

*На правах рукописи*



**Глушкова Мария Владимировна**

**Лечебные и аппаратные способы коррекции гиперпигментации кожи**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Сидоренко Ольга Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Ключарева Светлана Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт терапии, кафедра дерматовенерологии, профессор кафедры

**Шарова Наталья Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» июня 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время отмечается неуклонный рост гиперпигментаций кожи в общей популяции, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов. В развитии данных состояний важную роль играет ряд ключевых факторов. Наиболее важными из них являются: воспаление в ответ на УФ-излучение, нарушение антиоксидантной системы организма, фотостарение, избыточная чувствительность меланоцитов, избыточная продукция меланина, генетическая предрасположенность, прием фотосенсибилизирующих препаратов, гормональная дисфункция, предшествующее повреждение кожного покрова и ряд других мало изученных механизмов.

На современном этапе среди гиперпигментаций выделяют идиопатическую (мелазму) и вторичную (поствоспалительную) формы (Кубанов А.А. и др., 2022).

Мелазма является результатом повышенной активности меланоцитов в ответ на влияние ряда факторов. К ним относятся наследственная повышенная чувствительность меланоцитов, фотоповреждение, изменение гормонального статуса, метаболические нарушения, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, применение фотосенсибилизаторов. В отношении поствоспалительной гиперпигментации, решающее значение имеет длительность и интенсивность предшествующего воспаления и повреждения кожи (Руководство по косметологии, 2020).

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

Проблема гиперпигментаций кожи наиболее распространена среди женщин и обращаемость среди них также выше. Проведение терапии мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации остается достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствует универсальная эффективная схема лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

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

Такие белки, как p53, HNF-1 $\alpha$ , SOX10, PAX3 и MC1R, влияют на MITF посредством ряда регуляций, при этом влияя на активность тирозиназы для регулирования выработки меланина. Например, когда кожа стимулируется УФ-излучением, вызванное повреждение ДНК может активировать p53. С одной стороны, p53 может способствовать экспрессии HNF-1 $\alpha$ , в то время как HNF-1 $\alpha$  может способствовать экспрессии MITF, а с другой стороны, он может напрямую воздействовать на MITF (A. Charney et al., 2021).

При этом, эмпирически в лечебной практике мы замечаем возможность уменьшения внешних проявлений без специального лечения после приема различных лекарственных средств по другим показаниям или, наоборот, усиления пигментации на фоне топической терапии в отсутствии УФ-излучения. Который является ключевым провоцирующим фактором в развитии гиперпигментаций кожи по данным литературы. Таким образом, ясно, что причины возникновения, поддержания состояния и рецидива заболевания являются многофакторными и системными.

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

#### **Цель и задачи исследования**

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

#### **Задачи исследования:**

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

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

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

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

#### **Научная новизна**

Впервые были изучены биохимические изменения газотранспортной функции эритроцитов крови, роль транспортных форм липидов (липопротеидов различных классов) как у пациентов с

мелазмой, так и у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией кожи и их роль в поддержании данного процесса.

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы состоит в изучении механизмов и взаимосвязей биохимических показателей и наружных проявлений при гиперпигментациях кожи. Расширено влияние и роль изменений газотранспортной функции эритроцитов крови, транспортных форм липидов различных классов, а также маркеров системного воспаления в возникновении и поддержании патологического процесса. После оценки данных исходных параметров путем различных индексов и шкал разработан комбинированный метод лечения мелазмы и ПВГ с учетом выявленных изменений показателей крови и дано их обоснование, уточнены механизмы действия. Полученные в работе результаты позволили добиться помимо регресса очагов пигментации, улучшения качества жизни, самооценки и психоэмоционального статуса пациентов, а также объективно подтвердить эти данные по шкалам.

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

### **Методология и методы исследования**

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

На первом этапе проводился многофакторный кластерный анализ у пациентов с гиперпигментацией по выявлению формы заболевания и сбора анамнестических данных, лабораторные исследования до лечения по выбранным показателям. На втором этапе пациентам с мелазмой проводилось топическое и аппаратное воздействие, направленное на фрагментацию гранул меланина и ингибирование меланогенеза. И представляло собой неаблятивное воздействие Nd:Yag 1064 nm в наносекундном диапазоне. Пациентам с ПВГ применялась такая же топическая терапия, но аппаратное лечение отличалось. Было проведено неаблятивное воздействие Nd:Yag лазерным излучением 1064 nm в микросекундном диапазоне. Длительность лечения не отличалась между подгруппами и составляло 12 недель.

