее проведенное лечение, финансовые ограничения, ожидания пациентов, приверженность к лечению и степень соблюдения рекомендаций по ограничению воздействия солнца и других усугубляющих факторов [2, 86, 127, 140].

Коррекция гиперпигментации должна выполняться в двух направлениях: отшелушивание рогового слоя кожи [10] и уменьшение продукции меланина [32]. Для решения первой задачи используют химические и энзимные пилинги, а также аппаратные методики, из которых эффективны лазерная шлифовка, микродермабразия и фототерапия [54]. Однако результаты лечения нарушений пигментации неустойчивы [11, 16, 44, 54, 154].

К настоящему времени опробованы несколько методов, включая местное применение отбеливающих кремов (с гидрохиноном (ГХ), ретиноидами [63], койевой кислотой, азелаиновой кислотой, витамином С и арбутином), химический пилинг [34]. Кроме того, используют мезотерапию, введение аутологичной плазмы крови и терапию на основе энергетического воздействия (лазерную терапию, светотерапию, микроигльчатую терапию [39], радиочастотную (РЧ) терапию, микродермабразию, ионофорез и сонофорез), однако получаемые результаты не всегда удовлетворительны [30, 57, 92, 94, 96, 123, 127, 137, 151, 157, 182].

Применение отбеливающих кремов и химический пилинг в виде монотерапии часто требуют длительного курса лечения, при этом после его прекращения часто развиваются рецидивы [104].

При лечении мелазмы также применяют такие методы, как нанесение солнцезащитных средств и уменьшение времени пребывания на солнце, однако они не обеспечивают излечения [77, 112].

1.4.1. Топические средства

Топические средства, включая средства фотозащиты, для лечения мелазмы обычно используют в качестве препаратов первого ряда [21, 26, 62]. К наиболее часто применяемым относятся препараты, ингибирующие продукцию меланина на уровне меланогенеза и пролиферации меланоцитов [67]. Такие средства предпочтительно применять в составе комплексной терапии [50].

Разные топические препараты действуют на различные патогенетические звенья. Так, *гидрохинон*, относящийся к фенольным соединениям, долгое время считали основным депигментирующим средством. Механизм действия гидрохинона связан со снижением активности тирозиназы благодаря структурному сходству с предшественниками меланина. Кроме того, для гидрохинона характерна селективная токсичность по отношению к меланоцитам; он повреждает меланосомы и обратимо угнетает синтез дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой кислот (РНК). Для усиления эффекта и увеличения длительности использования гидрохинон применяли в сочетании с третиноином и/или гликолевой кислотой, повышающими пенетрацию гидрохинона благодаря отшелушивающему действию, и кортикостероидами, снижающими выраженность воспаления.

Крем Tri-luma (Galderma Laboratories LP, г. Форт-Уэрт, штат Техас, США), содержащий 4% гидрохинона (HQ), 0,05 % третиноина и 0,01% флуоцинолона ацетонида, — это фиксированная стабильная трехкомпонентная комбинация (ТКК) в виде крема, доступная в свободной продаже [9, 102]. На основании результатов клинических исследований местное применение ТКК считают терапией мелазмы первого ряда [9, 73, 102]. Однако результаты ее использования противоречивы: в работах нескольких авторов подтверждается ее безопасность и эффективность [9,

73, 102], тогда как при использовании этого препарата в других источниках говорится о низкой частоте ответа на лечение, высоком риске развития рецидива и возможном раздражении кожи [77].

В связи с выраженными побочными эффектами (аллергический и контактный дерматит, катаракта, поствоспалительная гиперпигментация, потеря эластичности кожи, охроноз и т. п.) с 2001 г. использование косметических средств с этим ингредиентом ограничено во многих странах, включая Россию.

Азелаиновая кислота относится к слабым прямым ингибиторам тирозиназы и в высоких дозах, как и гидрохинон, угнетает синтез ДНК и РНК в меланоцитах. При этом азелаиновая кислота оказывает дополнительное воздействие на тирозиназу: стимулирует активность фермента тиоредоксинредуктазы, восстанавливающего окисленный тиоредоксин — эндогенный ингибитор тирозиназы. Кроме того, азелаиновая кислота обладает противовоспалительными и кератолитическими свойствами. При мелазме применяется в форме 15% геля или 20% крема.

Арбутин (β -D-глюкопиразонид гидрохинона) — продукт гликозилирования гидрохинона. Существенно снижает активность тирозиназы, приводя к снижению содержанию меланина в клетках. Помимо этого, обладает определенными антиоксидантными свойствами и улучшает восстановление кожи после фотоповреждения, однако при слишком высокой концентрации может вызвать усиление пигментации.

Койевая кислота также относится к ингибиторам тирозиназы и обладает отшелушивающим действием. Часто применяется в сочетании с другими депигментирующими средствами. Основной недостаток — возможная аллергенность.

Транексамовая кислота обладает такими свойствами, как снижение воспаления, ингибирование тирозиназы и трансфера меланина, торможение УФ-индуцированного меланогенеза и неоваскуляризации, стимуляция аутофагии в меланоцитах [5]. При этом она нетоксична и не раздражает даже очень чувствительную кожу.

Гликолевая кислота относится к осветляющим средствам. Она ускоряет обновление эпидермиса и применяется для отшелушивания верхних слоев кожи.

Несмотря на то, что средства для местного применения и лазерная терапия для лечения мелазмы используются чаще всего, исследования, в которых оценивали их комбинации или сравнивали между собой, немногочисленны.

1.4.2. Лазерная терапия

Для терапии на основе энергетического воздействия используют такие устройства и технологии, как импульсный лазер на красителе (*англ.* pulsed dye laser, PDL), фракционный маломощный диод (*англ.* fractional low-powered diode, FDL), лазер с модуляцией добротности на алюмо-иттриевом гранате с легированием ионами неодима (*англ.* Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium garnet, QSNY) [58, 61], импульсная световая терапия (*англ.* intensive pulse light, IPL) [54], фракционная IPL (FIPL), IPL с технологией «импульс в импульсе» (*англ.* Pulse in Pulse IPL, PIP-IPL) [7], флуоресцентная импульсная световая терапия (*англ.* fluorescent pulse light, FPL), фракционный тулиевый лазер, монополярная радиочастотная терапия [48], фракционная микроигльчатая радиочастотная терапия (*англ.* fractional microneedling radiofrequency, FMR), фракционный углекислотный лазер (FCO₂), фракционный рубиновый лазер с модуляцией добротности (*англ.* fractional Q-switched ruby laser, FQRL) [25], фракционный эрбиевый лазер со стеклянной насадкой (*англ.* fractional erbium:glass laser, FEGL), фракционный лазер на алюмо-иттриевом гранате с легированием ионами эрбия (*англ.* fractional erbium-doped:yttrium, aluminum, and garnet, FEYL), пикосекундный лазер, ионофорез, сонофорез, микроигльчатая терапия, микродермабразия [56]. В качестве адъювантной терапии для усиления эффекта энергетического воздействия применяют ГХ, гиалуроновую кислоту (ГК), трехкомпонентный комбинированный крем (ТКК), арбутин, койевую кислоту, пилинг с гликолевой кислотой, пилинг Джесснера, транексамовую кислоту (ТК) (в форме для приема внутрь, местного и внутриочагового применения), витамин С, АПК и мезотерапию.

Терапия лазером QSNY с низкой энергетической плотностью (*англ.* low-fluence Q-switched neodymium-doped :yttrium-aluminium -garnet) более предпочтительна, чем терапия стандартным лазером QSNY, поскольку позволяет снизить частоту развития побочных эффектов. Еще более эффективных результатов без развития серьезных побочных эффектов можно достичь путем комбинирования QSNY с низкой энергетической плотностью и IPL (с приемом внутрь ТК или без такового). Данная комбинация особенно подходит для светлых типов кожи. Применение новейших технологий на основе IPL (таких как RPL-IPL или FIPL) может быть сопряжено с менее серьезными побочными эффектами и реже сопровождается развитием поствоспалительной гиперпигментации (ПВГ) благодаря меньшей длительности импульса и меньшей пиковой энергетической плотности. Добавление PDL к QSNY целесообразно только у пациентов с расширенной сосудистой сетью и в большей степени подходит для лечения мелазмы у обладателей более светлых типов кожи. Назначение вспомогательной терапии FMR, микроигловой терапии или микродермабразии в сочетании с лазером с модуляцией добротности и низкой энергетической плотностью (*англ.* low-fluence Q-switched laser, LFQSL) или местным воздействием (ТК, ТКК, мезотерапией, витамином С, АПК) обеспечивает более интенсивное проникновение лазерных лучей и отбеливающих средств в кожный покров и, как следствие, позволяет достичь более удовлетворительных результатов без увеличения частоты развития побочных эффектов. Данная комбинация относительно безопасна, особенно при применении у лиц с более темными типами кожи.

При использовании большинства лазеров и комбинаций с ними отмечали снижение индекса площади и тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Area and Severity Index, MASI), например при применении лазера QSNY с длиной волны 1064 нм (взвешенная разность средних (ВРС): -2,76; 95% ДИ: -3,53...-1,99), фракционного абляционного CO₂-лазера (ВРС: -9,36; 95% ДИ: -12,51...-6,21) и фракционного абляционного эрбиевого (Er:YAG) лазера с длиной волны 2940 нм (ВРС: -2,72; 95% ДИ: -3,94...-1,49) [173]. Значимого снижения индекса MASI не выявлено при

использовании неабляционного фракционного лазера с длиной волны 1550 нм (BPC: -1,29; 95% ДИ: -2,80...0,21) и пикосекундного лазера (BPC: -0,58, 95% ДИ: -1,43...0,27), а значимого снижения индекса меланина (*англ.* melanin index, MI) — при использовании QSNY с низкой энергетической плотностью (BPC: 10,17; 95% ДИ: -4,11...24,46).

Лазерная терапия мелазмы может вызывать такие побочные эффекты, как отек, эритема, шелушение и ощущение жжения после вмешательства. Большинство из данных реакций быстро разрешаются без какого-либо лечения. Тем не менее у пациентов с более темной кожей существует риск развития поствоспалительной гипер- и гипопигментации.

Отмечена умеренная эффективность лазера QSNY с низкой энергетической плотностью в лечении мелазмы у лиц с более темными типами кожи, однако в виде монотерапии такое лечение по-прежнему сопряжено с целым рядом проблем. Известно, что терапия FMR способствует улучшению микросреды кожи и, предположительно, снижает некоторые патогенные факторы, способствующие обострению мелазмы. Так, в группе комбинированной терапии эффективность лечения была выше, чем в группе монотерапии с использованием лазера с модуляцией добротности. О превосходящей эффективности комбинированной терапии свидетельствовали медиана снижения модифицированного индекса MASI (mMASI) (2,9 и 1,8) и доля пациентов с улучшением балла по шкале общей оценки состояния пациентов с мелаzmой (PGA) до уровня выше «хорошего» (68% и 54%). При этом значимых различий между двумя группами с точки зрения побочных эффектов, связанных с лечением, не выявлено. Тем не менее в группе монотерапии лазером QSNY отмечена более высокая частота развития крапчатой гипо- и гиперпигментации после завершения лечения [98].

В лечении мелазмы с переменным успехом применяются абляционные лазеры, например углекислотный (CO₂), эрбиевый (Er:YAG) лазеры [40] и неабляционные фракционные лазеры [156, 175, 180]. При этом при применении в клинических исследованиях CO₂-лазеров с александритовыми лазерами с модуляцией добротности неоднократно отмечали развитие ПВГ, особенно ближе

к краю очагов поражения кожи [38, 81, 93]. В недавно проведенном исследовании оценивали терапию с использованием CO₂-лазера и лазера QSNY на разных половинах лица, при этом полученные результаты свидетельствовали о снижении индекса mMASI при применении CO₂-лазера без значимых различий с точки зрения побочных эффектов [128]. Кроме того, при использовании эрбиевого лазера в небольшом исследовании с участием 20 пациентов также отмечали уменьшение пигментации согласно индексу MASI, однако через 3–4 месяца развивался рецидив [181]. В двух исследованиях с использованием фракционного неабляционного волоконного лазера с легированием ионами эрбия и длиной волны 1550 нм выраженность пигментации, которую оценивали с помощью разработанных исследователями показателей, снизилась приблизительно у 60% пациентов [61, 81]. Ни в одном из исследований случаи развития отдаленных осложнений не зарегистрированы.

Помимо лазеров, в лечении мелазмы применяют и другие энергетические методы, например монополярную РЧ-терапию. Радиочастотная терапия оказывает биостимулирующее воздействие на клетки, обеспечивает их насыщение кислородом и расширяет сосуды [46, 95]. В проспективном исследовании с участием 50 пациентов, направленном на оценку применения монополярного РЧ-воздействия для доставки койевой кислоты, отмечено снижение индекса MASI и уменьшение интенсивности воспаления. Однако в исследовании отсутствовала контрольная группа с применением только топических средств, что ограничивает ценность его результатов [15].

Лазерная терапия — широко изученный метод лечения пигментных поражений [15]. Основной недостаток указанных вариантов лечения мелазмы, особенно на более темной коже, заключается в высоком риске развития ПВГ после лечения и рецидива. Из-за данного риска следует соблюдать особую осторожность при выборе вариантов лечения, особенно для кожи более темных фототипов.

Неабляционные фракционные лазеры

Принцип действия неабляционных лазеров заключается в контролируемом коагуляционном повреждении дермы без видимого повреждения поверхностных

слоев кожи [17]. Считается, что данный метод лечения лучше переносится, поскольку имеет меньше побочных эффектов по сравнению с абляционной лазерной терапией. Результаты исследований с использованием волн разной длины показали, что оптимальной для лечения мелазмы является 1550 нм [164]. В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с II–IV типами кожи установлено, что неабляционные фракционные лазеры не менее эффективны в лечении мелазмы, чем трехкомпонентная комбинированная терапия, при сопоставимой частоте развития рецидивов и побочных эффектов [138]. Тем не менее риск развития ПВГ при более темном тоне кожи сохраняется [79]. Для профилактики ПВГ рекомендуют выбирать более оптимальные настройки лазера и подбирать терапию с учетом типа кожи пациента. Риск развития ПВГ значительно снижается, если снизить плотность воздействия, уменьшить число прохождений и увеличить время между вмешательствами [121].

Лазеры с модуляцией добротности и низкой энергетической плотностью

Лазеры с модуляцией добротности и низкой энергетической плотностью (LFQSL) — это новое поколение лазеров, которые доказали свою эффективность в лечении мелазмы у лиц с более темной кожей. В них используется более низкая энергетическая плотность излучения, при которой без фототермолиза происходит избирательное разрушение пигмента меланина без повреждения клеток [44]. Благодаря этому кожа меньше повреждается и развивается меньше побочных эффектов. Однако при использовании у лиц с более темной кожей такая терапия может осложняться развитием ПВГ [176]. В рандомизированном исследовании с использованием LFQSL и 2%-го раствора ГХ на разных половинах лица установлено, что LFQSL эффективнее топического средства в качестве монотерапии, а их комбинированное применение в лечении мелазмы приводит к усилению эффекта. Несмотря на обнадеживающие результаты, после применения данного типа лазера отмечены случаи развития гипопигментации и высокая частота развития рецидива [75].

Пикосекундный лазер

У лазеров данного типа уменьшена длительность лазерного импульса, благодаря чему снижается степень фототермического повреждения кожи [183]. В недавно проведенных исследованиях получены обнадеживающие результаты применения пикосекундного лазера в лечении гиперпигментации и мелазмы у представителей монголоидной расы, однако исследований с участием лиц с более темными типами кожи по-прежнему мало [84, 179]. Какие-либо рекомендации по лечению пациентов с более темной кожей можно будет дать только после проведения дополнительных исследований.

Таким образом, можно отметить обнадеживающие результаты лечения мелазмы в соответствующих исследованиях, однако для установления профиля эффективности и безопасности применения данных методов у пациентов с более темной кожей требуются более надежные исследования с более высокой статистической мощностью.

1.4.3. Радиочастотная терапия

В последние годы существенно возросла популярность радиочастотных технологий благодаря их эффективности с точки зрения укрепления и омоложения кожи, благоприятному профилю безопасности и короткому периоду восстановления после лечения. Радиочастотная терапия основана на воздействии электрического тока, который при контакте с тканью сталкивается с сопротивлением, в результате чего образуется тепловая энергия, которая, в свою очередь, стимулирует выработку коллагена [55]. Возможность радиочастотного воздействия не зависит от характера пигмента, поэтому данный метод можно безопасно применять у пациентов с любым типом кожи, при этом отмечается низкий риск развития гиперпигментации, за исключением случаев чрезмерного объемного нагревания или возникновения поверхностных дуговых ожогов в результате ненадлежащего контакта с кожей.

В одном исследовании оценивали применение монополярной радиочастотной технологии для облегчения доставки фитокомплекса с 1%-й койевой кислотой у 50 пациентов. Вмешательство проводили один раз в неделю на протяжении шести недель. Состояние кожи оценивали перед лечением, через 1 месяц и через 6 месяцев после лечения. Через 1 месяц после лечения отмечали устойчивое снижение индекса MASI, которое, по-видимому, сохранялось до визита через 6 месяцев без развития каких-либо побочных эффектов [15].

Фракционная радиочастотная абляция — новая технология, при которой в кожу вводят ультратонкие игольчатые электроды для оказания фракционного воздействия в диапазоне от неабляционного до минимально абляционного. Электроды различаются по глубине введения и плотности. Некоторые из них оснащены силиконовым покрытием у основания для минимизации повреждения эпидермиса. Фракционная радиочастотная абляция имеет широкие перспективы для использования у пациентов с мелазмой, поскольку позволяет устранять меланин с помощью фракционного трансэпидермального воздействия при минимальном риске развития ПВГ. Кроме того, подобно микроигольчатой терапии, данную технологию можно использовать для лазерной стимуляции доставки лекарственных препаратов [111].

Здесь также необходимо упомянуть микроигольчатую радиочастотную терапию, основанную на радиочастотном воздействии электромагнитных волн, которые сталкиваются с сопротивлением при контакте с тканью, в результате чего образуется тепловая энергия, стимулирующая выработку коллагена. В последние годы данный метод получил значительно более широкое распространение благодаря обнадеживающим результатам его применения с точки зрения улучшения упругости и укрепления кожи, стимулирования выработки коллагена, уменьшения выраженности признаков фотостарения, благоприятному профилю безопасности и короткому периоду восстановления, что делает его идеальным методом адъювантной терапии при лечении мелазмы [56, 74, 174]. Кроме того, радиочастотная технология может применяться независимо от характера пигмента, и это значит, что ее можно безопасно использовать у пациентов с любым

фототипом кожи. Кроме того, при данной терапии имеется лишь низкий риск развития нарушений пигментации кожи, за исключением случаев чрезмерного нагревания тканей или возникновения поверхностных дуговых ожогов из-за неправильного проведения вмешательства [78]. Радиочастотную микроиглольчатую терапию можно сочетать с топическим применением ингибиторов тирозиназы [15], но, прежде чем данный метод можно будет широко применять в лечении мелазмы, требуется его более тщательное изучение.

1.4.4. Аутологичная плазма крови

Аутологичная плазма крови (АПК) — это биологический препарат, приготовленный из собственной плазмы крови пациента, который содержит концентрацию тромбоцитов выше исходного уровня в крови. Вследствие высвобождения факторов роста и цитокинов после дегрануляции тромбоциты играют центральную роль в воспалении и на разных стадиях процесса заживления.

В настоящее время в различных областях медицины применяют богатую тромбоцитами плазму (*англ.* Platelet-Rich Plasma / PRP) [19], аутологичную кондиционированную плазму (*англ.* Autologous Conditioned Plasma / ACP). Полученные из тромбоцитов продукты подразделяют на чистую PRP (*англ.* Pure Platelet-Rich Plasma / P-PRP), плазму, богатую факторами роста (*англ.* Plasma Rich Growth Factors / PRGF), лейкоцитарную и тромбоцитарную плазму, чистый богатый тромбоцитами фибрин (*англ.* Pure Platelet-Rich Fibrin / P-PRF), а также богатый лейкоцитами и тромбоцитами (*англ.* Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin / L-PRF) и улучшенный богатый тромбоцитами фибрин (*англ.* Advanced Platelet-Rich Fibrin / A-PRF). Эти продукты могут иметь разный состав в зависимости от содержания клеток и фибрина, а также плотности фибрина [24, 59].

С учетом многофакторного патогенеза мелазмы для достижения высокой частоты ответа на лечение необходимо комбинирование разных методов, которое обеспечивает более высокую эффективность лечения, более быстрое улучшение

состояния пациентов и повышение их удовлетворенности лечением [6, 8, 21, 85, 127, 147, 187, 188].

АПК содержит большое количество факторов роста, цитокинов, которые нормализуют пролиферацию клеток и их миграцию, влияют на процессы воспаления и ангиогенеза, способствуют активному синтезу компонентов межклеточного матрикса. Тромбоциты являются источником факторов роста, цитохемокинов, различных плазматических белков крови (фибрина, фибронектина и др.). Факторы роста регулируют процессы восстановления и регенерации тканей, а плазматические белки выполняют каркасную функцию.

В косметологии АПК применяют с целью восстановления утраченного объема, омоложения кожи, удаления шрамов после акне, при алопеции.

Утверждения об эффективности процедур омоложения с использованием АПК основаны преимущественно на данных многочисленных неконтролируемых исследований клинических случаев неоднородного качества, а не на результатах масштабных рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. Предполагается, что АПК подходит для антивозрастных и омолаживающих процедур. В международном экспертном сообществе консенсус о клиническом применении АПК в целях омоложения не достигнут [108]. Неизвестно, действительно ли комбинация факторов роста обеспечивает клинически значимое улучшение внешнего вида и приводят ли инъекции АПК к сопоставимым или более выраженным результатам омоложения по сравнению с ожидаемыми исходами менее сложных неинвазивных методов лечения.

Ввиду существенных различий с точки зрения характеристик препаратов АПК в литературе отмечают широкий разброс данных о клинических преимуществах этого метода [96, 126, 146]. Описаны случаи применения разных препаратов АПК с разными биологическими и иными свойствами по широкому спектру потенциальных показаний, что затрудняет анализ имеющихся источников [107, 159]. Выбор препарата и критерии определения наиболее эффективного варианта АПК зависят от нескольких факторов. Отмечены существенные различия концентрации тромбоцитов в зависимости от их исходного числа на момент

венепункции, от использования различных наборов для ручного и автоматизированного введения и соблюдения разных протоколов приготовления препарата [126, 143, 150, 169]. Кроме того, в некоторых случаях перед введением плазмы крови может потребоваться ее дополнительная активация кальцием или тромбином [108, 141, 169]. Тем не менее при выполнении большинства эстетических вмешательств на коже активация обычно не требуется [161]. АПК можно вводить сразу после центрифугирования [46, 55, 108], при этом происходит ее эндогенная активация коллагеном и тромбином в дерме пациента [169].

Хотя инъекции АПК, по всей видимости, противопоказаны пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной фазе, данный метод считается одним из самых безопасных в эстетической медицине [161]. Описано синергетическое улучшение результатов эстетического вмешательства при комбинированном применении АПК с другими омолаживающими процедурами, включая лазерную терапию, микроигльчатую терапию, введение филлеров и аутологичную трансплантацию жировой ткани [86, 161, 165, 169]. Предлагались варианты комбинированного использования АПК в сочетании с MACS-лифтингом для сокращения времени восстановления и улучшения общего эстетического результата [170]. Кроме того, в комбинации с различными методами шлифовки ускоряется общее заживление кожи [186]. Тем не менее следует помнить, что АПК может подавлять активность ботулинического токсина типа А [172].

Таким образом, применение АПК в качестве универсального метода лечения по-прежнему вызывает много вопросов [150]. Кроме того, к настоящему времени проведено слишком мало исследований по оценке применения АПК для омоложения кожи, включая топическое нанесение и внутрикожное введение в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами, а имеющиеся данные носят разрозненный характер [150]. Несмотря на растущую популярность данного метода и заявления о его положительных результатах, качество доказательств, подтверждающих эффективность применения АПК с целью омоложения кожи, остается низким [144]. Кроме того, следует отметить очевидный разрыв между

наблюдениями в экспериментальных условиях и доказанными клиническими преимуществами метода [148].

В последнее время данный метод все чаще применяют в лечении пигментных нарушений, таких как мелазма и ПВГ [76, 87, 105, 145].

Из 30 факторов роста, содержащихся в АПК, ведущая роль при лечении мелазмы отводится трансформирующему фактору роста бета (*англ.* transforming growth factor beta, TGF- β), который уменьшает сигнал трансдукции фактора транскрипции, связанного с микрофтальмией, и таким образом снижает активность тирозиназы и родственных ей белков [184]. Кроме того, АПК индуцирует синтез коллагена, что способствует улучшению качества и текстуры кожи.

Для лечения мелазмы Cayirli и соавт. [154] применяли АПК в трех сессиях с 15-дневными интервалами, а Garg и соавт. [113] — в шести сессиях. В обоих исследованиях после курса инъекций АПК отмечено статистически значимое уменьшение выраженности мелазмы, чему могло способствовать наличие в составе АПК фактора TGF- β 1 и тромбоцитарного фактора роста (*англ.* Platelet-derived growth factor, PDGF). Фактор TGF- β 1 снижает меланогенез посредством отсроченной активации киназы, регулируемой внеклеточным сигналом, и таким образом ингибирует синтез меланина, причем выраженность эффекта зависит от его концентрации. Фактор PDGF может способствовать синтезу коллагена и формированию внеклеточного матрикса, вследствие чего в дерме создается благоприятное микроокружение.

Применение АПК при мелазме изучали в трех рандомизированных контролируемых, одном нерандомизированном и четырех проспективных исследованиях. Интрадермальное введение АПК способствовало уменьшению выраженности мелазмы, что подтверждалось статистически значимым снижением индекса MASI (среднее значение $-6,71$, 95% ДИ: $-8,99...-4,33$) и mMASI (среднее значение $-2,94$, 95% ДИ: $-4,81...-1,07$). Побочные эффекты были слабовыраженными, существенных отсроченных нежелательных явлений не отмечено [82]. Однако для определения показателей эффективности терапии мелазмы и выявления побочных эффектов необходимо проведение

рандомизированных контролируемых исследований применения АПК с более длительным периодом наблюдения.

АПК оказывает благоприятное действие на процессы регенерации кожи после применения абляционных и неабляционных лазеров. В исследовании Na J.-I. и соавт. [152] установлено, что при нанесении АПК на кожу сразу после ее обработки абляционным CO₂-лазером статистически значимо снижаются индексы меланина и эритемы по сравнению с контрольным участком кожи, на который АПК не наносили.

В исследовании, проведенном Shin M.-K. и соавт. [142], оценивали эффективность сочетания инъекций АПК и неабляционного фракционного фототермолиза с применением эрбиевого лазера. При таком подходе моделирующий эффект и эластичность кожи были более выраженными, чем без применения АПК. Считается, что достижение большей выраженности и продолжительности омолаживающего эффекта обеспечивается благодаря разным механизмам действия лазера и плазмы крови на процессы старения кожи и суммированию действия этих методов [22, 70, 89].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что лечение мелазмы — сложная задача [23], с которой даже опытные дерматологи справляются с переменным успехом. Это связано с частными рецидивами заболевания и не до конца изученным патогенезом.

С одной стороны, методов лечения много, что благоприятствует постоянному пополнению арсенала врача. С другой стороны, не все методики достаточно изучены и имеют убедительные доказательства эффективности и безопасности применения. Тем не менее чем больше методов лечения и опыта их использования, тем, в конечном итоге, ближе перспективы нахождения общих алгоритмов лечения мелазмы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательскую работу проводили на базе клиники ООО «Эстетические технологии» (г. Москва) в период с 2023 по 2024 гг.

2.1. Методы диагностики

Вид исследования. Проводили одноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование с активным контролем в параллельных группах пациентов с мелазмой. Этапы исследования описаны в Таблице 1.

Таблица 1 — Этапы исследования

Методы наблюдения / методы сбора информации	Источник получения сведений / единицы наблюдения, число	Предмет анализа	Основная цель анализа
1 этап. Аналитический обзор литературных данных, 2022–2023 гг.			
Контент-анализ / выборка по запросу в российских и международных реферативных базах данных (PubMed, Scopus, Web of science, РИНЦ)	Отечественные и зарубежные источники литературы	Методы лечения мелазмы	Определить недостаточное освещение <i>по гипотезе собственного исследования</i> , что эффективность лечения мелазмы методом комбинированного применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия выше, чем лечение мелазмы методом применения аутологичной плазмы крови.

Продолжение Таблицы 1

2 этап. Задача 1			
2023 г. — набор клинического материала	Набор пациентов для исследования. Формирование двух групп исследования по 35–45 человек.	Пациенты с мелазмой в возрасте от 18 лет.	Разделение пациентов на группы по 35–45 человек для осуществления лечения мелазмы двумя разными методами.
3 этап. Задача 2			
2023 г. — инструментальное обследование групп пациентов	Проведение исследования кожи пациентов при помощи УФ-визуализации и 3D-визуализации.	Пациенты с мелазмой зоны лица.	Определение выраженности мелазмы до лечения указанными методами.
4 этап. Задача 3			
2023 г. — проведение лечения мелазмы указанными методами	Лечение мелазмы комбинированным методом (группа 1). Лечение мелазмы аутологичной плазмой крови (группа 2).	Пациенты с мелазмой зоны лица.	Определение большей эффективности лечения мелазмы комбинированным методом по сравнению с однокомпонентной методикой.
5 этап. Задача 4			
2023–2024 г. — инструментальное обследование групп пациентов после лечения	Проведение исследования при помощи УФ-визуализации и 3D-визуализации.	Пациенты с мелазмой кожи лица после проведенного лечения.	Сравнение результатов, полученных после проведения инструментального исследования в двух группах пациентов, прошедших разное лечение.

Продолжение Таблицы 1

6 этап. Задача 5			
2024–2025 г. — обработка полученных данных, публикация статей, внедрение результатов в практику, написание диссертации.	Сравнительный анализ полученных данных.	Методы лечения мелазмы.	Подтверждение собственной гипотезы о том, что комбинированная методика применения аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия эффективнее лечения мелазмы методом введения аутологичной плазмы крови.

2.2. Общая характеристика материала исследования

2.2.1. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения

В исследование включены пациенты, отвечающие следующим критериям:

- женщины в возрасте от 18 до 70 лет включительно, обратившиеся с жалобами на наличие пигментных пятен на коже лица, с диагнозом мелазмы эпидермальной, дермальной и смешанной форм;
- фенотип кожи II, III или IV (в соответствии с классификацией Фицпатрика);
- наличие мелазмы от 1 месяца;
- постоянное проживание в Московском регионе;
- подписанное информированное согласие;
- изначально высокая готовность следовать предписаниям врача.

Критерии не включения:

- беременность или период лактации,
- онкологические заболевания,
- заболевания щитовидной железы,
- множественные новообразования в зоне воздействия (пигментные невусы, папилломы),
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи,
- острая респираторно-вирусная инфекция,
- положительный результат экспресс-теста на SARS-CoV-2,
- положительный результат теста на беременность,
- соматические заболевания в стадии обострения (по усмотрению врача),
- склонность к образованию келоидов или гипертрофических рубцов,
- общие противопоказания к физиотерапевтическим процедурам,
- системные заболевания соединительной ткани,
- наличие небиodeградируемых филлеров, нитей и имплантатов в области воздействия,
- наличие психического/умственного расстройства,
- лечение оральными ретиноидами,
- признаки злоупотребления алкоголем или приема наркотиков,
- сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С в анамнезе,
- планируемое хирургическое или стоматологическое вмешательство в период исследования.

Критерии досрочного исключения:

- отзыв информированного согласия на любом этапе исследования;
- нарушение условий лечения, включая ограничения на инсоляцию и применение средств с SPF50 на всем протяжении исследования;

- нарушение графика визитов, потеря связи с пациентом;
- развитие нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему проведению исследования;
- развитие сопутствующих соматических заболеваний/симптомов (по усмотрению врача);
- беременность.

Метод распределения пациентов по группам

Пациентов, удовлетворявших критериям включения/невключения, в соотношении 1 : 1 распределяли в две группы: основную (получали исследуемое лечение — аппаратную методику и АПК) и контрольную (получали контрольное лечение — только введение АПК). Распределение пациентов проводили по мере их включения в исследование. Для этого применяли метод фиксированной рандомизации (использовали рандомизационную таблицу, сформированную заранее с помощью генератора случайных чисел).

Так как исследование было открытым, к используемым методам лечения слепой метод не применяли.

Продолжительность назначенного лечения и периода наблюдения

План-график визитов в основной и контрольной группах был одинаковым. Индивидуальные графики визитов пациентов составляли по мере их включения в исследование. Курс составлял 4 процедуры с интервалом 14 дней $\pm$ 1 день.

Приверженность лечению

Приверженность пациента лечению характеризовалась соблюдением им графика визитов и ограничений в период лечения. Каких-либо специальных методов для оценки приверженности пациентов не использовали.

Включение пациентов в анализ

Для оценки сопоставимости основной и контрольной групп на начало лечения в анализ были включены все рандомизированные пациенты.

Анализ эффективности проводили в популяции «по протоколу» (per protocol), включавшей всех рандомизированных пациентов без значительных отклонений от протокола, у которых было возможно провести оценку эффективности.

Анализ параметров безопасности также выполняли в популяции per protocol.

2.3. Методы клинического исследования

2.3.1. Клинические методы диагностики

У всех пациентов выполняли:

- сбор данных медицинского и медикаментозного анамнеза, анамнеза жизни, демографических характеристик;
- физикальный осмотр;
- клиническую оценку распространенности и выраженности мелазмы при визуальном осмотре с использованием клинических шкал;
- прицельный опрос пациентов.

2.3.2. Инструментальные методы диагностики

С использованием инструментальных методов проводили:

- измерение основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела);
- люминесцентную диагностику с помощью лампы Вуда;

- объемную визуализацию и анализ состояния кожи с помощью системы Antera 3D;
- фотофиксацию состояния кожи.

Исследование с помощью лампы Вуда

Для оценки глубины залегания пигмента применяли стандартную лампу Вуда. Для эпидермального расположения пигмента характерна более выраженная контрастность и яркость очагов гиперпигментации, чем при дермально залегающем пигменте. Поэтому прогноз при терапии гиперпигментации прямо пропорционален яркости пигмента (чем более он выражен, тем прогноз благоприятнее).

Исследование с помощью лампы Вуда выполняли в начале исследования для отбора пациентов.

3D-визуализация

В основе принципа работы таких аппаратов для 3D-визуализации, как Antera 3D (Miravex, Ирландия), лежит оценка поглощения кожей световых волн видимого спектра, имеющих разную длину и генерируемых светодиодами. В течение нескольких секунд с помощью такого аппарата под разными углами выполняются тысячи снимков определенного участка. Такие условия, в том числе с различной интенсивностью освещения, позволяют определить уровень гемоглобина, имеющего пики поглощения в синей и желтой частях спектра, и меланина, который поглощает свет в зеленом и красном диапазонах.

Затем с помощью специальной программы полученные результаты анализируют с последующим созданием 3D-модели поверхности кожи, что делает возможным оценку состояния ее рельефа, особенностей распределения пигмента и сосудистой сети.

Фотографирование

В рамках настоящего исследования пациентов фотографировали в стандартизированных условиях до проведения процедуры и через 6–8 недель после завершения курса процедур. Цель фотографирования заключалась в получении стандартизированных фотографий лица для оценки результатов исследуемой процедуры и процедуры сравнения. Использовали фотоаппарат Nikon D3300 плюс 3D-насадку QuantifiCare в виде вспышки — компактную 3D-систему, позволяющую выполнять анализ, моделирование и демонстрацию снимков пациента.

При фотографировании получали фотографии в фас и под углом 45° (слева и справа) (Рисунок 1).

(А)



(Б)



Рисунок 1 — Положение головы пациента при фотографировании: (А) фас и (Б) под углом 45° слева до и после процедуры

Фотографирование проводили в следующих условиях:

- Требования к пациенту: чистая кожа, без макияжа, волосы убраны с лица назад за уши, лицо в покое (без напряжения мимических мышц), без крупных украшений.
- Одежда пациента: одноразовая шапочка, одноразовая нетканая салфетка черного цвета, сложенная за ворот одежды.
- Фон задника: черный.
- Положение головы: прямо, взгляд направлен на камеру.

- Тип камеры: Nikon D3300.
- Расстояние от камеры до лица: 65 см.
- Фокусное расстояние: стандартное (24 мм), без увеличения.
- Качество фотографий: стандартное, согласно заводским настройкам камеры.
- Вспышка: насадка QuantifiCare.
- Снимки выполняют в вертикальном положении.
- Пациент не должен двигаться.
- Обеспечивают достаточное количество мягкого освещения; свет должен быть однородным.
- Допускается использование штатива или монопода.
- Ретуширование фотографий: не допускается.

Полученные фотографии сохраняли на персональный компьютер с указанием порядкового (идентификационного) номера пациента и даты фотографирования. Оценку результатов процедуры проводил врач на компьютере.

2.3.3. Оценка типа и тяжести мелазмы

Для оценки состояния пациентов и степени тяжести заболевания использовали общепринятые специализированные клинические шкалы (см. Приложения):

- 1) площадь меланодермии и индекс тяжести (Melasma Area and Severity Index, MASI), Приложение А;
- 2) шкала тяжести меланодермии (Melasma Severity Scale, MSS), Приложение Б;
- 3) шкала общей оценки состояния кожи исследователем (Investigator's Global Assessment, IGA), Приложение В;
- 4) оценка клинической эффективности (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS), Приложение Г;

- 5) опросник дерматологического качества жизни, Приложение Д;
- 6) шкала Фицпатрика, Приложение Е.

2.4. Исследуемые методы лечения

В исследовании сравнивали разрешенные к применению в России инвазивные методы лечения.

Описание исследуемого медицинского вмешательства

В исследовании применяли методики лазерного воздействия и воздействия радиочастотной (РЧ) энергией, а также использовали аутологичную плазму крови (АПК).

Лазерный метод

В работе применяли дермальный оптический термолиз (DOT Therapy[®]) — единственную лазерную фракционную методику, запатентованную в России (патент Российской Федерации, свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности РФ (РОСПАТЕНТ) № 490495 от 25.06.2013). Это методика фракционного лазерного омоложения из семейства CO₂-лазеров на аппарате SmartXide Touch. С ее помощью можно эффективно и безопасно обрабатывать любой участок лица и тела пациентов при различных дерматологических и косметологических проблемах, в том числе при гиперпигментации [114]. Показания к применению DOT Therapy[®] не зависят от возраста, морфотипа старения и фототипа кожи.

В основе DOT-терапии лежит фракционное выпаривание микрозон кожи при минимальном повреждении кожи. В результате воздействия образуются лечебные (микротермальные) зоны, благодаря которым начинаются процессы, приводящие к образованию новой «молодой» ткани. В каждом аппарате используются

запатентованные технологии — различные формы импульсов (SmartPulse, DEKAPulse, H-Pulse, Рисунок 2), а также функции SmartStack и SmartTrack, обеспечивающие хороший клинический результат при гиперпигментации.



Рисунок 2 — Схематическое изображение различных форм импульсов

SmartPulse, DEKAPulse и H-Pulse представляют собой виды импульса, позволяющие регулировать по времени фазу абляции и фазу прогрева (стимуляции). Латерального повреждения близлежащих структур не происходит, так как энергия импульса направлена вглубь ткани. В каждом конкретном случае врач может регулировать соотношение фазы абляции и фазы стимуляции, выбирая тот или иной вид импульса.

Обработку зоны повреждения выполняли в виде различных фигур (квадрата, треугольника, шестигранника, полосы, точки) с помощью сканирующего модуля аппарата, что существенно повышает удобство в работе специалиста.

Радиочастотная энергия

Аппараты SmartXide2 и SmartXide Touch также оснащены возможностью воздействия РЧ-энергией. Благодаря комбинации СО₂-лазера и РЧ-энергии результаты работы со сложными косметологическими и дерматологическими проблемами достигаются еще более эффективно и безопасно. Это объясняется тем, что при дермальном оптическом термоллизе / РЧ-терапии система передает энергию, которая одновременно генерируется СО₂-лазером и РЧ-электродами, обеспечивая двойной эффект:

- более выраженную терапевтическую эффективность благодаря синергии двух методов;

- сокращение времени заживления.

Благодаря сочетанному применению этих двух методов достигаются:

- передача энергии от поверхности в глубокие слои, что обеспечивает более эффективное лечение;

- ограничение поверхностной гипертермии, что сводит к минимуму побочные эффекты;

- уменьшение периода постпроцедурного восстановления (более чем на 40%);

- дополнительная существенная «усадка» ткани.

СО₂-лазер в сочетании с РЧ-терапией вызывают диффузную биостимуляцию ткани, при этом применение только СО₂-лазера (для дермального оптического термолиза) обеспечивает лишь локальный эффект. Кроме того, комплексное применение этих методик приводит к регенеративной реакции кожи.

Аутологичная плазма крови

Третьим компонентом терапии в основной группе исследования было введение АПК. Обработка РЧ-энергией после введения АПК дает возможность стабилизировать препарат на некоторое время для предотвращения его быстрого ферментативного разрушения.