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

#### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

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

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Структура и объем диссертации**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исходя из поставленной цели и задач данного исследования, его основу составили 85 женщин, проживающих в городе Ростове-на-Дону, обратившихся в Клинику ДАВИНЧИ с марта 2023 по май 2024 гг.

Средний возраст всех женщин был  $42,3 \pm 1,1$  года (медиана возраста была 42 [39,42], минимальный возраст 36 лет, максимальный возраст 44 года).

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

составляли больные женщины. Основную группу разделили на 2 подгруппы: мелазма (31 женщина, 51,7%) и поствоспалительная гиперпигментация (29 женщин, 48,3%).

В Таблице 1 представлено распределение возраста женщин в исследуемых группах. Статистически значимых различий возраста у женщин в группах не было ( $p > 0,05$  согласно критерию Краскела-Уоллиса), а это говорит о том, что по возрасту женщины были равнозначными и возраст не влиял на наличие заболевания.

Таблица 1 – Средний возраст пациенток в исследуемых группах

	Основная группа	Контрольная группа	p
M±SD	41,52±1,68	43,57±1,43	0,875
Me [Q1;Q3]	41 [38;43]	42 [39;43]	
Min-Max	36-43	37-44	

Диагноз мелазма и поствоспалительная гиперпигментация подтверждали данными объективного осмотра, инструментальными методами, входящими в клинические рекомендации. Из них применялись дерматоскопия, осмотр в лучах лампы Вуда, мультиспектральный анализ на аппарате Antera 3D. А также применялись клинические критериальные шкалы MASI, mMASI, GAIS. Для определения площади поражения до и оценки динамики после лечения.

Материалом для исследования были сыворотка крови и эритроциты. Помимо стандартного клинического обследования у всех пациентов определялись следующие показатели в эритроцитах крови: уровень лактата, пирувата, концентрация 2,3-ДФГ; в сыворотке крови – липопротеиды различных классов (Хо, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), уровень коллагена, MMP-1, MMP-3, R-IL-6, IL-6, NOS-3, HOI-1, SH, хрящевой Гликопротеин-39,  $\gamma$ (IP-10) – индуцибельный белок интерферона.

Лечение мелазмы проводилось согласно клиническим рекомендациям, учитывая характер данных патологий и включало топическую терапию (Pigmentbio Дневной крем SPF 50+ утром, Pigmentbio Осветляющий и восстанавливающий ночной крем вечером) для стабилизации меланогенеза и аппаратные методы с целью фрагментации гранул меланина в меланоцитах и меланосомах. Пациенты с мелазмой получали топическую терапию и дополнительно проходили аппаратный метод коррекции гиперпигментации.

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

1. Первая процедура: воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с плотностью потока энергии (ППЭ) 1,4 Дж/см<sup>2</sup>;

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

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

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

5. Потом в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см<sup>2</sup> и далее воздействие выполняют в режиме работы MaQX10 с ППЭ 14 Дж/см<sup>2</sup>.

Курс лечения составлял 12 недель.

По итогам работы был получен патент «Способ лечения приобретенных гиперпигментаций кожи» №2796310 от 22 мая 2023 года (номер приоритетной заявки №2023103298 20 от 13 февраля 2023 года).

У пациентов с ПВГ применялась топическая терапия в том же объеме, что и при идиопатической форме, при этом аппаратное лечение отличалось. Для реализации поставленной цели применялся терапевтический лазер “Fotona Dynamis”, (Словения). А именно, начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в три недели воздействовали импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм в микросекундном диапазоне в режиме FRAC3 манипулой R33, с диаметром пятна 4 мм – плотностью потока энергии 20 Дж/см<sup>2</sup>, время воздействия 1 мин на каждый пораженный участок, переходя последовательно на пятно 9 мм – с плотностью потока энергии -10 Дж/см<sup>2</sup>, также в течение 1 мин на каждый пораженный участок. Курс лечения составляет 12 недель, включал 4 процедуры, которые по режиму работы не отличались одна от другой.

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

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

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде  $M \pm SD$ .

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25% и 75%, [Q1; Q3]). Также были проведены описания минимальных и максимальных значений каждой выборки.

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

При множественном сравнительном анализе количественных показателей (3 и более групп) применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения), после проводили апостериорный попарный сравнительный анализ с поправкой на правдоподобие (в основном поправку Бонферрони). Если выборки подчинялись нормальному закону распределения, то для множественного анализа применялся метод ANOVA.