В организме денатурированный белок расщепляется ферментами протеазами до аминокислот. Если в тканях имеется дефицит структурного материала, то эти аминокислоты восполняют его. Кроме того, они используются в процессах синтеза. Все это приводит к улучшению структуры тканей. Биodeградация термически обработанной АПК происходит со скоростью, зависящей от активности тканевых ферментов протеаз. Кроме того, на скорость биodeградации влияет уровень дефицита аминокислот в тканях.

Для получения АПК, содержащей тромбоциты, отделяют плазму крови и тромбоциты от эритроцитов. АПК применяют с целью улучшения и ускорения различных процессов в тканях с помощью факторов роста, которые содержатся в тромбоцитах. АПК не токсична и не вызывает иммунной реакции. Благодаря ее применению ускоряются естественные механизмы регенерации, так как в тромбоцитах содержатся факторы роста, управляющие естественными механизмами регенерации. В отличие от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации, богатая тромбоцитами АПК модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста.

Факторы роста, содержащиеся в тромбоцитах [18, 43]:

- эпидермальный фактор роста (EGF),
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),
- инсулиноподобный фактор роста (IGF);
- тромбоцитарный фактор роста (PDGF);
- фактор роста плацентарных клеток (PLGF-1/-2);
- трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α);
- трансформирующие ростовые факторы бета (TGF- β);
- фактор роста фибробластов (FGF).

Например, тромбоцитарный фактор роста активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток, в результате чего происходит стимулирование ангиогенеза; инсулиноподобный фактор роста способствует дифференцированию молодых клеток, усиливает образование костной ткани и синтез коллагена [18].

Для увеличения количества фибробластов, клеток соединительной ткани, факторы роста вводят в инъекционной форме в виде АПК. Достаточное количество фибробластов достигается путем введения плазмы крови большего объема. Фибробласты производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин, что способствует образованию «молодой» соединительной ткани и росту капилляров. Кроме того, факторы роста блокируют остеокласты и стимулируют пролиферацию остеобластов, благодаря чему уменьшается потеря костной ткани. В результате восстанавливаются обменные процессы, улучшается микроциркуляция и

метаболизм в клетках тканей, нормализуется тканевое дыхание и активизируется местный иммунитет [12, 18, 114].

В основе механизма действия АПК лежит феномен асептического воспаления, который в упрощенном виде описывают следующим образом: тромбоцит выходит из кровеносного русла, утрачивает контакт с эндотелием, изменяет свою форму и выделяет альфа-гранулы. Последние содержат белковые фракции и факторы роста, которые способны воздействовать на окружающие ткани [36, 51].

Изначально АПК применяли с целью омоложения кожи и вводили ее после применения CO₂-лазера. Однако, помимо омолаживающего эффекта, отмечали и существенное снижение выраженности гиперпигментации (мелазмы). Кроме того, при введении АПК установлено существенное продление эффекта процедуры, а также уменьшение выраженности сосудистого компонента мелазмы.

Подготовка пациентов к процедурам

До начала процедур выполняли физикальный осмотр с измерением основных показателей жизнедеятельности, сбором данных анамнеза, оценкой степени тяжести мелазмы и определением ее типа в лучах лампы Вуда. На пораженный участок во время процедуры наносили местный анестетик Акриол Про (под пленку) на 30–40 минут с целью снижения болевых ощущений.

Основная группа: предварительно получали по 25–30 мл цельной крови для последующего двойного центрифугирования с выделением плазмы крови, обогащенной тромбоцитами (*англ.* platelet-rich plasma, PRP). Затем применяли систему SmartXide DOT 2+RF: на область поражения воздействовали фракционным CO₂-лазером в нормальном режиме (Normal) с выбором параметров в зависимости от толщины кожи и глубины залегания пигмента. После этого в зону поражения вводили препарат АПК на глубину 4 мм (с использованием иглы 30G), а затем выполняли РЧ-обработку (мощность 6–7 Вт, длительность 2–3 с).

Контрольная группа: выполняли те же процедуры, но в качестве терапии (контрольной) использовали только АПК. По завершении процедур зону воздействия обрабатывали хлоргексидином и наносили успокаивающий крем (Бепантен).

Во время исследования в дневное время пациенты обеих групп применяли солнцезащитный крем с SPF50.

Описание медицинского вмешательства, принятого в качестве контроля

Контрольная группа состояла из пациентов, получающих лечение в виде введения АПК в зоны с мелазмой. Данный метод содержится в клинических рекомендациях по лечению мелазмы (хлоазмы) [52].

Лабораторные методы

- Экспресс-тест на SARS-CoV-2.
- Тест на беременность (определение хорионического гонадотропина человека в моче с помощью тест-полосок).

Клиническую оценку распространенности и выраженности мелазмы, а также инструментальные методы применяли во время визитов пациентов в исследовательский центр. Лабораторные тесты делали только при скрининге.

Оценка безопасности и переносимости

Оценка безопасности и переносимости лечения включала анализ нежелательных явлений (НЯ) по жалобам пациентов, результатам физикального обследования и регистрации основных показателей жизнедеятельности, визуального осмотра подвергнувшихся воздействию участков кожи, прицельного опроса пациентов. Регистрацию НЯ проводили на протяжении всего исследования.

Конечные точки для оценки безопасности:

- частота развития НЯ в период исследования;
- доля пациентов (в %), исключенных из исследования ввиду развития НЯ.

Частоту развития НЯ оценивали как отношение количества пациентов, у которых отмечено как минимум одно НЯ, к общему числу пациентов в группе.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

При оценке двусторонних ДИ и проверке статистических гипотез использовали традиционный для клинических исследований уровень значимости $\alpha = 5\%$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В зависимости от вида анализируемого показателя использовали следующую описательную (дескриптивную) статистику: для частотных показателей — количество и долю (в %), а для показателей, измеряемых в порядковой или интервальной шкале, — среднее значение и стандартное отклонение (в случае подтверждения гипотезы о нормальности распределения) либо медиану и межквартильный диапазон (в противном случае). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Для сравнения групп по частотным показателям применяли методы кросстабуляции (критерий Хи-квадрат Пирсона, а в случае его неприменимости¹ — либо точный критерий Фишера, либо критерий Фримана — Холтона). Для оценки значимости динамики изменения показателей применяли либо парный критерий Стьюдента, либо Т-критерий Вилкоксона (анализ связанных выборок). Для сравнения групп лечения при скрининге и по завершении лечения, а также по величине снижения показателей эффективности применяли либо критерий

¹ Возможность применения критерия Хи-квадрат Пирсона проверяли с помощью диагностики Симонов — Цай.

Стьюдента (Уэлча), либо U-критерий Манна — Уитни (анализ независимых выборок).

Основная проверяемая в исследовании статистическая гипотеза — доказательство превосходящей эффективности исследуемого вида лечения над контрольным:

1. Нулевая гипотеза (H_0): снижение показателя эффективности на фоне лечения в основной группе не превышает снижения этого показателя в контрольной группе или в математическом выражении:

$$H_0: \Delta ET - \Delta ER \leq 0$$

2. Альтернативная гипотеза (H_1): снижение показателя эффективности на фоне лечения в основной группе превышает снижение этого показателя в контрольной группе или в математическом выражении:

$$H_1: \Delta ET - \Delta ER > 0$$

где ΔET , ΔER — величина снижения анализируемого показателя эффективности в основной и контрольной группах соответственно;

$$\Delta ET = (ET(\text{скр}) - ET(\text{зав})) / ET(\text{скр}) \cdot 100\%$$

$$\Delta ER = (ER(\text{скр}) - ER(\text{зав})) / ER(\text{скр}) \cdot 100\%$$

$ET(\text{скр})$, $ET(\text{зав})$ — значения анализируемого показателя эффективности в основной группе при скрининге и по завершении исследования соответственно;

$ER(\text{скр})$, $ER(\text{зав})$ — значения анализируемого показателя эффективности в контрольной группе при скрининге и по завершении исследования соответственно.

Для доказательства того, что исследуемая терапия по эффективности превосходит контрольную терапию (Superiority-тест), рассчитывали двусторонние 95% ДИ различий между видами терапии по величинам снижения каждого анализируемого показателя. Вывод о наличии превосходства (Superiority) делали по нижней границе двустороннего 95% ДИ (должен быть строго больше нуля).

Для расчета 95% ДИ медианы разностей значений показателей эффективности, измеряемых в количественной или порядковой шкале, использовали свободный от распределения доверительный интервал Мозеса (Moses L.E.), основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона.

Расчет 95% ДИ разницы между основной и контрольной группами в доле пациентов с тем или иным признаком осуществляли методом Ньюкомба — Вильсона (Newcombe–Wilson). Оценку 95% ДИ долей в группах осуществляли модифицированным методом Уилсона (*англ.* Wilson with exact method boundary correction for extreme cases).

Для статистической обработки применяли статистический пакет AtteStat, а для подготовки иллюстраций в графическом и табличном виде — Microsoft® Excel.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестические сведения о пациентах

В исследовании приняли участие 83 женщины европеоидной расы в возрасте от 23 до 58 лет (средний возраст: 41,8 года) с мелазмой. Продолжительность заболевания варьировала от 2 до 20 лет. У большей части (58%) пациентов мелазма присутствовала в семейном анамнезе (Рисунок 3).

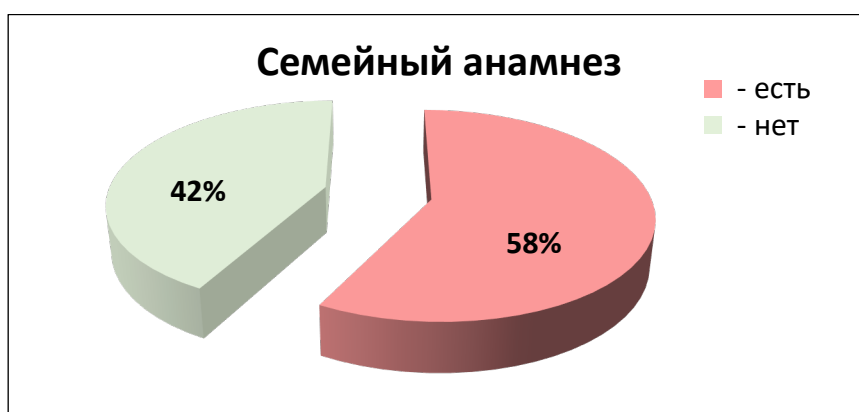


Рисунок 3 — Распределение пациентов по семейному анамнезу

Чаще всего участницы связывали свое заболевание с инсоляцией (86%). Далее следовали: беременность (20%), прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК; 11%) и гормональных препаратов (11%). По частоте встречаемости типа мелазмы пациенты распределились следующим образом (Рисунок 4): смешанный (67,5%, 95% ДИ: 57–77%), эпидермальный (25,3%, 95% ДИ: 17–36%), дермальный (7,2%, 95% ДИ: 3–15%).

Оценки по шкале IGA (*англ.* Investigator's global assessment, общая оценка заболевания исследователем) варьировали в диапазоне 2–8 баллов, по шкале MSS (*англ.* Melasma severity scale, шкала оценки тяжести мелазмы) — 1–3 балла, по индексу MASI (*англ.* Melasma Area and Severity Index) — 4,5–44,0 балла, по общему уровню меланина — 0,566–0,767, по общему уровню гемоглобина — 0,877–1,751. Степень тяжести меланодермии (по MSS) у 11% пациентов была легкой, у 61% —

умеренной, у 28% — тяжелой (Рисунок 5). Превалировали пациенты с III фототипом кожи по шкале Фицпатрика — 64% (Рисунок 6).

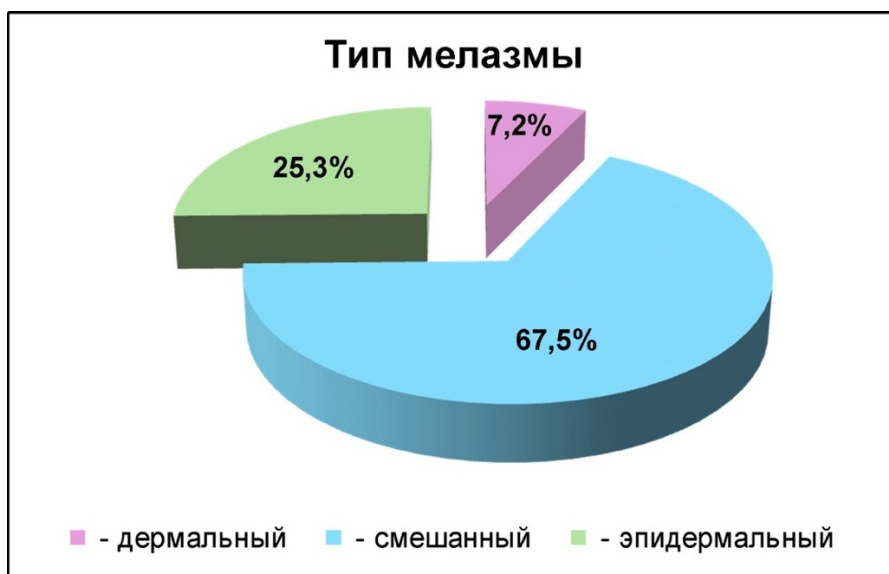


Рисунок 4 — Распределение пациентов по типу мелазмы

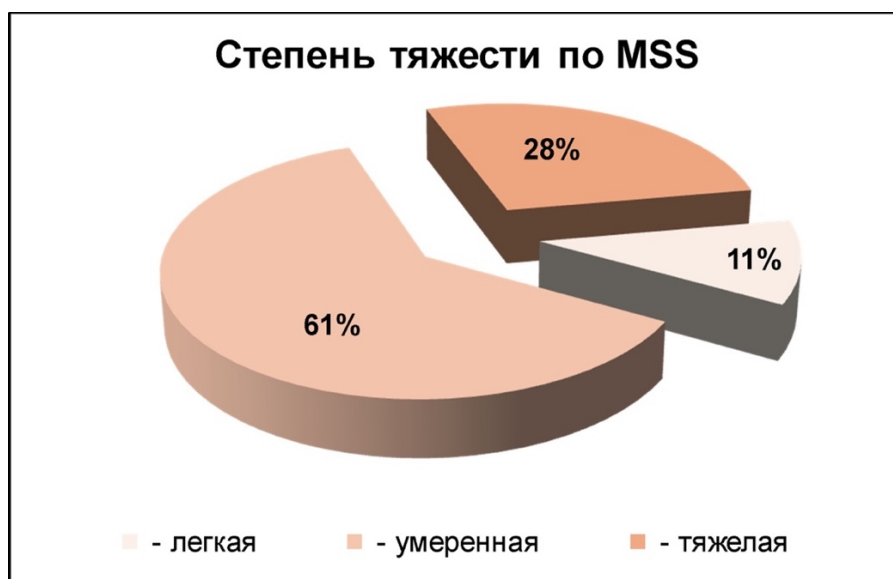


Рисунок 5 — Распределение пациентов по степени тяжести меланодермии

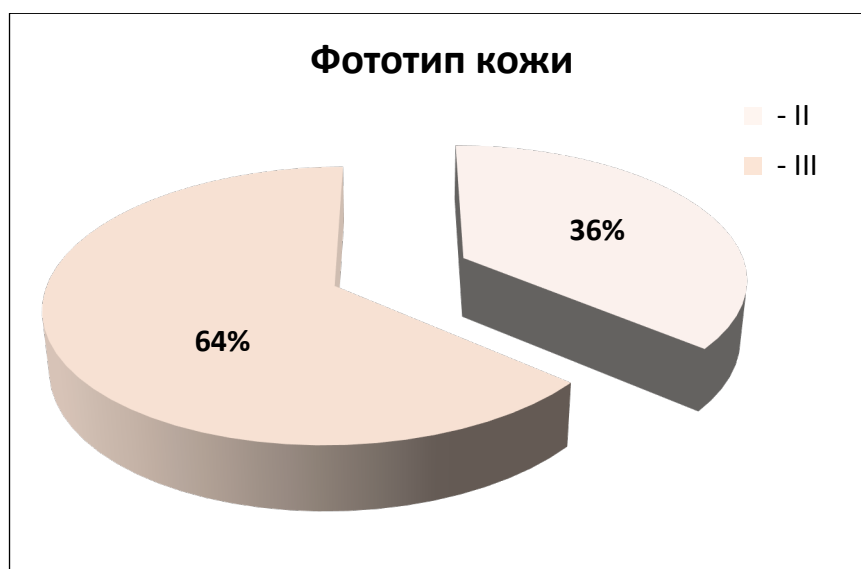


Рисунок 6 — Распределение пациентов по фототипу кожи

При анализе ответов пациентов, выраженных в баллах дерматологического индекса качества жизни (DLQI), установлено, что наличие мелазмы оказывало наименьшее влияние на занятия физкультурой и спортом, работу и учебу, интимные отношения.

Умеренное влияние наличие мелазмы оказывало на уверенность в себе в повседневной жизни из-за состояния кожи и наибольшее — при совершении покупок (в большей степени при покупке одежды).

Всего скрининг прошли 93 человека, из которых 10 человек не соответствовали критериям включения/невключения.

Таким образом, в исследование были включены 83 женщины европеоидной расы в возрасте от 23 до 58 лет с мелазмой.

В основную группу вошли 44 пациента, в контрольную — 39.

3.2. Статистическое сравнение групп пациентов в начале лечения

По демографическим характеристикам, данным анамнеза, оценкам тяжести заболевания основная и контрольная группы на начало лечения были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p > 0,05$) — Таблица 2.

Таблица 2 — Статистическое сравнение групп пациентов на начало лечения

Характеристика	Статист. показатель	Основная группа n = 44	Контрольная группа n = 39	p
Демографические				
Пол: - мужской - женский	n (%) n (%)	0 (–) 44 (100%)	0 (–) 39 (100%)	> 0,999 ^φ
Возраст, лет	Me (МКД)	42,5 (27,8–45,3)	43,0 (40,0–45,0)	
Данные анамнеза				
Длительность заболевания, лет	Me (МКД)	10 (6–13)	10 (7–15)	0,767 ^{X²}
Семейный анамнез:				
- есть	n (%)	9 (59%)	22 (56%)	0,805 ^{X²}
- нет	n (%)	5 (41%)	17 (44%)	
Результаты обследования				
Фототип кожи				
- II	n (%)	15 (34%)	15 (38%)	0,679 ^{X²}
- III	n (%)	29 (66%)	24 (62%)	
Шкала IGA, баллы	Me (МКД)	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (4,0–6,0)	0,446 ^U
Шкала MSS, баллы	Me (МКД)	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (2,0–2,0)	0,138 ^U
Индекс MASI, баллы	Me (МКД)	14,1 (8,6–36,0)	16,8 (11,5–23,7)	0,805 ^U
Меланин, общий уровень	Me (МКД)	0,63 (0,59–0,70)	0,64 (0,61–0,67)	0,788 ^U
Примечание: Me — медиана, МКД — межквартильный диапазон; значение p согласно: φ — точному критерию Фишера; U — критерию Манна — Уитни; X ² — критерию Хи-квадрат				

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В популяцию для оценки эффективности были включены 83 рандомизированных пациента (44 человека в основной группе и 39 человек в контрольной).

4.1. Показатели эффективности лечения

Для оценки состояния пациентов и степени тяжести заболевания использовали общепринятые специализированные клинические шкалы (см. приложения):

- 1) индекс тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Area and Severity Index, MASI);
- 2) шкала тяжести меланодермии (*англ.* Melasma Severity Scale, MSS);
- 3) шкала общей оценки состояния кожи исследователем (*англ.* Investigator's Global Assessment, IGA);
- 4) шкала оценки клинической эффективности (*англ.* Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS);
- 5) опросник дерматологического качества жизни (*англ.* Dermatology Life Quality Index, DLQI);
- 6) шкала Фицпатрика.

Снижение оценок по этим шкалам (показателям) соответствует клиническому улучшению, повышение — ухудшению.

Кроме того, для оценки эффективности проведенного лечения использовали аппарат Antera 3D для определения:

- общего уровня меланина;
- общего уровня гемоглобина.

Показатели регистрировали перед началом лечения и на визите завершения исследования.

Общую терапевтическую эффективность применения обоих видов лечения для коррекции гиперпигментации оценивали по снижению тяжести заболевания

(т. е. по величине относительного снижения в процентах по сравнению с исходным уровнем перечисленных выше показателей эффективности).

Кроме того, на визите завершения исследования эффективность эстетических процедур оценивали врач и пациент в баллах по международной шкале эстетического улучшения GAIS.

В обеих группах на фоне лечения наблюдали положительную динамику состояния пациентов (снижение оценок выраженности мелазмы по шкалам IGA и MSS, индекса MASI, общего уровня меланина и гемоглобина) — Рисунки 7–11.

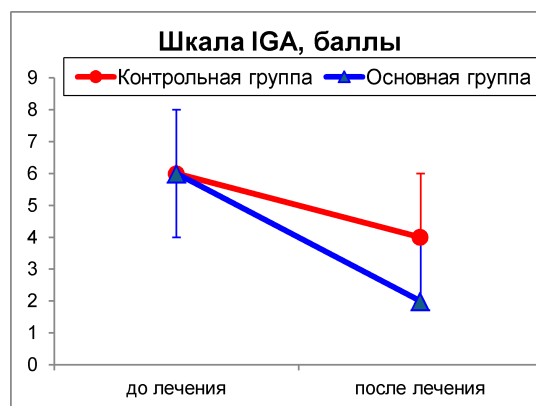


Рисунок 7 — Динамика баллов по шкале общей оценки состояния кожи исследователем (IGA)

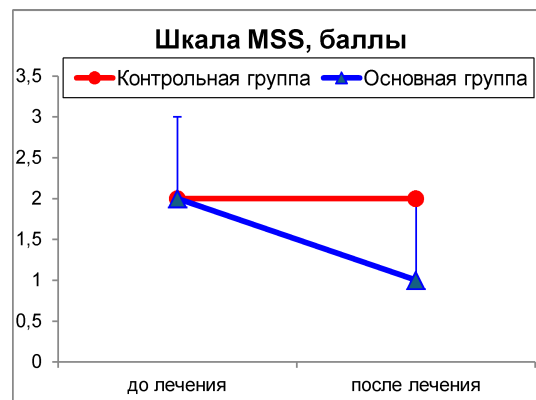


Рисунок 8 — Динамика баллов по шкале тяжести меланодермии (MSS)

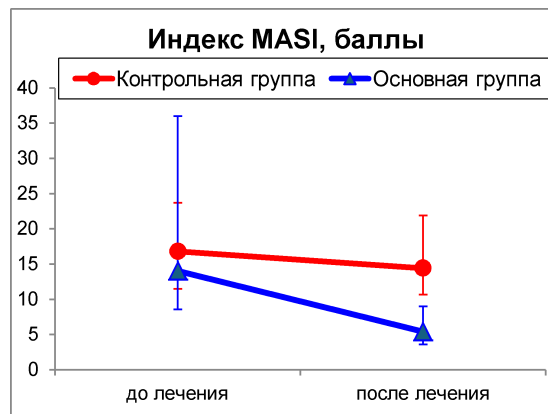


Рисунок 9 — Динамика индекса тяжести мелазмы (MASI)

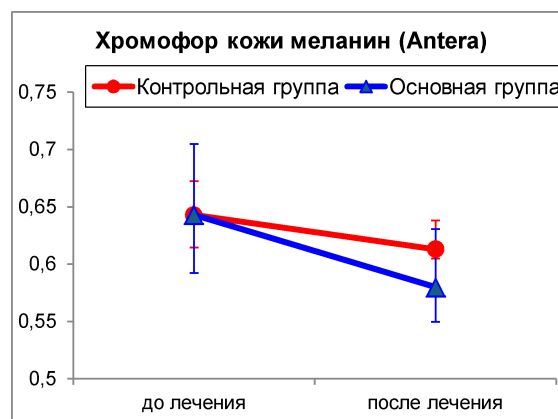
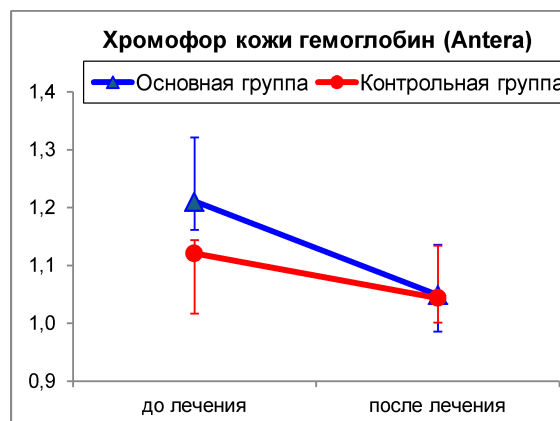


Рисунок 10 — Динамика общего уровня хромофора кожи (меланин)



Примечание: На Рисунках 7–11 проиллюстрировано изменение медиан; «усы» на диаграммах соответствуют межквартильному диапазону

Рисунок 11 — Динамика общего уровня хромофора кожи (гемоглобин)

Статистическая значимость динамики в обеих группах была подтверждена для всех анализируемых показателей при $p < 0,05$ (Таблица 3).

4.1.1. Статистическая оценка значимости динамики показателей эффективности в группах лечения

Таблица 3 — Статистическая оценка значимости динамики показателей эффективности в группах лечения

Показатель состояния кожи	Статисти- ческий показатель	Значения показателей		Измене- ние показате- ля	p
		до лечения	через 1,5 мес. с начала лечения		
Основная группа					
Шкала IGA, баллы	Me (МКД)	6,0 (4,0– 8,0)	2,0 (2,0– 4,0)	-67%	< 0,001 ^w
Шкала MSS, баллы	Me (МКД)	2,0 (2,0– 3,0)	1,0 (1,0– 2,0)	-50%	< 0,001 ^w
Степень тяжести (по MSS):					
- нет	n (%)	0 (-)	6 (13,6%)		< 0,001 ^w
- легкая	n (%)	6 (13,6%)	24 (54,5%)		
- умерен.	n (%)	21 (47,7%)	14 (31,8%)		
- тяжелая	n (%)	17 (38,6%)	0 (-)		
Индекс MASI, баллы	Me (МКД)	14,1 (8,6– 36,0)	5,4 (3,6– 9,0)	-62%	< 0,001 ^w
Меланин, общий уровень	Me (МКД)	0,63 (0,059– 0,70)	0,58 (0,55– 0,63)	-8%	<0,001 ^w
Гемоглобин, общий уровень	Me (МКД)	1,21 (1,16– 1,32)	1,05 (0,99– 1,14)	-13%	<0,001 ^w
Контрольная группа					
Шкала IGA, баллы	Me (МКД)	6,0 (4,0–6,0)	4,0 (4,0–6,0)	–33%	0,002 ^w
Шкала MSS, баллы	Me (МКД)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	0%	0,007 ^w
Степень тяжести (по MSS):					
- нет	n (%)	0 (-)	0 (-)		0,007 ^w
- легкая	n (%)	3 (8%)	6 (15%)		
- умерен.	n (%)	30 (77%)	33 (85%)		
- тяжелая	n (%)	6 (15%)	0 (-)		

Продолжение Таблицы 3

Индекс MASI, баллы	Me (МКД)	16,8 (11,5–23,7)	14,4 (10,7–21,9)	–14%	< 0,001 w
Меланин, общий уровень	Me (МКД)	0,64 (0,61–0,67)	0,61 (0,61–0,64)	–5%	< 0,001 w
Гемоглобин, общий уровень	Me (МКД)	1,12 (1,02–1,14)	1,04 (1,00–1,13)	–7%	> 0,001 w
Примечание: Me — медиана, МКД — межквартильный диапазон; значение p согласно: W — критерию Вилкоксона для парных выборок					

Данные об изменении индивидуальных значений анализируемых показателей (Рисунки 12–15) свидетельствуют, что у большинства пациентов произошло клиническое улучшение — оценки по шкалам IGA, MSS, индексу MASI и общие уровни хромофоров кожи (меланина и гемоглобина) уменьшились. При этом снижение значений анализируемых показателей у пациентов основной группы было более выраженным, чем у пациентов контрольной группы. Пациентов с повышением значений анализируемых показателей в обеих группах не было.

Примечание. На всех диаграммах изменения индивидуальных значений анализируемых показателей (диаграммах сдвига) по горизонтальной оси отложены исходные значения показателей, по вертикальной оси — значения соответствующего показателя по завершении лечения. Результаты для исследуемой терапии обозначены синими треугольниками, для контрольной терапии — красными кружками. Положение точки выше линии с наклоном 45° соответствует повышению значения показателя, ниже линии — снижению, на линии — неизменности показателя.

Оценки по шкале IGA уменьшились у 91% пациентов основной группы и у 31% контрольной (Рисунок 12). У остальных пациентов балл по шкале IGA остался неизменным.

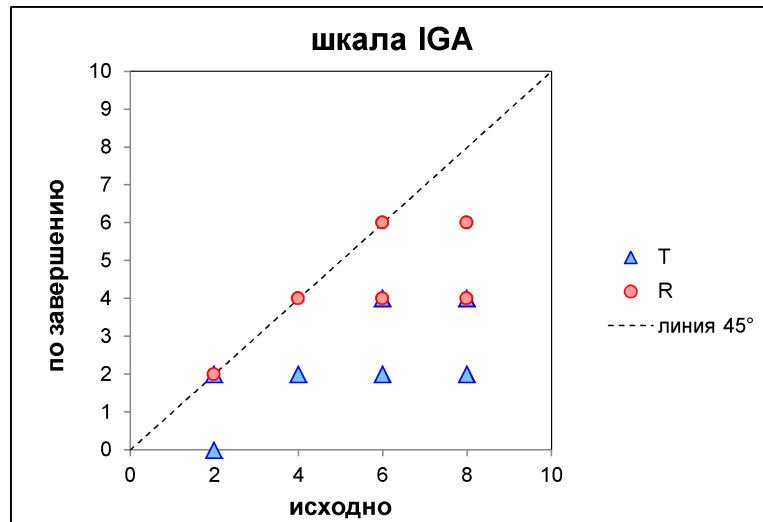


Рисунок 12 — Изменение индивидуальных баллов по шкале общей оценки состояния кожи исследователем (IGA)

Оценки по шкале MSS уменьшились у 100% пациентов основной группы и у 23% контрольной (Рисунок 13).

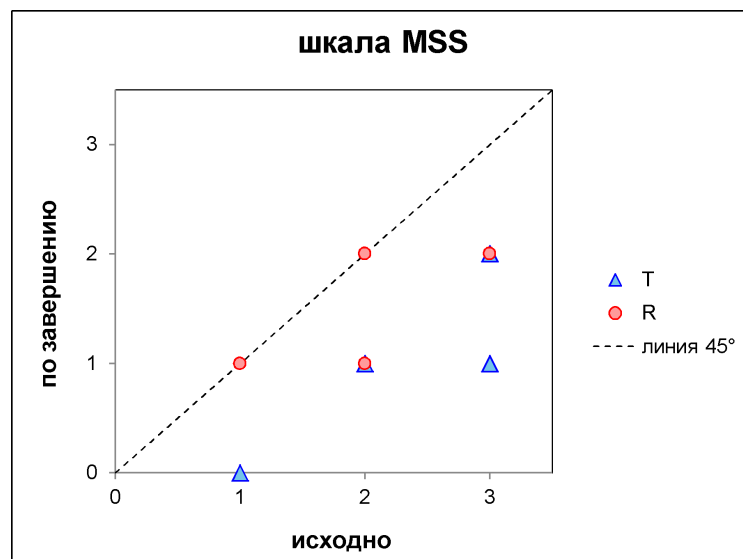


Рисунок 13 — Изменение индивидуальных баллов по шкале тяжести меланодермии (MSS)

Значения индекса MASI уменьшились у 100% пациентов основной группы и у 77% контрольной (Рисунок 14).

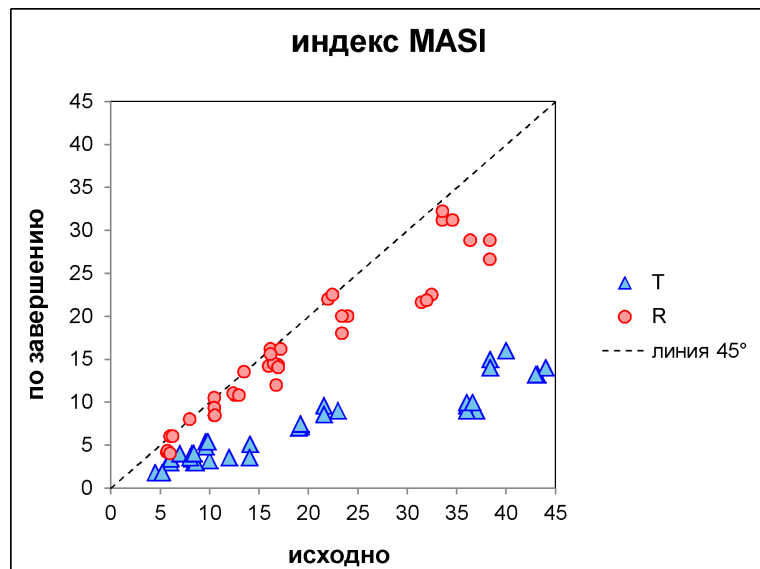


Рисунок 14 — Изменение индивидуальных баллов по индексу тяжести мелазмы (MASI)

Снижение общего уровня меланина наблюдали у 100% пациентов основной группы и у 92% контрольной (Рисунок 15).

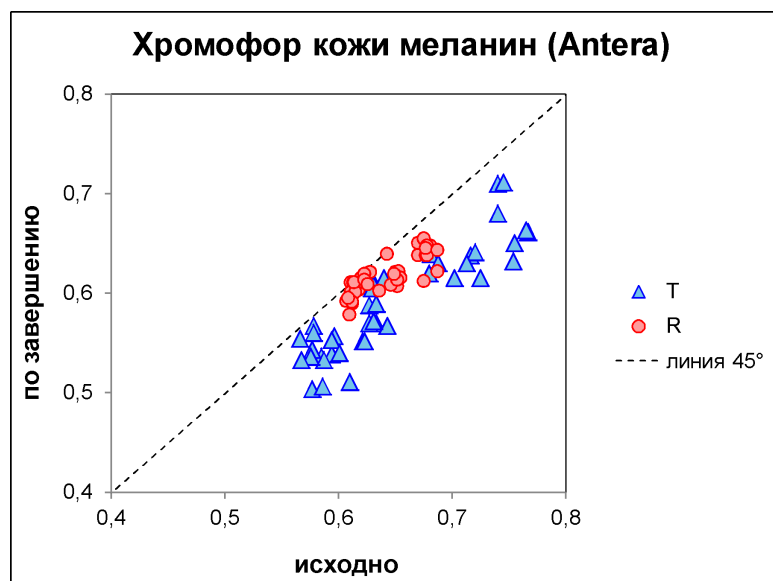


Рисунок 15 — Изменение индивидуальных значений общего уровня хромофора кожи (меланин)

Общий уровень гемоглобина снизился у 100% пациентов основной группы и у 97% контрольной (Рисунок 16).

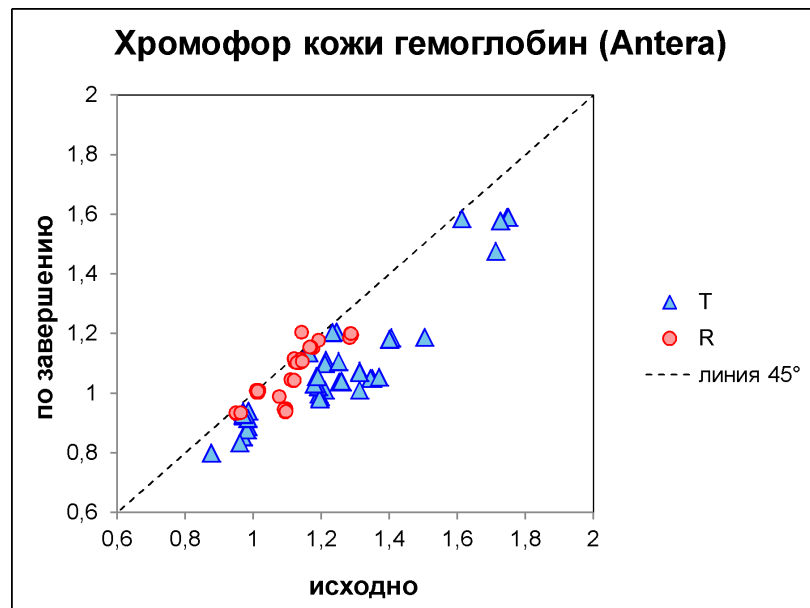


Рисунок 16 — Изменение индивидуальных значений общего уровня хромофора кожи (гемоглобин)

Результаты статистического сравнения групп по индивидуальным значениям анализируемых показателей через 1,5 месяца от начала лечения (Таблица 4) свидетельствуют, что по большинству показателей основная и контрольная группы статистически значимо различались при $p < 0,05$.

4.1.2. Статистическое сравнение групп лечения по значениям анализируемых показателей по завершении исследования

Для статистического сравнения групп лечения использовали значения анализируемых показателей по завершении исследования.

Таблица 4 — Статистическое сравнение групп лечения по значениям анализируемых показателей по завершении исследования

Показатель состояния кожи	Статистический показатель	Значения показателей через 1,5 мес. от начала лечения		p
		Основная группа n = 44	Контрольная группа n = 39	
Шкала IGA, баллы	Me (МКД)	2 (2–4)	4 (4–6)	$< 0,001^U$

Продолжение Таблицы 4

Шкала MSS, баллы	Me (МКД)	1 (1–2)	2 (2–2)	< 0,001 ^U
Степень тяжести по MSS:				
- нет	n (%)	6 (13,6%)	0 (–)	< 0,001 ^{FH}
- легкая	n (%)	24 (54,5%)	6 (15%)	
- умеренная	n (%)	14 (31,8%)	33 (85%)	
- тяжелая	n (%)	0 (–)	0 (–)	
Индекс MASI, баллы	Me (МКД)	5,4 (3,6–9,0)	14,4 (10,7–21,9)	< 0,001 ^U
Меланин, общий уровень	Me (МКД)	0,58 (0,055–0,63)	0,61 (0,61–0,64)	0,005 ^U
Гемоглобин, общий уровень	Me (МКД)	1,05 (0,99–1,14)	1,04 (1,00–1,13)	0,859 ^U
Оценка по GAIS, баллы:	Me (МКД)	3 (3–3)	2 (2–2)	< 0,001 ^U
интерпретация:				
- незначительное улучшение	n (%)	0 (–)	9 (23%)	< 0,001 ^{FH}
- умеренно выраженное улучшение	n (%)	8 (18%)	21 (54%)	
- значительное улучшение	n (%)	36 (82%)	9 (23%)	
Примечание: Me — медиана, МКД — межквартильный диапазон; значение p согласно: U — критерию Манна — Уитни; FH — критерию Фримана — Холтона				

Медиана балла по шкале IGA уменьшилась в основной группе на 67%, в контрольной — на 33%, т. е. по данному показателю исследуемое лечение оказалось лучше контрольного в 2 раза.

Медиана балла по шкале MSS через 1,5 месяца от начала лечения уменьшилась в основной группе на 50%, а в контрольной осталась неизменной. В обеих группах по завершении исследования пациентов меланодермией тяжелой степени не стало. Полное выздоровление (отсутствие меланодермии) наблюдали только в основной группе (у 14% пациентов).

Медиана индекса тяжести мелазмы MASI также снизилась: в основной группе — на 62%, в контрольной — на 14%, т. е. по данному показателю исследуемое лечение оказалось лучше контрольного в 4 раза.

По величине балла по шкалам IGA, MSS, индексу MASI, степени тяжести по MSS, баллу по шкале GAIS, общему уровню меланина на момент завершения исследования основная и контрольная группы статистически значимо различались при $p < 0,05$ (Таблица 4). Общие уровни гемоглобина в группах исследования были сопоставимыми (статистически значимо не различались при $p = 0,859$).

Оценки результатов лечения, сделанные пациентом и врачом по шкале эстетического улучшения GAIS, полностью совпали. В основной группе значительное улучшение согласно GAIS отмечено у 82% пациентов, в контрольной — в 3,6 раза меньше (у 23%). Пациентов с незначительным улучшением в основной группе не было, в контрольной — 23%. По медиане балла GAIS оценка эстетического улучшения в основной группе была в 1,5 раза выше, чем в контрольной.

Результаты оценки эффекта лечения, измеряемого по величине снижения оценок тяжести заболевания согласно используемым для анализа шкалам (показателям), продемонстрировали превосходящую эффективность комбинированного лечения по сравнению с контрольным — нижние границы 95% ДИ различий между группами были больше нуля (Таблица 5). Кроме того, исследуемая терапия превосходила контрольную по оценкам пациентом и врачом эстетического улучшения.

4.1.3. Демонстрация превосходящей эффективности исследуемого лечения

Превосходящая эффективность исследуемого лечения продемонстрирована с помощью таких статистических показателей, как среднее значение, медиана, разница средних эффектов, оценок и долей.

Таблица 5 — Демонстрация превосходящей эффективности исследуемого лечения

Оценка состояния кожи	Статист. показатель	Эффект лечения, %		Разница средн. эффектов в группах [95% ДИ]	p
		Основная группа n = 44	Контрол. группа n = 39		
По шкале IGA	M (SD)	53,2% (22,6%)	10,9% (17,3%)	+42% [34%; +51%]	< 0,001 ^t
По шкале MSS	M (SD)	52,7% (21,2%)	9,0% (17,0%)	+44% [+35%; +52%]	< 0,001 ^t
По индексу MASI	M (SD)	61,6% (10,4%)	13,9% (11,0%)	+48% [+43%; +52%]	< 0,001 ^t
По общему уровню меланина	M (SD)	8,7% (3,9%)	3,7% (2,4%)	+7,1% [+0,5%; +13,6%]	< 0,001 ^t
По общ. уровню гемоглобина	M (SD)	12,2% (6,3%)	4,5% (4,5%)	+7,1% [+0,5%; +13,6%]	< 0,001 ^t
По шкале GAIS	Me (МКД)	3,0 (3,0–3,0)	2,0 (2,0–2,0)	+0,8 [+0,6; +1,1]	< 0,001 ^U
Оценка эстетического улучшения пациентом и врачом					
Показатель	Статист. показатель	в основной группе, баллы	в контрол. группе, баллы	Разница средних оценок в группах [95% ДИ], баллы	p
По шкале GAIS	Me (МКД)	3,0 (3,0–3,0)	2,0 (2,0–2,0)	+0,8 [+0,6; +1,1]	< 0,001 ^U
Частотные показатели					
Событие	Доля пациентов [95% ДИ]		Разница долей [95% ДИ]		p
Отсутствие мелазмы или снижение ее степени до легкой (по MSS)	68% [53%; 80%]	15% [7%; 30%]	+9% [+1%; +23%]		< 0,001 ^{X²}
Значительное улучшение (по GAIS)	82% [68%; 90%]	23% [13%; 38%]	+55% [+18%; +76%]		< 0,001 ^{X²}
Примечание: Me — медиана, МКД — межквартильный диапазон, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Значение p согласно: t — критерию Стьюдента (Уэлча); U — критерию Манна — Уитни; φ — точному критерию Фишера; X ² — критерию Хи-квадрат					

В краткосрочной перспективе (1,5 месяца от начала лечения) эффект исследуемой терапии превосходил эффект терапии сравнения (Рисунок 17):

- по шкале MSS — в 5,9 раза (52,7% против 9,0%);
- по шкале IGA — в 4,9 раза (53,2% против 10,9%);
- по доле пациентов без мелазмы или с мелазмой легкой степени — в 4,4 раза (68% против 15%);
- по индексу MASI — в 4,4 раза (61,6% против 13,9%);
- по доле пациентов со значительным улучшением — в 3,5 раза (82% против 23%);
- по общему уровню гемоглобина — в 2,7 раза (12,2% против 4,5%);
- по общему уровню меланина — в 2,3 раза (8,7% против 3,7%);
- по шкале GAIS — в 1,5 раза (3 балла против 2 баллов).

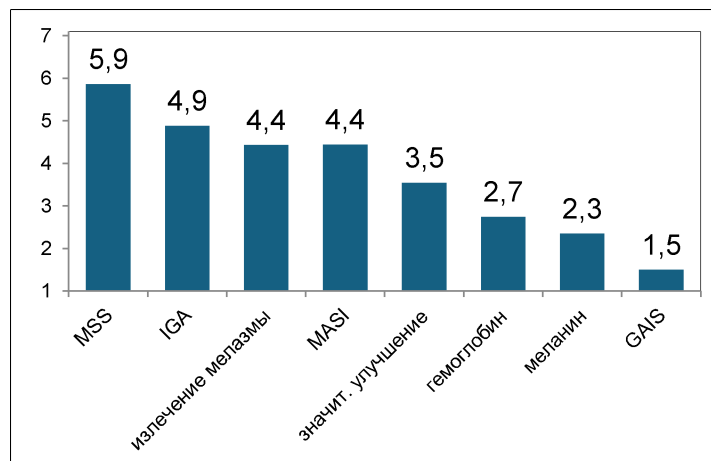


Рисунок 17 — Отношение среднего эффекта в основной группе к среднему эффекту в контрольной группе

4.1.4. Результаты оценки безопасности и переносимости

В процессе исследования развития НЯ не зарегистрировано. Применение исследуемой терапии и терапии сравнения не оказало негативного влияния на основные показатели жизнедеятельности пациентов и их общее состояние. Переносимость сравниваемых методов лечения оценили как хорошую и сделали вывод о сопоставимости безопасности сравниваемых методов лечения.

4.2. Клинические примеры

4.2.1. Основная группа

Пример 1

Показатель

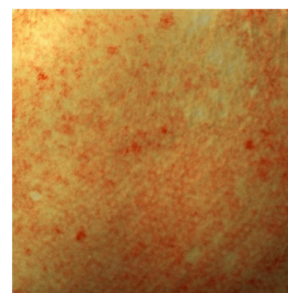
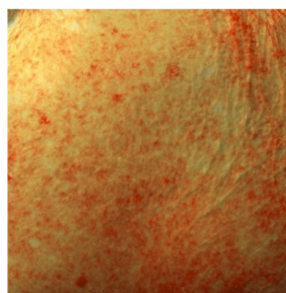
До лечения

После лечения

Общее состояние
лица



Меланин



Гемоглобин



Рисунок 18 — Пациентка 43 лет (основная группа), уровень меланина до лечения: 0,631, после лечения: 0,611; уровень гемоглобина до лечения: 1,193, после лечения: 0,997

Пример 2

Показатель

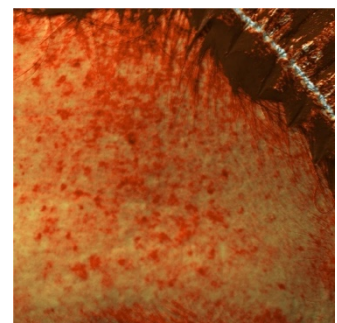
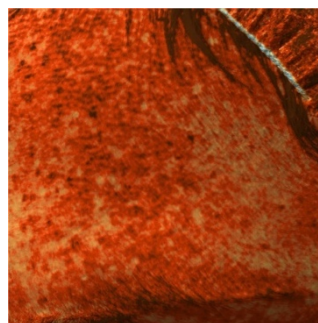
До лечения

После лечения

Общее состояние лица



Меланин



Гемоглобин

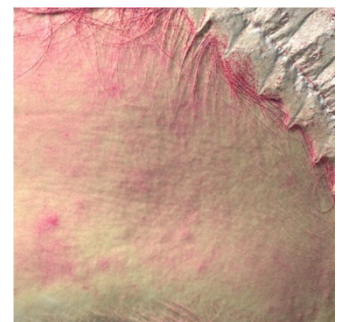
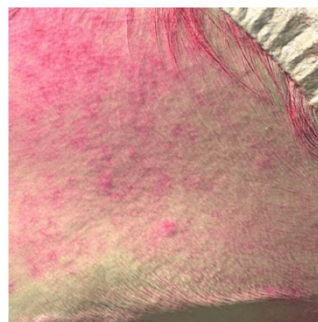


Рисунок 19 — Пациентка 42 лет (основная группа), уровень меланина до лечения: 0,767, после лечения: 0,661; уровень гемоглобина до лечения: 1,35, после лечения: 1,05

Пример 3

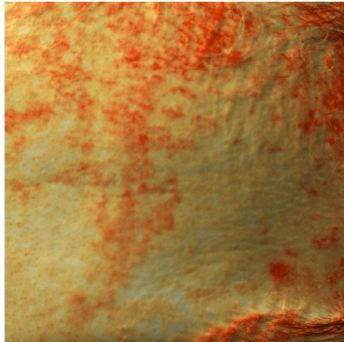
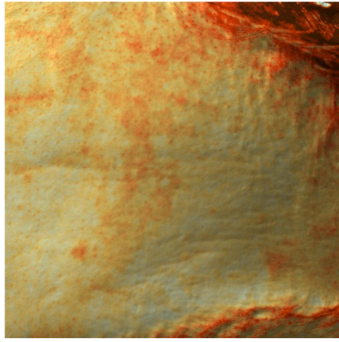
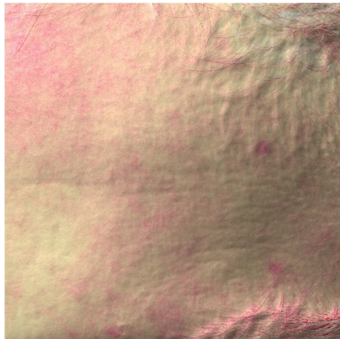
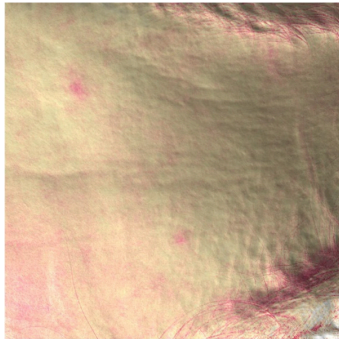
Показатель	До лечения	После лечения
Общее состояние лица		
Меланин		
Гемоглобин		

Рисунок 20 — Пациентка 43 лет (основная группа), уровень меланина до лечения: 0,633, после лечения: 0,57; уровень гемоглобина до лечения: 1,261, после лечения: 1,038

4.2.2. Группа контроля

В целом в отношении группы контроля можно сделать вывод, что при положительном внешнем эффекте (по показателю общего осветления кожи) изменения, измеренные объективными методами оценки, были минимальными.

Пример 1

Показатель

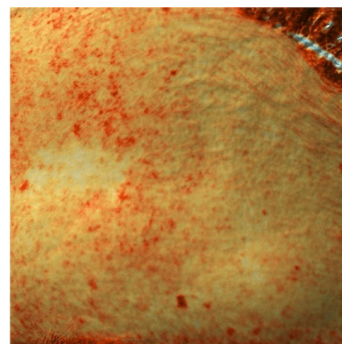
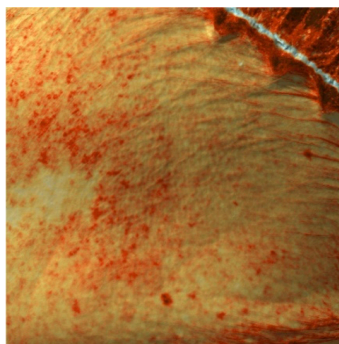
До лечения

После лечения

Общее состояние лица



Меланин



Гемоглобин

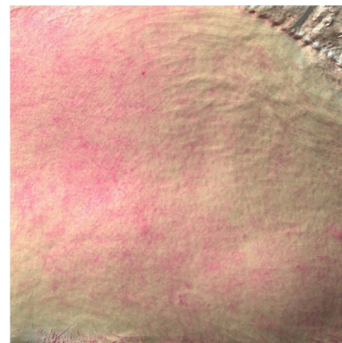
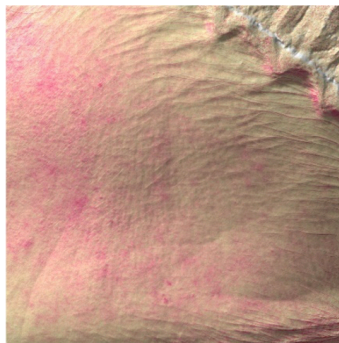


Рисунок 21 — Пациентка 48 лет (группа контроля), уровень меланина до лечения: 0,67, после лечения: 0,638, уровень гемоглобина до лечения: 1,133, после лечения: 1,102

Пример 2

Показатель

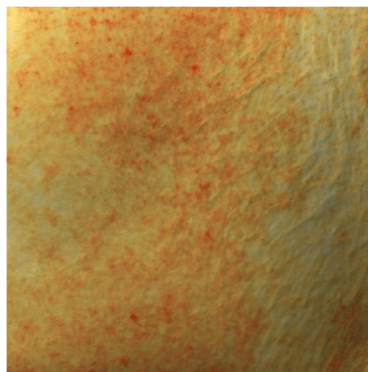
До лечения

После лечения

Общее
состояние лица



Меланин



Гемоглобин



Рисунок 22 — Пациентка 45 лет (группа контроля), уровень меланина до лечения: 0,612, после лечения: 0,589, уровень гемоглобина до лечения: 1,177, после лечения: 1,152

Пример 3

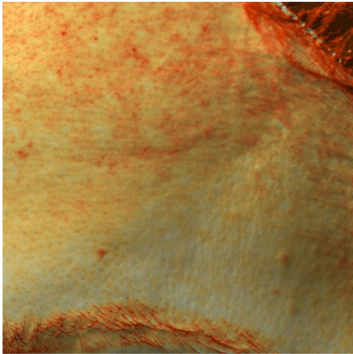
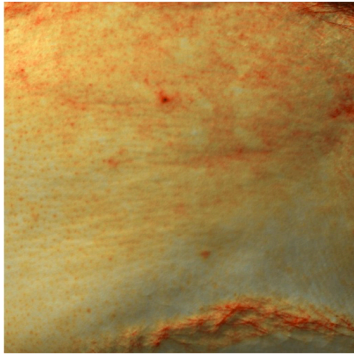
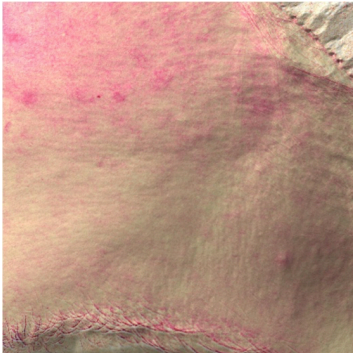
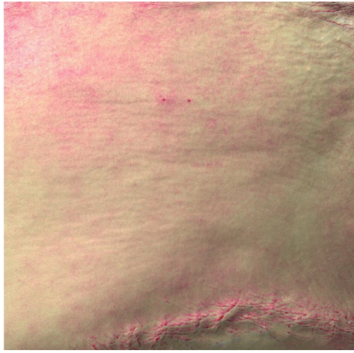
Показатель	До лечения	После лечения
Общее состояние лица		
Меланин		
Гемоглобин		

Рисунок 23 —Пациентка 44 лет (группа контроля), уровень меланина до лечения: 0,628, после лечения: 0,621, уровень гемоглобина до лечения: 1,096, после лечения: 0,935

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелазма относится к распространенным нарушениям пигментации и имеет приобретенный характер. Клинически мелазма проявляется в виде пятен от желтовато-коричневого до темно-коричневого цвета в центральной, скуловой или нижнечелюстной зонах лица. Мелазма (термин может звучать как «хлоазма», если заболевание развивается во время беременности) встречается преимущественно у взрослых женщин.

В зависимости от глубины залегания пигмента различают 3 типа мелазмы: эпидермальный, дермоэпидермальный (смешанный) и дермальный.

Согласно данным различных эпидемиологических исследований, распространенность мелазмы в общей популяции составляет 1%, а в популяциях повышенного риска — 9–50%, однако истинная распространенность данного заболевания в общей популяции неизвестна. У женщин мелазма встречается чаще. Согласно имеющимся данным, на 9 женщин, страдающих мелазмой, приходится 1 мужчина с этим заболеванием.

Регуляция меланогенеза у человека осуществляется на системном (эндокринная, вегетативная и центральная нервная система) и местном уровне. Патогенез мелазмы очень сложен и до конца не изучен. Однозначно можно говорить об основных известных факторах риска, к которым относятся ультрафиолетовое (УФ) излучение, женские половые гормоны, воспаление и генетическая предрасположенность.

В основе патогенеза мелазмы лежат не только изменения меланоцитов, но и нарушения, обусловленные фотостарением кожи, а в качестве возможных методов лечения предложены лазерная терапия, фототерапия и аппаратные методики, направленные на устранение этого фактора. Эпидемиологические и патофизиологические данные, опубликованные за последние десять лет, подтверждают гипотезу о фотостарении как основном механизме развития мелазмы.

Морфологически мелазма представляет собой симметричные сетчатые гиперпигментированные пятна с неровными краями, которые располагаются в центральной зоне лица, скуловой зоне щек, в области нижней челюсти и редко — в верхней части груди и на конечностях. Известно, что мелазма чаще поражает людей с темной кожей, однако она может встречаться при всех типах кожи.

Для изучения мелазмы на клеточном уровне используют отражающую конфокальную микроскопию (ОКМ). Имеющиеся данные указывают на увеличение в эпидермисе количества гиперрефлективных клеток, напоминающих по внешнему виду «булыжную мостовую», которые при гистологическом исследовании соответствуют гиперпигментированным базальным кератиноцитам. У некоторых пациентов также обнаруживаются эпидермальные дендритные клетки, соответствующие активированным меланоцитам. При исследовании дермы методом ОКМ отмечают наличие округлых ярких клеток (меланофагов), а также признаки солнечного эластоза. ОКМ — это неинвазивный метод, который позволяет на клеточном уровне выявлять изменения пигментации при мелазме.

Дифференциальный диагноз мелазмы включает пигментную форму красного плоского лишая, дискоидную красную волчанку, фототоксический дерматит, стойкую дисхромическую эритему, фитофотодерматит, пигментный контактный дерматит, пигментацию, вызванную лекарственными средствами, пигментную сетчатую пойкилодермию Сиватта, фолликулярный эритромеланоз, охроноз, невус Хори, аргироз, невус Ота, лентигиноз, эфелиды, макулярные амилоидозы и поствоспалительную гиперпигментацию.

Учитывая разнообразие клинических признаков, определение степени тяжести мелазмы может быть затруднительным. Для оценки клинических проявлений и психосоциальных последствий дисхромии при мелазме разработано несколько валидированных инструментов. Эти стандартизированные инструменты расширили возможности оценки терапевтической эффективности различных методов лечения мелазмы в клинических исследованиях.

На основе оценок по клиническим шкалам и результатам инструментальных методов обследования доказано, что по способности снизить выраженность

мелазмы, характеризуемой снижением индексов тяжести заболевания по шкалам IGA, MSS, MASI, снижению общих уровней хромофоров (меланина и гемоглобина), а также по оценкам пациентом и врачом эстетического улучшения, исследуемая терапия в несколько раз превосходит контрольную. При этом сравниваемые виды терапии имеют сопоставимый профиль безопасности.

В клинических исследованиях у пациентов с мелазмой используют различные объективные методы исследования: отражательную спектроскопию, фотографирование, исследование в ультрафиолетовом свете, мексаметрию, 3D-визуализацию.

При планировании лечения важную роль играют такие факторы, как тип кожи, тип мелазмы, ответ пациента на ранее проведенное лечение, финансовые ограничения, ожидания пациентов, приверженность к лечению и степень соблюдения рекомендаций по ограничению воздействия солнца и других усугубляющих факторов. Коррекция гиперпигментации должна выполняться в двух направлениях: отшелушивание рогового слоя кожи и уменьшение продукции меланина. Для первой задачи используют химические и энзимные пилинги, а также аппаратные методики, из которых эффективны лазерная шлифовка, микродермабразия и фототерапия, однако результаты лечения нарушений пигментации неустойчивы. К настоящему времени опробованы несколько методов, включая местное применение отбеливающих кремов (с гидрохиноном (ГХ), ретиноидами, молочной кислотой, койевой кислотой, азелаиновой кислотой, витамином С и арбутином), химический пилинг [47]. Кроме того, используют мезотерапию, введение аутологичной плазмы крови и терапию на основе энергетического воздействия (лазерную терапию, светотерапию, микроигльчатую терапию, радиочастотную (РЧ) терапию, микродермабразию, ионофорез и сонофорез), однако получаемые результаты не всегда являются удовлетворительными.

С учетом многофакторного характера патогенеза мелазмы для достижения высокой частоты ответа на лечение необходима комбинация разных методов. При

комбинированной терапии выше эффективность лечения, быстрее улучшается состояние пациентов, выше уровень их удовлетворенности лечением.

Для терапии на основе энергетического воздействия используют такие устройства и технологии, как импульсный лазер на красителе (*англ.* pulsed dye laser, PDL), фракционный маломощный диод (*англ.* fractional low-powered diode, FDL), лазер с модуляцией добротности на алюмо-иттриевом гранате с легированием ионами неодима (*англ.* Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium garnet, QSNY), импульсная световая терапия (*англ.* intensive pulse light, IPL), фракционная IPL (FIPL), IPL с технологией «импульс в импульсе» (*англ.* Pulse in Pulse IPL, PIP-IPL), флуоресцентная импульсная световая терапия (*англ.* fluorescent pulse light, FPL), фракционный тулиевый лазер, монополярная радиочастотная терапия, фракционная микроигльчатая радиочастотная терапия (*англ.* fractional microneedling radiofrequency, FMR), фракционный углекислотный лазер (FCO₂), фракционный рубиновый лазер с модуляцией добротности (*англ.* fractional Q-switched ruby laser, FQRL), фракционный эрбиевый лазер со стеклянной насадкой (*англ.* fractional erbium:glass laser, FEGL), фракционный лазер на алюмо-иттриевом гранате с легированием ионами эрбия (*англ.* fractional erbium-doped:yttrium, aluminum, and garnet, FEYL), пикосекундный лазер, ионофорез, сонофорез, микроигльчатая терапия, микродермабразия. В качестве адъювантной терапии для усиления эффекта энергетического воздействия применяют ГХ, гиалуроновую кислоту (ГК), трехкомпонентный комбинированный крем (ТКК), арбутин, койевую кислоту, пилинг с гликолевой кислотой, пилинг Джесснера, транексамовую кислоту (ТК) (в форме для приема внутрь, местного и внутриочагового применения), витамин С, АПК и мезотерапию.

При использовании большинства лазеров и комбинаций с ними отмечают снижение индекса площади и тяжести мелазмы (*англ.* Melasma Area and Severity Index, MASI).

Для лечения мелазмы также применяют неабляционные фракционные лазеры, принцип действия которых заключается в контролируемом коагуляционном повреждении дермы без видимого повреждения поверхностных

слоев кожи. Считается, что данный метод лечения лучше переносится, поскольку имеет меньше побочных эффектов по сравнению с абляционной лазерной терапией. Кроме того, используют лазеры с модуляцией добротности и низкой энергетической плотностью (*англ.* low-fluence Q-switched laser, LFQSL) — новое поколение лазеров, которые доказали свою эффективность в лечении мелазмы у лиц с более темной кожей. В них используется более низкая энергетическая плотность излучения, при которой без фототермолиза происходит избирательное разрушение пигмента меланина без повреждения клеток. Благодаря этому кожа меньше повреждается и развивается меньше побочных эффектов. Однако при использовании у лиц с более темной кожей такая терапия может осложняться развитием поствоспалительной гиперпигментации (ПВГ).

В недавно проведенных исследованиях получены обнадеживающие данные о применении пикосекундного лазера в лечении гиперпигментации и мелазмы у представителей монголоидной расы, однако исследований у лиц с более темными типами кожи по-прежнему мало. У лазеров данного поколения уменьшена длительность лазерного импульса, благодаря чему снижается степень фототермического повреждения кожи.

В лечении мелазмы применяют и другие энергетические методы, например монополярную радиочастотную (РЧ) терапию. Радиочастотная терапия оказывает биостимулирующее воздействие на клетки, обеспечивает их насыщение кислородом и расширяет сосуды. Принцип работы основан на воздействии электрическим током, который при контакте с тканью сталкивается с сопротивлением, в результате чего образуется тепловая энергия, которая, в свою очередь, стимулирует выработку коллагена.

Фракционная радиочастотная абляция имеет широкие перспективы для использования у пациентов с мелазмой, поскольку позволяет устранять меланин с помощью фракционного трансэпидермального воздействия при минимальном риске развития поствоспалительной гиперпигментации. Кроме того, подобно микроигольчатой терапии, данную технологию можно использовать для лазерной стимуляции доставки лекарственных препаратов.

Кроме того, следует упомянуть микроигльчатую радиочастотную терапию, основанную на радиочастотном воздействии электромагнитных волн, которые сталкиваются с сопротивлением при контакте с тканью, в результате чего образуется тепловая энергия, стимулирующая выработку коллагена. В последние годы данный метод получил значительно более широкое распространение благодаря обнадеживающим результатам его применения с точки зрения улучшения упругости и укрепления кожи, стимулирования выработки коллагена и уменьшения выраженности признаков фотостарения, а благодаря благоприятному профилю безопасности и короткому периоду восстановления идеально подходит для адъювантной терапии при лечении мелазмы.

Ввиду существенных различий с точки зрения характеристик препаратов аутологичной плазмы крови (АПК) в литературе отмечают широкий разброс данных о клинических преимуществах этого метода. Несмотря на растущую популярность данного метода и заявления о его положительных результатах, качество доказательств, подтверждающих эффективность введения АПК для омоложения кожи, остается низким. Кроме того, следует отметить очевидный разрыв между наблюдениями в экспериментальных условиях и доказанными клиническими преимуществами метода. В международном экспертном сообществе консенсус о клиническом применении АПК в целях эстетического омоложения не достигнут. В последнее время этот метод все чаще применяют для лечения пигментных нарушений, таких как мелазма и ПВГ.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что лечение мелазмы — сложная задача, с которой даже опытные дерматологи справляются с переменным успехом. Это связано с частными рецидивами заболевания и не до конца изученным патогенезом.

Настоящее исследование проведено с целью изучения возможности повышения эффективности лечения мелазмы путем комбинирования введения аутологичной плазмы крови и применения дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия. При выполнении исследования использовали общепринятые клинические шкалы и результаты инструментального обследования

пациентов с целью изучения возможностей исследуемой терапии в лечении мелазмы.

Исследуемую и контрольную терапию сравнивали по эффективности лечения мелазмы в краткосрочной перспективе. Кроме того, сравнивали безопасность и переносимость исследуемой и контрольной терапии по частоте развития нежелательных явлений. Оценка безопасности и переносимости лечения включала анализ нежелательных явлений (НЯ) по данным жалоб пациентов, результатов физикального обследования и регистрации основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), визуального осмотра подвергнувшихся воздействию участков кожи, прицельного опроса пациентов. Регистрацию НЯ проводили на протяжении всего исследования.

У большей части (58%) пациентов мелазма была в семейном анамнезе. Чаще всего пациенты связывали свое заболевание с инсоляцией (86%). Далее следовали: беременность (20%), прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК; 11%), гормонов (11%). По частоте встречаемости типа мелазмы пациенты распределились следующим образом: смешанный (67,5%), эпидермальный (25,3%), дермальный (7,2%).

Статистическая значимость динамики в основной группе подтверждена для всех анализируемых показателей при $p < 0,05$. Данные об изменении индивидуальных значений анализируемых показателей свидетельствуют, что у большинства пациентов произошло клиническое улучшение — оценки по шкалам IGA, MSS, индексу MASI и общие уровни хромофоров кожи (меланина и гемоглобина) уменьшились. При этом снижение значений анализируемых показателей у пациентов основной группы было более выраженным, чем у пациентов контрольной группы. Пациентов с повышением значений анализируемых показателей в обеих группах не было.

Оценки по шкале IGA уменьшились у 91% пациентов основной группы и у 31% контрольной. У остальных пациентов балл по шкале IGA остался неизменным. Оценки по шкале MSS уменьшились у 100% пациентов основной группы и у 23% контрольной. Значения индекса MASI уменьшились у 100% пациентов основной

группы и у 77% контрольной. Снижение общего уровня меланина наблюдалось у 100% пациентов основной группы и у 92% контрольной. Общий уровень гемоглобина снизился у 100% пациентов основной группы и у 97% контрольной.

Медиана балла по шкале MSS через 1,5 месяца от начала лечения уменьшилась в основной группе на 50%, а в контрольной осталась неизменной. В обеих группах по завершении исследования пациентов с меланодермией тяжелой степени не стало. Полное выздоровление (отсутствие меланодермии) отмечено только в основной группе (у 14% пациентов).

Медиана индекса тяжести мелазмы MASI также снизилась: в основной группе — на 62%, в контрольной — на 14%, т. е. по этому показателю исследуемое лечение оказалось лучше контрольного в 4 раза.

По величине балла по шкалам IGA, MSS, индексу MASI, степени тяжести по MSS, баллу по шкале GAIS, общему уровню меланина на момент завершения исследования основная и контрольная группы статистически значимо различались при $p < 0,05$. Общие уровни гемоглобина в группах были сопоставимыми (статистически значимо не различались при $p = 0,859$).

Оценки результатов лечения, сделанные пациентом и врачом по шкале эстетического улучшения GAIS, полностью совпали. В основной группе значительное улучшение согласно GAIS было отмечено у 82% пациентов, в контрольной — в 3,6 раза меньше (у 23%). Пациентов с незначительным улучшением в основной группе не было, в контрольной — 23%. По медиане балла GAIS оценка эстетического улучшения в основной группе была в 1,5 выше, чем в контрольной.

Результаты оценки эффекта лечения, измеряемого по величине снижения оценок тяжести заболевания согласно используемым для анализа шкалам (показателям), продемонстрировали превосходящую эффективность комбинированного лечения по сравнению с контрольным. Кроме того, исследуемая терапия превосходила контрольную по оценкам пациентом и врачом эстетического улучшения.

Установлено, что предложенная методика комбинирования дермального оптического термолиза, радиочастотного воздействия и введения аутологичной плазмы крови может успешно применяться в лечении пациентов с мелазмой. Методика обладает высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования особенностей пигментации кожи лица у пациентов с мелазмой, проживающих в Московском регионе, выявлено, что самый распространенный тип мелазмы — смешанный (67,5%, 95% ДИ: 57–77%), далее следует эпидермальный тип (25,3%, 95% ДИ: 17–36%); дермальный тип встречается существенно реже (7,2%, 95% ДИ: 3–15%). Чаще всего пациенты связывали свое заболевание с инсоляцией (86%); у большей части (58%) пациентов мелазма была в семейном анамнезе.

2. Оценка применения традиционного метода лечения мелазмы путем инъекционного введения аутологичной плазмы крови при курсе в 4 процедуры один раз в две недели (согласно клиническим рекомендациям) показала, что эффективность метода составляет: по шкале MSS 9,0%; по шкале IGA 10,9%; по индексу MASI 13,9%; по шкале GAIS — 2 балла; улучшение до легкой степени или исчезновение мелазмы — 15%; значительное улучшение — 23%; по общему уровню гемоглобина — 4,5%; по общему уровню меланина — 3,7%.

3. Применение комбинированного лечения мелазмы, включающего использование дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия с введением АПК, позволило добиться более высокой клинической эффективности после курсового лечения: по шкале MSS — 52,7%; по шкале IGA — 53,2%; по индексу MASI — 61,6%; по шкале GAIS — 3 балла; улучшение до легкой степени или исчезновение мелазмы — 68%; значительное улучшение — 82%; по общему уровню гемоглобина — 12,2%; по общему уровню меланина — 8,7%.

4. На основе оценок по клиническим шкалам и результатам инструментальных методов обследования доказано, что по способности снизить выраженность мелазмы исследуемая комбинированная терапия в несколько раз превосходит монотерапию АПК: по шкале MSS — в 5,9 раза ($p < 0,001$); по шкале IGA — в 4,9 раза ($p < 0,001$); по индексу MASI — в 4,4 раза ($p < 0,001$); по шкале GAIS — в 1,5 раза ($p < 0,001$); улучшение до легкой степени или исчезновение мелазмы — в 4,4 раза ($p < 0,001$); значительное улучшение — в 3,5 раза ($p < 0,001$);

по общему уровню гемоглобина — в 2,7 раза ($p < 0,001$); по общему уровню меланина — в 2,3 раза ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом того, что инсоляция является самым частым провоцирующим факторов развития мелазмы, в качестве профилактики целесообразно рекомендовать пациентам избегать чрезмерного воздействия ультрафиолетового излучения и при выходе на улицу применять солнцезащитные средства в течение всего года.

2. Исходя из имеющихся данных о патогенезе мелазмы, применение каждого исследуемого метода (АПК, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия) по отдельности целесообразно, однако обеспечивает воздействие только на определенные патогенетические звенья и провоцирующие факторы.

3. Научно обоснованным методом лечения мелазмы является комбинированное применение АПК, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия ввиду влияния на различные звенья патогенеза и доказанной эффективности, в несколько раз превосходящей применение только АПК. Для лечения мелазмы рекомендуется следующая схема (курс из 4 процедур): первая процедура — применение дермального оптического термолиза в зоне мелазмы, далее введение АПК в эти зоны и сразу после введения АПК — радиочастотное воздействие на зоны введения АПК. Следующие 3 процедуры — введение только АПК в зоны присутствия мелазмы с интервалом 2 недели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская, Е.Р. Коррекция изменений кожи и волос в перименопаузе / Е.Р. Аравийская // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2009. — № 5. — С. 49-43.
2. 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.
3. Бауржанкызы, Б.А. Беременность как физиологический процесс / Б.А. Бауржанкызы, И.Ж. Нуржанкызы, Б.О. Камшыбек // Actual scientific research in the modern world. — 2023. — Т. 3. — № 95. — С. 41-45.
4. Быстрицкая, Е.А. Дерматологические и косметические аспекты избыточной инсоляции / Е.А. Быстрицкая, Т.Ф. Быстрицкая // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2009. — № 4. — С. 34-37.
5. Вашкевич, Ю.И. Анализ применения транексамовой кислоты для лечения мелазмы / Ю.И. Вашкевич, В.В. Крумкачев // Клиническая дерматология и венерология. — 2021. — Т. 20. — №. 1. — С. 157-163. — DOI: 10.17116/klinderma202120011157.
6. Воронцова, Т.С. Эффективность комплексного лечения мелазмы / Т.С. Воронцова, Н.Ю. Кононова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. — 2013. — № 3. — С. 85-86.
7. Глаголева, Е.Н. Эффективность сочетанного протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом в терапии гиперпигментации / Е.Н. Глаголева // Восточно-европейский научный журнал. — 2021. — Т. 3. — № 10(74). — С. 8-15. — DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.3.74.143.
8. Глушкова, М.В. Современные способы коррекции и комплексный подход к терапии гиперпигментаций кожи / М.В. Глушкова // Междисциплинарность в современном медицинском знании. Сборник избранных статей Международной научно-теоретической конференции. — Ростов-на-Дону, 2023. — С. 64-68.

9. Гориславская, Е.А. Приобретенная гиперпигментация: причины, принципы лечения / Е.А. Гориславская // Аллея науки. — 2019. — Т. 1. — №. 7 (34). — С. 210-213.
10. Дисхромии кожи с увеличением содержания пигмента / Л.В. Силина, А.Д. Токмаков, Т.А. Буренкова, В.А. Хачатрян // Innova. — 2024. — Т. 11. — № 2.
11. Дифференцированный подход к лечению очаговых неопухолевых гиперпигментаций / С.В. Ключарева, Л.И. Прийменко, Е.А. Белова, О.С. Нечаева. // XII научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов. Санкт-Петербург — 2018. — С. 59-61.
12. Ермолин, В.И. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при костно-реконструктивных операциях в челюстно-лицевой хирургии / В.И. Ермолин, М.А. Мохирев, Е.М. Романова. Стоматология. // 2020. — Т. 99. — № 5. — С. 122–126. — DOI: 10.17116/stomat202099051122.
13. Задионченко, Е.В. Дисхромии кожи и методы их коррекции / Е.В. Задионченко, П.О. Мальцева // Международный студенческий научный вестник. — 2015. — №. 6. — С. 63-63.
14. Иконникова, Е.В. Гиперпигментация: современный взгляд на этиологию и методы коррекции / Е.В. Иконникова, А.Г. Стенько // Тенденции развития науки и образования. — 2017. — № 23-3. — С. 6-12.
15. Иконникова, Е.В. Лазерные технологии в коррекции неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи / Е.В. Иконникова, Н.Б. Корчажкина, А.Г. Стенько // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 19-24. — DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-1-19-24.
16. 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. — DOI: 10.18821/1681-3456-2017-16-2-84-88.
17. Иконникова, Е.В. Сравнительный анализ эффективности лазерной терапии с длиной волны 755 нм и 1064 нм в терапии неопухолевых меланиновых

- гиперпигментаций кожи / Е.В. Иконникова // Материалы X Международного форума дерматовенерологов и косметологов. — Москва — 2017. — С. 143.
18. Исмаилова, К.Р. Применение тромбоцитарной аутоплазмы при лечении заболеваний тканей пародонта / К.Р. Исмаилова, Н.В. Оноприенко // Український морфологічний альманах. — 2015. — Т. 13. — № 1. — С. 82-85.
 19. Исмаилова, Н.С. PRP в борьбе с гиперпигментацией: есть ли шанс на победу? / Н.С. Исмаилова, М.М. Салтаханова // Метаморфозы. — 2023. — № 43. — С. 14.
 20. Исмаилов, Р.Г. Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи / Р.Г. Исмаилов // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т. 69. — № 1-2. — С. 85-92. — DOI: 10.15690/vramn.v69.i1-2.948.
 21. Исследование эффективности лечения мелазмы методом комбинированного применения аутологичной плазмы, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия / И.В. Серая, С.В. Мураков, Г.Э. Баграмова, С.В. Васильев // Клиническая дерматология и венерология. — 2024. — Т. 23. — № 4. — С. 467-474. — DOI: 10.17116/klinderma202423041467.
 22. Карабут, М.М. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) / М.М. Карабут, Н.Д. Гладкова, Ф.И. Фельдштейн // Современные технологии в медицине. — 2016. — Т. 8. — № 2. — С. 98-108. — DOI: 10.17691/stm2016.8.2.14.
 23. Касихина, Е.И. Гиперпигментация: современные возможности терапии и профилактики / Е.И. Касихина // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 73.
 24. Ковалева, Е.С. Сравнение эффективности PRP и I-PRF на основе количества тромбоцитов и их влияния на заживление тканей / Е.С. Ковалева, Д.В. Орлов, Е.Л. Столярова // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей XXXVIII Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 апреля 2024 года. — Пенза: Наука и Просвещение, 2024. — С. 148-153.
 25. Круглова, Л.С. Гиперпигментация кожи: современный взгляд на методы коррекции (часть 2) / Л.С. Круглова, Е.В. Иконникова // Российский журнал кожных

- и венерических болезней. — 2017. — Т. 20. — № 4. — С. 248-251. — DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251.
26. Круглова, Л.С. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Е.Н. Орлова // Клиническая дерматология и венерология. — 2014. — Т. 12. — № 4. — С. 38-45.
27. Круглова, Л.С. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Т.И. Стрелкович // Пластическая хирургия и косметология. — 2014. — № 1. — С. 176–182.
28. Курбанова, Д.Ч. Мелазма: медико-социальная характеристика и клинические проявления / Д.Ч. Курбанова, Б.Ч. Курбанова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. — 2020. — № 8. — С. 40-45. — DOI: 10.26104/NNTIK.2019.45.557.
29. Курбанова, Д.Ч. Некоторые особенности течения мелазмы / Д.Ч. Курбанова, А.А. Койбагарова, Б.Ч. Курбанова // Вестник КРСУ. — 2022. — Т. 22. — № 1. — С. 56-60. — DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-56-60.
30. Курбанова, Д.Ч. Оценка эффективности лечения мелазмы / Д.Ч. Курбанова, А.А. Койбагарова, Б.Ч. Курбанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2021. — № 6. — С. 46-50. — DOI: 10.17513/mjpf.13229.
31. Курбанова, Д.Ч. Причины развития мелазмы / Д.Ч. Курбанова //Здравоохранение Кыргызстана. — 2021. — № 4. — С. 47-53. — DOI: 10.51350/zdravkg2021124547.
32. Курбанова, Д.Ч. Проблема распространенности хлоазмы и мелазмы у женщин / Д.Ч. Курбанова // Бюллетень науки и практики. — 2019. — Т. 5. — № 7. — С. 86-93. — DOI: 10.33619/2414-2948/44/09.
33. Курбанова, Д.Ч. Результаты инструментальной диагностики состояния кожи при мелазме / Д.Ч. Курбанова // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2021. — № 6. — С. 93-98. — DOI: 10.17513/srms.1224.

34. Лукьянов, А.М. Мелазма: что делать? / А.М. Лукьянов // Рецепт. — 2014. — № 5 (97). — С. 117-126.
35. Махмудова, М.М.К. Обзор наиболее распространенного вида гиперпигментации в Средней Азии — мелазмы / М.М.К. Махмудова // Студенческий. — 2021. — № 18-2 (146). — С. 100-102.
36. Махмутова, А.Ф. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51 / Махмутова Аделина Фуатовна; ФГУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники». — Москва, 2009. — 156 с.
37. Местное лечение хлоазм у женщин в период беременности / Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг, Е.В. Романова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2014. — Т. 90. — № 6. — С. 163-170. — DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-163-170.
38. Методы клинической оценки и лечения атрофических рубцов постакне / М.А. Уфимцева, Н.В. Симонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 2. — С. 166-166. — DOI: 10.17513/spno.29704.
39. Микронидлинг в лечении мелазмы лица / Э. Лима, М.М. Лима, М.П. Пайсао, Х.А. Миот // Инъекционные методы в косметологии. — 2018. — № 1. — С. 76-80.
40. Милус, И.Е. Эрбиевый лазер и его перспективы использования в дерматовенерологии / И.Е. Милус // Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии «Торсуевские чтения». — 2019. — № 1. — С. 12-17.
41. Мирзоева, М.Х. Современный взгляд на этиопатогенез хлоазмы / М.Х. Мирзоева, К.М. Мухамадиева, П.К. Курбонбекова // Вестник Авиценны. — 2020. — Т. 22. — №. 4. — С. 621-628. — DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-621-628.
42. Мун, А.В. Методы диагностики и лечения гиперпигментации кожи на современном этапе / А.В. Мун, Ш.А. Юсупова, Ф.К. Исломов // Молодой ученый. — 2018. — № 8 (194). — С. 40-44.

43. Насибуллина, К.Ф. Реабилитация тканей пародонта на этапе ортодонтического лечения инъекционной формой аутоплазмы: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Насибуллина Камиля Фаатовна; ФГУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники». — Москва, 2011. — 139 с.
44. Обзор современных методов лечения мелазмы / Н.Ю. Бычкова, В.Е. Лемытская, Ю.А. Соколовская [и др.] // Медицинский совет. — 2024. — Т. 18. — № 14. — С. 108-116. — DOI: 10.21518/ms2024-349.
45. Особенности клинической картины и физиотерапевтическое лечение неопухолевых гиперпигментаций кожи. Учебное пособие / Е.В. Иконникова, Л.С. Круглова, Н.Б. Корчажкина [и др.] — Москва: РИО ЦГМА, 2016.
46. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению мелазмы с использованием аутологичной плазмы крови, дермального оптического термолиза и радиочастотного воздействия / И.В. Серая, С.В. Мураков, Г.Э. Баграмова, С.В. Васильев // Современные проблемы науки и образования. — 2025. — № 5. — DOI: 10.17513/spno.34301.
47. Пилинг молочной кислотой при лечении мелазмы / Р. Синх, С. Гойал, К.Р. Ахмед [и др.] // Косметика и медицина. — 2015. — № 1. — С. 32-37.
48. Пинсон, И. Я. Коррекция различных видов гиперпигментации кожи лица с использованием микроплазменной радиочастотной технологии / И.Я. Пинсон, О.Ю. Олисова, И.В. Верхогляд // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 174-177. — DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-174-177.
49. Раханская, Е.М. Пигментные нарушения: обзор возможностей аппаратной косметологии / Е.М. Раханская // Аппаратная косметология. — 2016. — № 3. — С. 6-19.
50. Результаты исследования эффективности комплексной терапии, включающей топические средства Liftactiv V3 и IPL-терапию, в лечении пациентов с мелаzmой / Л.С. Круглова, А.В. Безбородова, В.Э. Казарян [и др.] // Эффективная

фармакотерапия. Косметология. — 2024. — Т. 20. — № 1. — С. 34-38. — DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-1-34-38.

51. Российская Федерация. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Разрешение на применение новой медицинской технологии от 28.12.2009 ФС №2009/417 «Оптимизация процессов остеогенеза у травматолого-ортопедических больных с использованием обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и биоконпозиционных материалов» // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: офиц. сайт. — URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/images> (дата обращения: 09.09.2023).

52. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Хлоазма: проект клинических рекомендаций по дерматовенерологии и косметологии. 2022. — URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/19f/19fa3931b1468e5d31545d3f78c4ab7e.docx> (дата обращения: 09.09.2023).

53. Семизидис, А.Т. Оптимизация восстановительного лечения пациентов с мелазмой: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.33, 3.1.23 / Семизидис Анастасия Тимофеевна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. — Москва, 2024. — 143 с.

54. Семизидис, А.Т. Фототехнологии в лечении мелазмы / А.Т. Семизидис, Н.Е. Мантурова // Фарматека. — 2023. — Т. 30. — № 13. — С. 48-50. — DOI: 10.18565/pharmateca.2023.13.48-50.

55. Серая, И.В. Аппаратные методы лечения мелазмы / И.В. Серая, С.В. Мураков // Клиническая дерматология и венерология. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 610-614. — DOI: 10.17116/klinderma202322051610.

56. Серая, И.В. Применение лазерных аппаратов в эстетической косметологии дерматологии / И.В. Серая, С.В. Мураков // Клиническая дерматология и венерология. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 206-212. — DOI: 10.17116/klinderma202423021206.

57. Серая, И.В. Современные методы диагностики и лечения мелазмы / И.В. Серая, С.В. Мураков, Г.Э. Баграмова // Вестник последипломного медицинского образования. — 2022. — № 4. — С. 34-38.

58. Современные лазерные технологии в практике врача дерматокосметолога и стоматолога / И.П. Иванова, К.В. Романенко, М.Д. Давлеева, И.Е. Белик // Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии «Торсуевские чтения». — 2020. — № 2. — С. 97-102.
59. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом / Е.М. Попов, А.Н. Куликов, С.В. Чурашов [и др.] // Офтальмологические ведомости. — 2021. — Т. 14. — № 4. — С. 27–34. — DOI: 10.17816/OV89413.
60. Столыпко, Е.Г. Рациональное применение лампы Вуда в дерматологии / Е.Г. Столыпко, Н.В. Попков // Молодежный научный форум. Электронный сборник статей по материалам CL студенческой международной научно-практической конференции. — Москва: 2021. — С. 15-22.
61. Талыбова, А.П. Эффективность комбинированного применения неодимового (1064 нм) лазера и фракционного фототермолиза в коррекции гормонально-зависимых атрофических рубцов / А.П. Талыбова, А.Г. Стенько // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 177-181. — DOI: 10.18821/1681-3456-2017-16-3-177-181.
62. Топические средства для коррекции гиперпигментации кожи / А.В. Таганов, О.Б. Тамразова, Ю.А. Соколовская, Д.В. Козлова // Клиническая дерматология и венерология. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 632-641. — DOI: 10.17116/klinderma202322051632.
63. Троценко, Т.В. Neoretin discrom control — комплекс ретиноидов и ингибиторов меланогенеза для контроля пигментации кожи / Т.В. Троценко // Косметика и медицина. — 2017. — № 3. — С. 90-99.
64. Умарова, З.Х.-А. Маска беременных (хлоазма) / З.Х.-А. Умарова, Т.Х.-А. Умарова // Современные условия взаимодействия науки и техники. Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции: в 3 частях — Омск: 2017. — С. 147-149.

65. Уракова, Д.С. Методы лазерной коррекции пигментной патологии / Д.С. Уракова, Н.Г. Калашникова // Аппаратная косметология. — 2017. — № 3-4. — С. 66-72.
66. Шелемба, Е.И. Качество жизни пациентов с мелазмой / Е.И. Шелемба, В.А. Цепколенко // Дерматология та венерология. — 2017. — Т. 3. — № 77. — С. 76-80.
67. Шелемба, Е. И. Обзор современных методов топического лечения мелазмы / Е. И. Шелемба, В.А. Цепколенко // Дерматовенерология. Косметология. — 2018. — Т. 4. — № 1. — С. 45-54.
68. Шелемба, Е.И. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами кожи лица при разных фототипах / Е.И. Шелемба // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. — 2018. — №. 1-4. — С. 63-69.
69. Шелемба, Е.И. Оценка дерматоскопической диагностики мелазмы в сравнении с применением лампы Вуда / Е.И. Шелемба // Дерматология та венерология. — 2018. — № 2. — С. 71-75.
70. Шептий, О.В. Сосудистая и пигментная патология кожи: возможности лазерной терапии / О.В. Шептий // Косметика и медицина. — 2017. — №. 4. — С. 34-44.
71. Эрнандес, Е.И. Пигментация в практике косметолога. Серия «Моя специальность — косметология» / Е.И. Эрнандес, В.И. Альбанова, Е.М. Раханская — Москва: Косметика и медицина, 2021. — 176 с. — ISBN 978-5-901100-69-1.
72. Abdel-Naser, M. B. SZ95 sebocytes induce epidermal melanocyte dendricity and proliferation in vitro / M.B. Abdel-Naser, H. Seltsmann, C.C. Zouboulis // Exp Dermatol — 2012. — Vol. 21. — № 5. — P. 393-5. — DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01468.x.
73. Achar, A. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases / A. Achar, S.K. Rathi // Indian J Dermatol. — 2011. — Vol. 56. — № 4. — P. 380-2. — DOI: 10.4103/0019-5154.84722.
74. A Clinical and Biochemical Evaluation of a Temperature-Controlled Continuous Non-Invasive Radiofrequency Device for the Treatment of Melasma / S.H. Kwon, J.I. Na, C.H. Huh, K.C. Park // Ann. Dermatol. — 2021. — Vol. 33. — № 6. — P. 522–530. — DOI: 10.5021/ad.2021.33.6.522.

75. A comparison of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser with topical 20% azelaic acid cream and their combination in melasma in Indian patients / C. Bansal, H. Naik, H.K. Kar, A. Chauhan // *J Cutan Aesth Surg.* — 2012. — Vol. 5. — № 4. — P. 266-272. — DOI: 10.4103/0974-2077.104915.
76. Adalatkhah, H. The first clinical experience on efficacy of topical flutamide on melasma compared with topical hydroquinone: a randomized clinical trial / H. Adalatkhah, H. Sadeghi-Bazargani // *Drug Des Devel Ther.* — 2015. — № 9. — P. 4219–4225. — DOI: 10.2147/DDDT.S80713.
77. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients / C. Guinot, S. Cheffai, J. Latreille [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2010. — Vol. 24. — № 9. — P. 1060–9. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03592.x.
78. Alexiades, M. Microneedle Radiofrequency / M. Alexiades // *Facial Plast Surg Clin North Am.* — 2020. — Vol. 28. — № 1. — P. 9-15. — DOI: 10.1016/j.fsc.2019.09.013.
79. Alexis, A.F. Fractional laser resurfacing for acne scarring in patients with Fitzpatrick skin types IV–VI / A.F. Alexis // *J Drugs Dermatol.* — 2011. — № 10 (Suppl 12). — P. S6–S7.
80. Anderson, R.R. Polarized light examination and photography of the skin / R.R. Anderson // *Arch Dermatol.* — 1991. — Vol. 127. — № 7. — P. 1000–5.
81. Angsuwarangsee, S. Combined ultra-pulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design / S. Angsuwarangsee, N. Polnikorn // *Dermatol Surg.* — 2003. — Vol. 29. — № 1. — P. 59-64. — DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29009.x.
82. Application of PRP in Chloasma: A Meta-Analysis and Systematic Review / T. Deng, F. Cheng, S. Guo [et al.] // *Comput Intell Neurosci.* — 2022. — DOI: 10.1155/2022/7487452.
83. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women / E.B. Handog, D.A. Galang, M.A. de Leon-Godinez, G.P. Chan // *Int J Dermatol.* — 2009. — Vol. 48. — № 8. — P. 896-901. — DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04130.x.

84. A split-face study: comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in the treatment of melasma in Asians / M.C. Lee, Y.F. Lin, S. Hu [et al.] // *Lasers Med Sci.* — 2018. — Vol. 33. — № 8. — P. 1733–1738. — DOI: 10.1007/s10103-018-2529-2.
85. Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPARgamma / S. Briganti, E. Flori, A. Mastrofrancesco [et al.] // *Exp Dermatol.* — 2013. — Vol. 22. — № 1. — P. 41–7. — DOI: 10.1111/exd.12066.
86. Badran, K.W. Lasers, microneedling, and platelet- rich plasma for skin rejuvenation and repair / K.W. Badran, V. Nabili // *Fac Plast Surg Clin.* — 2018. — Vol. 26. — № 4. — P. 455–468. — DOI: 10.1016/j.fsc.2018.06.007.
87. Banavase Channakeshavaiah, R. Topical metformin in the treatment of melasma: a preliminary clinical trial / R. Banavase Channakeshavaiah, N.K. Andanooru Chandrappa. // *J Cosmet Dermatol.* — 2020. — Vol. 19. — № 5. — P. 1161–1164. — DOI: 10.1111/jocd.13145.
88. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function / C.C. Zouboulis, M. Picardo, Q. Ju [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* — 2016. — Vol. 17. — № 3. — P. 319–334. — DOI: 10.1007/s11154-016-9389-5.
89. Burd, A. A study of Q-switched Nd:YAG laser and paracrine function in human skin cells / A. Burd., N. Zhu, V.K. Poon // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* — 2005. — Vol. 21. — № 3. — P. 131–137. — DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00155.x.
90. Chung, J.H. Angiogenesis in skin aging and photoaging / J.H. Chung, H.C. Eun // *J Dermatol.* — 2007. — Vol. 34. — № 9. — P. 593–600. — DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00341.x.
91. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women / A.de.A. Tamega, L.D. Miot, C. Bonfietti [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2013. — Vol. 27. — № 2. — P. 151–6. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x.
92. Combination treatment of low-fluence 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser with novel intense pulse light in Korean melasma patients a prospective, randomized,

- controlled trial / W.J. Yun, H.R. Moon, M.W. Lee [et al.] // *Dermatol Surg.*— 2014. — Vol. 40. — № 8. — P. 842-850. — DOI: 10.1097/DSS.0000000000000057.
93. Combination treatment of melasma with pulsed CO₂ laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study / K. Nouri, L. Bowes, T. Chartier [et al.] // *Dermatol Surg.* — 1999. — Vol. 25. — № 6. — P. 494–7. — DOI: 10.1046/j.1524-4725.1999.08248.x.
94. Combined treatment of melasma involving low-fluence Q-switched Nd:YAG laser and fractional micro-needling radiofrequency / H.H. Kwon, S.C. Choi, J.Y. Jung, G.H. Park // *J Dermatol Treat.* — 2019. — Vol. 30. — № 4. — P. 352-356. — DOI: 10.1080/09546634.2018.1516858.
95. Combined use of monopolar radiofrequency and transdermal drug delivery in the treatment of melasma / N. Cameli, E. Abril, M. Mariano, E. Berardesca // *Dermatol Surgery.* — 2014. — Vol. 40. — № 7. — P. 748–55. — DOI: 10.1111/dsu.0000000000000029.
96. Combined vitamin C sonophoresis and neodymium-doped yttrium aluminum garnet (NdYAG) laser for facial hyperpigmentation: an outcome observation study in Asian patients / Y.T. Chen, C.C. Chang, C.R. Hsu [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* — 2016. — Vol. 82. — № 5. — P. 587. — DOI: 10.4103/0378-6323.182806.
97. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of glycolic acid, salicylic mandelic acid, and phytic acid combination peels in melasma / R. Sarkar, V. Garg, S. Bansal [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2016. — Vol. 42. — № 3. — P. 384–91. — DOI: 10.1097/DSS.0000000000000642.
98. Dario, M.F. Effects of solar radiation on hair and photoprotection / M.F. Dario, A.R. Baby, M.V. Velasco // *J Photochem Photobiol B.* — 2015. — № 153. — P. 240-6. — DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.025.
99. Dayal, S. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life / S. Dayal, P. Sahu, R. Dua // *J Cosmet Dermatol.* — 2016. — Vol. 16. — № 1. — P. 35–42. — DOI: 10.1111/jocd.12260.
100. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices / J. Magalon, A. Chateau, B. Bertrand [et al.] // *BMJ*

Open Sport Exerc Med. — 2016. — Vol. 2. — № 1. — DOI: 10.1136/bmjsem-2015-000060.

101. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma / R. Balkrishnan, A.J. McMichael, F.T. Camacho [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2003. — Vol. 149. — № 3. — P. 572–7. — DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x.

102. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis / S.N. Mishra, R.S. Dhurat, D.J. Deshpande, C.S. Nayak // *Int J Dermatol.* — 2013. — Vol. 52. — № 4. — P. 413–7. — DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05305.x.

103. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma / S.J. Kim, J.Y. Park, T. Shibata [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* — 2016. — Vol. 41. — № 5. — P. 480–5. — DOI: 10.1111/ced.12835.

104. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1064 and 595 nm on patients with melasma: a prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream- controlled clinical trial / Y.J. Choi, J.H. Nam, J.Y. Kim [et al.] // *Lasers Surg Med.* — 2017. — Vol. 49. — № 10. — P. 899–907. — DOI: 10.1002/lsm.22735.

105. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial / P.B. Lima, J.A.F. Dias, D.P. Cassiano [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2021. — Vol. 35. — № 9. — P. 1881–1887. — DOI: 10.1111/jdv.17344.

106. Efficacy and Safety of Using Noninsulated Microneedle Radiofrequency Alone Versus in Combination with Polynucleotides for the Treatment of Melasma: A Pilot Study / M.C.B. Gulfan, R. Wanitphakdeedecha, S. Wongdama [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* — 2022. — Vol. 12. — № 6. — P. 1325–1336. — DOI: 10.1007/s13555-022-00728-8.

107. Ehrenfest, D.M.D. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D.M.D. Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // *Trends Biotechnol.* — 2009. — Vol. 27. — № 3. — P. 158–167. — DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.

108. Emer, J. Platelet-rich plasma (PRP): current applications in dermatology / J. Emer // *Skin Therapy Lett.* — 2019. — Vol. 24. — № 5. — P. 1–6.
109. Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation / C. Regazzetti, G.M. De Donatis, H.H. Ghorbel [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2015. — Vol. 135. — № 12. — P. 3096-104. — DOI: 10.1038/jid.2015.332.
110. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study / D. Hexsel, D.A. Lacerda, A.S. Cavalcante [et al.] // *Int J Dermatol.* — 2014. — Vol. 53. — № 4. — P. 440–4. — DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x.
111. Evaluation of microneedling fractional radiofrequency device for treatment of acne scars / B.S. Chandrashekar, R. Sriram, R. Mysore [et al.] // *J Cutan Aesthet Surg.* — 2014. — Vol. 7. — № 2. — P. 93-7. — DOI: 10.4103/0974-2077.138328.
112. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study / C.G. Ritter, D.V. Fiss, J.A. Borges da Costa [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2013. — Vol. 27. — № 9. — P. 1088–94. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04655.x.
113. Garg, S. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of recalcitrant melasma / S. Garg, K. Khillan, S.C. Bharija // *Dermatol Surg* — 2019. — Vol. 45. — № 3. — P. 482–484. — DOI: 10.1097/DSS.0000000000001559.
114. Greenlagh, D.G. The role of growth factors in wound healing / D.G. Greenlagh. // *J Trauma.* — 1996. — Vol. 41. — № 1. — P. 159-167. — DOI: 10.1097/00005373-199607000-00029.
115. Grimes, P.E. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma / P.E. Grimes, N. Yamada, J. Bhawan // *Am J Dermatopathol.* — 2005. — Vol. 27. — № 2. — P. 96–101. — DOI: 10.1097/01.dad.0000154419.18653.2e.
116. Guidelines for clinical trials in melasma. Pigmentation Disorders Academy / A. Pandya, M. Berneburg, J.P. Ortonne, M. Picardo. // *Br J Dermatol.* — 2016. — № 156 Suppl 1. — P. 21-8. — DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07590.x.
117. 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. — № 3. — P. 291-5. — DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181ef2d45.
118. Interpretability of the modified melasma area and severity index (mMASI) / M. Rodrigues, A.S. Ayala-Cortes, A. Rodriguez-Arambula [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2016. — Vol. 152. — № 9. — P. 1051–2. — DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.1006.
119. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution / H.Y. Kang, P. Bahadoran, I. Suzuki [et al.] // *Exp Dermatol.* — 2010. — Vol. 19. — № 8. — P. e228-33. — DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.01057.x.
120. Kania, B. Melasma Management: A Comprehensive Review of Treatment Strategies Including BTX-A / B. Kania, M. Lolis, D. Goldberg. *J Cosmet Dermatol.* — 2025. — Vol. 24. — № 2. — P. e16669. — DOI: 10.1111/jocd.16669.
121. Kaushik, S.B. Nonablative fractional laser resurfacing in skin of color: evidence-based review / S.B. Kaushik, A.F. Alexis // *J Clin Aesthet Dermatol.* — 2017. — Vol. 10. — № 6. — P. 51–67.
122. Kim, J.Y. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma / J.Y. Kim, T.R. Lee, A.Y. Lee // *J Invest Dermatol.* — 2013. — Vol. 133. — № 1. — P. 191-200. — DOI: 10.1038/jid.2012.270.
123. Kong, S.H. Treatment of melasma with pulsed-dye laser and 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser: a split-face study / S.H. Kong, H.S. Suh, Y.S. Choi // *Ann Dermatol.* — 2018. — Vol. 30. — № 1. — P. 1-7. — DOI: 10.5021/ad.2018.30.1.1.
124. Laothaworn, V. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma / V. Laothaworn, P. Juntongjin // *J Cosmet Laser Ther.* — 2018. — Vol. 20. — № 6. — P. 320-325. — DOI: 10.1080/14764172.2018.1427869.
125. Lee, A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis / A.Y. Lee // *Pigment Cell Melanoma Res.* — 2015. — Vol. 28. — № 6. — P. 648–60. — DOI: 10.1111/pcmr.12404.
126. Lin, J. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation and tissue fill / J. Lin, A.P. Sclafani // *Facial Plast Surg Clin.* — 2018. — Vol. 26. — № 4. — P. 439–446. — DOI: 10.1016/j.fsc.2018.06.005.

127. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream / S.Y. Jeong, J.B. Shin, U.C. Yeo [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2010. — Vol. 36. — № 6. — P. 909-918. — DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01523.x.
128. Low-power fractional CO₂ laser versus low-fluence Q-switch 1,064 nm Nd:YAG laser for treatment of melasma: a randomized, controlled, split-face study / N.Y. Jalaly, N. Valizadeh, B. Barikbin, M. Yousefi // *Am J Clin Dermatol.* — 2014. — Vol. 15. — № 4. — P. 357-63. — DOI: 10.1007/s40257-014-0080-x.
129. Mazurek, K. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment / K. Mazurek, E. Pierzchala // *J Cosmet Dermatol.* — 2016. — Vol. 15. — № 3. — P. 269–82. — DOI: 10.1111/jocd.12217.
130. 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. — № 6. — P. 698-710. — DOI: 10.1016/s0190-9622(81)70071-9.
131. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients / W.H. Kang, K.H. Yoon, E.S. Lee [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2002. — Vol. 146. — № 2. — P. 228-37. — DOI: 10.1046/j.0007-0963.2001.04556.x.
132. 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. — № 7. — P. 768–72. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03524.x.
133. Melasma in men. A clinical and histologic study / M. Vazquez, H. Maldonado, C. Benmaman, J.L. Sanchez // *Int J Dermatol.* — 1988. — Vol. 27. — № 1. — P. 25–7. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1988.tb02329.x.
134. Melasma: updates and perspectives / S.H. Kwon, J.I. Na, J.Y. Choi, K.C. Park // *Exp Dermatol.* — 2019. — Vol. 28. — № 6. — P. 704–8. — DOI: 10.1111/exd.13844.
135. Moin, A. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy / A. Moin, Z. Jabery, N. Fallah // *Int J Dermatol.* — 2006. — Vol. 45. — № 3. — P. 285–8. — DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02470.x.
136. Molecular structure and concentration of melanin in the stratum corneum of patients with melasma / B. Moncada, L.K. Sahagun-Sanchez, B. Torres-Alvarez [et al.]

// Photodermatol Photoimmunol Photomed. — 2009. — Vol. 25. — № 3. — P. 159-60. — DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00425.x.

137. Na, S.Y. Intense pulsed light and low-fluence Q-switched Nd: YAG laser treatment in melasma patients / S.Y. Na, S. Cho, J.H. Lee. // Ann Dermatol. — 2012. — Vol. 24. — № 3. — P. 267-273. — DOI: 10.5021/ad.2012.24.3.267.

138. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study / B.S. Wind, M.W. Kroon, A.A. Meesters [et al.] // Lasers Surg Med. — 2010. — Vol. 42. — № 7. — P. 607–612. — DOI: 10.1002/lsm.20937.

139. Ogbechie-Godec, O.A. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review / O.A. Ogbechie-Godec, N. Elbuluk. Dermatol Ther (Heidelb). — 2017. — Vol. 7. — № 3. — P. 305-318. — DOI: 10.1007/s13555-017-0194-1.

140. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial / J.U. Shin, J. Park, S.H. Oh, J.H. Lee // Dermatol Surg. — 2013. — Vol. 39. — № 3. — P. 435-442. — DOI: 10.1111/dsu.12060.

141. Peng, G.L. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: facts, fiction, and pearls for practice / G.L. Peng. // Facial Plast Surg Clinics. — 2019. — Vol. 27. — № 3. — P. 405–411. — DOI: 10.1016/j.fsc.2019.04.006.

142. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation / M.K. Shin, J.H. Lee, S.J. Lee, N.I. Kim // Dermatol Surg. — 2012. — Vol. 38. — № 4. — P. 623-30. — DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.02280.x.

143. Platelet-rich plasma for facial rejuvenation: an early examination / E. Schoenberg, G. Hattier, J.V. Wang, N. Saedi // Clin Dermatol. — 2020. — Vol. 38. — № 2. — P. 251–253. — DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.06.003.

144. Platelet rich plasma for photodamaged skin: a pilot study / Z.H. Lee, S. Sinno, G. Poudrier [et al.] // J Cosmet Dermatol. — 2019. — Vol. 18. — № 1. — P. 77-83. — DOI: 10.1111/jocd.12676.

145. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma / E.R.M. Hofny, A.A. Abdel-Motaleb, A. Ghazally [et al.] // *J Dermatolog Treat.* — 2019. — Vol. 30. — № 4. — P. 396–401. — DOI: 10.1080/09546634.2018.1524821.
146. Platelet-rich plasma: principles and applications in plastic surgery. Seminars in plastic surgery / A. Abu-Ghname, A.T. Perdanasari, M.J. Davis, E.M. Reece // *Semin Plast Surg.* — 2019. — Vol. 33. — № 3. — P. 155-161. — DOI: 10.1055/s-0039-1693400.
147. Polnikorn, N. Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd: YAG laser and alpha arbutin: a prospective study / N. Polnikorn. // *J Cosmet Laser Ther.* — 2010. — Vol. 12. — № 3. — P. 126-131. — DOI: 10.3109/14764172.2010.487910.
148. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff [et al.] // *PLoS Med.* — 2009. — Vol. 6. — № 7. — P. e1000097. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
149. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex / K.D. Werlinger, I.L. Guevara, C.M. Gonzalez [et al.] // *Arch Dermatol.* — 2007. — Vol. 143. — № 3. — P. 424–5. — DOI: 10.1001/archderm.143.3.424.
150. Progress in the use of platelet-rich plasma in aesthetic and medical dermatology / M.Y. Lin, C.S. Lin, S. Hu, W.H. Chung // *J Clin Aesth Dermatol.* — 2020. — Vol. 13. — № 8. — P. 28-35.
151. Pulse in pulse intense pulsed light for melasma treatment: a pilot study / J.Y. Chung, M. Choi, J.H. Lee [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2014. — Vol. 40. — № 2. — P. 162-168. — DOI: 10.1111/dsu.12414.
152. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma / J.I. Na, J.W. Choi, H.R. Choi [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2011. — Vol. 37. — № 4. — P. 463-8. — DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.01916.x.
153. Rathore, S.P. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women / S.P. Rathore, S. Gupta, V. Gupta. // *Indian*

- J Dermatol Venereol Leprol. — 2011. — Vol. 77. — № 3. — P. 402. — DOI: 10.4103/0378-6323.79741.
154. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment / M. Cayırlı, E. Çalışkan, G. Açıkgöz [et al.] // Ann Dermatol. — 2014. — Vol. 26. — № 3. — P. 401-402. — DOI: 10.5021/ad.2014.26.3.401.
155. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method / A.G. Pandya, L.S. Hynan, R. Bhore [et al.] // J Am Acad Dermatol. — 2011. — Vol. 64. — № 1. — P. 78–83. — DOI: 10.1016/j.jaad.2009.10.051.
156. Rokhsar, C.K. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study / C.K. Rokhsar, R.E. Fitzpatrick // Dermatol Surg. — 2005. — Vol. 31. — № 12. — P. 1645–50. — DOI: 10.2310/6350.2005.31302.
157. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd: YAG laser / H.H. Cho, M. Choi, S. Cho, J.H. Lee // J Dermatol Treat. — 2013. — Vol. 24. — № 4. — P. 292-296. — DOI: 10.3109/09546634.2011.643220.
158. Role of skin surface lipids in UV-induced epidermal cell changes / M. Picardo, C. Zampetta, C. De Luca [et al.] // Arch Dermatol Res. — 1991. — Vol. 283. — № 3. — P. 191-7. — DOI: 10.1007/BF00372061.
159. Sclafani, A.P. Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature / A.P. Sclafani, J. Azzi. // Aesthetic Plast Surg. — 2015. — Vol. 39. — № 4. — P. 495–505. — DOI: 10.1007/s00266-015-0504-x.
160. Secreted Frizzled-Related Protein 2 (sFRP2) Functions as a Melanogenic Stimulator; the Role of sFRP2 in UV-Induced Hyperpigmentary Disorders. / M. Kim, J.H. Han, J.H. Kim [et al.] // J Invest Dermatol. — 2016. — Vol. 136. — № 1. — P. 236-44. — DOI: 10.1038/JID.2015.365.
161. Serum sickness disease in a patient with alopecia areata and Meniere's disease after PRP procedure / A. Owczarczyk-Saczonek, E. Wygonowska, M. Budkiewicz, W. Placek. // Dermatol Ther. — 2019. — Vol. 32. — № 2. — P. e12798. — DOI: 10.1111/dth.12798.

162. Sheth, V.M. Melasma: a comprehensive update: part I / V.M. Sheth, A.G. Pandya // J Am Acad Dermatol. — 2011. — Vol. 65. — № 4. — P. 689-697. — DOI: 10.1016/j.jaad.2010.12.046.
163. 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. — № 3. — P. 305-8. — DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02724.x.
164. Spierings, N.M.K. Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years / N.M.K. Spierings // J Cosmet Dermatol. — 2020. — Vol. 19. — № 6. — P. 1284–1289. — DOI: 10.1111/jocd.13182.
165. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology / M.S. Leo, A.S. Kumar, R. Kirit [et al.] // J Cosmet Dermatol. — 2015. — Vol. 14. — № 4. — P 315–323. — DOI: 10.1111/jocd.12167.
166. Tanzi, E.L. Side effects and complications of variable-pulsed erbium:yttrium-aluminum-garnet laser skin resurfacing: extended experience with 50 patients / E.L. Tanzi, T.S. Alster // Plast Reconstr Surg. — 2003. — Vol. 111. — № 4. — P.1524–1529. — DOI: 10.1097/01.PRS.0000049647.65948.50.
167. Taraz, M. Tranexamic acid in treatment of melasma: a comprehensive review of clinical studies / M. Taraz, S. Niknam, A.H. Ehsani // Dermatol Ther. — 2017. — Vol. 30. — № 3. — P. e12465. — DOI: 10.1111/dth.12465.
168. Taylor, S.C. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations / S.C. Taylor // Dermatol Clin. — 2003. — Vol. 21. — № 4. — P. 601–7. — DOI: 10.1016/s0733-8635(03)00075-5.
169. Tekin, L. Re: histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: a prospective controlled clinical study / L. Tekin // Ann Dermatol. — 2018. — Vol. 30. — № 1. — P. 110-111. — DOI: 10.5021/ad.2018.30.1.110.
170. The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations / J.C. Willemsen, B. van der Lei,

- K.M. Vermeulen, H.P. Stevens // *Aesthet Plast Surg* — 2014. — Vol. 38. — № 5. — P. 1057–1063. — DOI: 10.1007/s00266-014-0361-z.
171. 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.
172. The inhibitory effect of platelet-rich plasma on botulinum toxin type-A: an experimental study in rabbits / H. Bulam, S. Ayhan, B. Sezgin [et al.] // *Aesthet Plast Surg.* — 2015. — Vol. 39. — № 1. — P. 134-140. — DOI: 10.1007/s00266-014-0418-z.
173. The Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment for Melasma: A Systematic Review / Y.S. Lee, Y.J. Lee, J.M. Lee [et al.] // *Medicina (Kaunas).* — 2022. — Vol. 58. — № 7. — P. 936. — DOI: 10.3390/medicina58070936.
174. Therapeutic Effects of New Pulsed-Type Microneedling Radiofrequency for Refractory Facial Pigmentary Disorders / B.J. Park, Y.J. Jung, Y.S. Ro [et al.] // *Dermatol. Surg.* — 2022. — Vol. 48. — № 3. — P. 327–333. — DOI: 10.1097/DSS.0000000000003367.
175. The treatment of melasma: a review of clinical trials / A.K. Gupta, M.D. Gover, K. Nouri, S. Taylor // *J Am Acad Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — № 6. — P. 1048–65. — DOI: 10.1016/j.jaad.2006.02.009.
176. The vascular characteristics of melasma / E.H. Kim, Y.C. Kim, E.S. Lee, H.Y. Kang // *J Dermatol Sci.* — 2007. — Vol. 46. — № 2. — P. 111-6. — DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009.
177. Tranexamic Acid in the treatment of melasma: a review of the literature / M. Perper, A.E. Eber, R. Fayne [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* — 2017. — Vol. 18. — № 3. — P. 373-381. — DOI: 10.1007/s40257-017-0263-3.
178. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma / H.Y. Kang, I. Suzuki, D.J. Lee [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2011. — Vol. 131. — № 8. — P. 1692-700. — DOI: 10.1038/jid.2011.109.

179. Treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation by a picosecond 755-nm alexandrite laser in Asian patients / Y.J. Lee, H.J. Shin, T.K. Noh [et al.] // *Ann Dermatol.* — 2017. — Vol. 29. — № 6. — P. 779-781. — DOI: 10.5021/ad.2017.29.6.779.
180. Treatment of melasma using fractional photothermolysis: a report of eight cases with long-term follow-up / T.M. Katz, A.S. Glaich, L.H. Goldberg [et al.] // *Dermatol Surg.* — 2010. — Vol. 36. — № 8. — P. 1273-80. — DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01621.x.
181. Treatment of melasma using variable square pulse Er:YAG laser resurfacing / R. Wanitphakdeedecha, W. Manuskiatti, S. Siriphukpong, T.M. Chen // *Dermatol Surg.* — 2009. — Vol. 35. — № 3. — P. 475–81. — DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01066.x.
182. Treatment of melasma with mixed parameters of 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study / M.C. Lee, C.S. Chang, Y.L. Huang [et al.] // *Lasers Med Sci.* — 2015. — Vol. 30. — № 1. — P. 159-163. — DOI: 10.1007/s10103-014-1608-2.
183. Trivedi, M.K. A review of laser and light therapy in melasma / M.K. Trivedi, F.C. Yang, B.K. Cho // *Int J Womens Dermatol.* — 2017. — Vol. 3. — № 1. — P. 11-20. — DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004.
184. Tuknayat, A. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma / A. Tuknayat, M. Bhalla, G.P. Thami // *J Cosmet Dermatol.* — 2021. — Vol. 20. — № 8. — P. 2431-2436. — DOI: 10.1111/jocd.14229.
185. Update dermatologic laser therapy / S. Grunewald, M.O. Bodendorf, J.C. Simon, U. Paasch // *J Dtsch Dermatol Ges.* — 2011. — Vol. 9. — № 2. — P.146-59. — DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07569.x.
186. Update in minimally invasive periorbital rejuvenation with a focus on platelet-rich plasma: a narrative review / M. Kassir, G. Kroumpouzos, P. Puja [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* — 2020. — Vol. 19. — № 5. — P. 1057–1062. — DOI: doi: 10.1111/jocd.13376.
187. Wattanakrai, P. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians / P. Wattanakrai, R.

Mornchan, S. Eimpunth // *Dermatol Surg.* — 2010. — Vol. 36. — № 1. — P. 76-87.
DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01383.x.

188. Yip, D.L. A pilot study on the use of a non-crosslinked hyaluronic acid with associated anti-oxidant ingredients to improve the effectiveness of Nd: YAG laser toning in the treatment of melasma in six patients / D.L. Yip // *J Cosmet Dermatol.* — 2020. — Vol. 19. — № 9. — P. 2212-2218. — DOI: 10.1111/jocd.13565.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПЛОЩАДЬ МЕЛАНОДЕРМИИ И ИНДЕКС
ТЯЖЕСТИ
(MELASMA AREA AND SEVERITY INDEX, MASI)**

Индекс MASI рассчитывают путем сложения оценок: А (площадь поражения), D (темные пятна) и Н (гомогенность) являются основными оцениваемыми факторами.

Таблица А. 1 — Площадь меланодермии и индекс тяжести (Melasma Area and Severity Index, MASI)

	0	1	2	3	4	5	6
А	Нет пораж.	Пораж. <10%	Пораж. 10–29%	Пораж. 30–49%	Пораж. 50–69%	Пораж. 70–89%	Пораж. 90% и более
Д	Норм. оттенок кожи	Пигм. едва заметна	Пигм. слабовыраж.	Пигм. умерен.	Тяжелая пигм.	—	—
Н	Норм. цвет кожи	Наличие пятен	d<2 см	2 см	Без светл. участков	—	—

Лицо делят на 4 зоны: лоб (30%), левая скула (30%), правая скула (30%), подбородок (10%).

Формула $MASI = 0,3A(f)[D(f)+H(f)] + 0,3A(lm) [D(lm) + H(lm)] + 0,3A(rm) [D(rm) + H(rm)] + 0,1A(c) [D(c) + H(c)]$

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ МЕЛАЗМЫ (MELASMA SEVERITY SCALE, MSS)

Шкала оценки тяжести мелазмы — оценка интенсивности пигментации по шкале от 0 до 3, где 0 — отсутствие или минимальная пигментация, а 3 — максимально выраженная гиперпигментация.

Таблица Б. 1 — Шкала тяжести мелазмы (Melasma Severity Scale, MSS)

Степень тяжести	Баллы	Характеристика
Отсутствие мелазмы	0	Отсутствие или минимальная пигментация
Легкая степень тяжести	1	Очаги гиперпигментации немного темнее, чем участки окружающей нормальной кожи
Средняя степень тяжести	2	Умеренно выраженные очаги гиперпигментации
Тяжелая степень	3	Сильно выраженные очаги гиперпигментации

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ (INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESSMENT, IGA)

Общую эффективность терапии при коррекции гиперпигментации оценивают с помощью адаптированной шкалы IGA, что позволяет отображать клиническую картину пигментации и степень ее тяжести в текущем состоянии без учета изначальных симптомов. С помощью модифицированной шкалы IGA выполняют оценку общей интенсивности пигментации в начале и в конце исследования по 8-балльной шкале, где 0 баллов — чистая кожа, 8 баллов — очень выраженное потемнение кожи.

Таблица В. 1 — Общая оценка заболевания исследователем (Investigator's Global Assessment, IGA)

Баллы	Описание
0	Отсутствие потемнения кожи
2	Слабовыраженное потемнение кожи
4	Умеренное потемнение кожи
6	Выраженное потемнение кожи
8	Сильно выраженное потемнение кожи

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (GLOBAL AESTHETIC IMPROVEMENT SCALE, GAIS)

Графу «оценка врачом» заполняет врач-исследователь в баллах от 3 до –1. В данной графе оценивают косметический результат лечения для каждого пациента. Графу «оценка пациентом» заполняют пациенты самостоятельно и оценивают в баллах от 3 до –1 с целью определения косметического эффекта терапии с учетом субъективных ощущений.

Таблица Г. 1 — Оценка клинической эффективности (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS)

Баллы	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Доволен результатом, но хочется немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до проведения процедуры

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ОПРОСНИК ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИНДЕКСА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Опросник дерматологического индекса качества жизни состоит из вопросов, предназначенных непосредственно для пациента, то есть для его самостоятельного заполнения. Для облегчения заполнения анкеты рекомендуется присутствие врача-исследователя.

Уровень отрицательного воздействия заболевания на качество жизни пациента отражается числовым показателем, рассчитываемым после анализа ответов.

Таблица Д. 1 — Опросник дерматологического индекса качества жизни

Насколько сильно Вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько неуверенно Вы чувствовали себя в повседневной жизни из-за состояния своей кожи?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, в хозяйственной работе?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов

Продолжение Таблицы Д. 1

Насколько сильно состояние Вашей кожи помешало Вашим контактам с окружающими, активному отдыху?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько сильно состояние вашей кожи помешало Вам в занятиях физкультурой и спортом?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Помешало ли Вам состояние Вашей кожи в работе или учебе?	- да — 3 балла; - нет — 0 баллов
Влияло ли состояние Вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Вам интимные отношения?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов
Насколько сильно лечение Вашего заболевания изменило порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?	- очень сильно (очень часто) — 3 балла; - сильно (часто) — 2 балла; - несильно — 1 балл; - совсем нет или затрудняюсь ответить — 0 баллов

Если 2 и более вопросов оставались без ответа, данные при статистической обработке не учитывали.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. ШКАЛА ФИЦПАТРИКА

Таблица Е. 1 — Шкала Фицпатрика

Тип кожи	Оцениваемые признаки	
	Внешний вид	Реакция на УФ-облучение
Тип I	Очень светлая кожа, большое количество веснушек, светлые или рыжие волосы, светлые глаза.	Отсутствие загара. Сильная эритема. Всегда образуются солнечные ожоги различной степени тяжести.
Тип II	Светлая кожа, волосы светлых оттенков, светлые глаза.	Легкое возникновение ожогов, загар практически отсутствует.
Тип III	Светлая кожа, при воздействии солнца склонная к смуглости, цвет волос и глаз могут быть разных цветов.	Ожоги возникают редко. Склонна к постепенному возникновению загара.
Тип IV	Постоянный смуглый цвет кожи от средней до выраженной интенсивности, темные цвета волос, темные глаза.	Ожоги возникают очень редко. Загар появляется быстро, имеет высокую интенсивность.
Тип V	Темная кожа, пониженная чувствительность к солнцу.	Загорает.
Тип VI	Очень темная кожа, чувствительность к солнцу практически отсутствует.	Очень легко загорает.