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

Сравнительный анализ категориальных данных проводился при помощи точного критерия Фишера и/или хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. При сравнении зависимых выборок (до/после) для категориальных данных сравнительный анализ проводился при помощи критерия Мак-Немара. Во всех случаях, когда было  $p < 0,05$ , различия считались статистически значимыми, в противном случае различия были статистически не значимы.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были изучены особенности мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации по клиническим критериальным шкалам, что имеет отражение в следующих графиках и таблицах.

Таблица 2 – Анализ GAIS в зависимости от группы

Показатель	Категории	GAIS				p
		M $\pm$ SD	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min-Max	n	
Группа	Мелазма	2 $\pm$ 1	2 [2; 3]	2-3	31	0,823
	ПВГ	2 $\pm$ 1	2 [2; 3]	2-3	29	

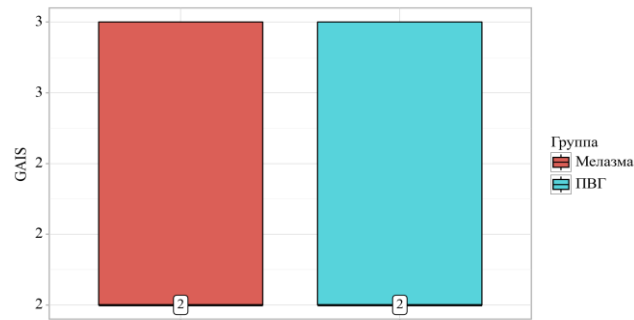


Рисунок 1 – Анализ GAIS в зависимости от группы

Таблица 3 – Анализ динамики MASI в зависимости от группы

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

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

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

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

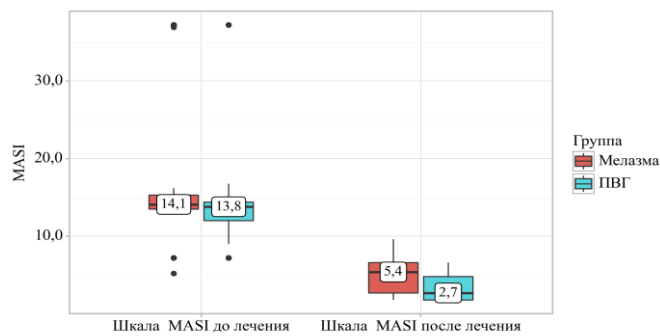


Рисунок 2 – Анализ динамики MASI в зависимости от группы

Таблица 4 – Анализ динамики mMASI в зависимости от группы

Группа	Этапы наблюдения						p
	Шкала mMASI до лечения			Шкала mMASI после лечения			
	M±SD	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min-Max	M±SD	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Min-Max	
Мелазма	9,5±3,0	7,6 [7,3; 12,0]	6-15,6	2,9±0,8	3,3 [2,7; 3,6]	1,2-3,9	<0,001*
ПВГ	7,5±2,6	7 [6,0; 8,7]	3,4-13,2	2,1±1,1	1,3 [1,2; 2,7]	1-4,6	<0,001*
p	0,007*			0,002*			–

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

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

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

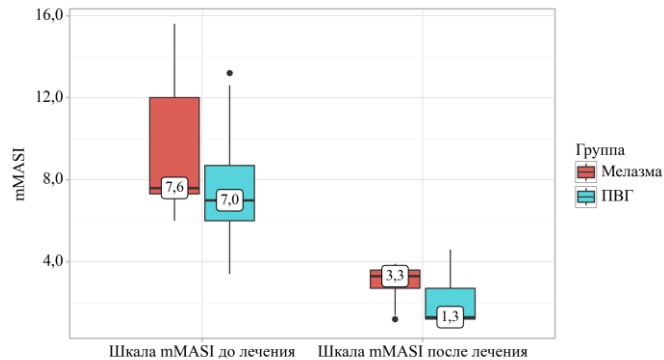


Рисунок 3 – Анализ динамики mMASI в зависимости от группы

При исследовании биохимических показателей крови было установлено, что в клинической группе пациентов с гиперпигментацией уровень пировиноградной кислоты (ПВК) в эритроцитах был снижен на фоне активации скорости анаэробного гликолиза, что может влиять на газотранспортную функцию эритроцитов. Отмечался значительный рост уровня лактата (различия статистически значимы,  $p<0,05$  согласно критерию Манна-Уитни) в эритроците. Повышение этого показателя может являться приспособительной реакцией к метаболической гипоксии на фоне усиленной пролиферации при гиперпигментациях кожи. Было установлено, что в эритроцитах женщин клинической группы с гиперпигментацией кожи концентрация ПВК достоверно снижена на 86% (различия статистически значимы,  $p=0,03$  согласно критерию Манна-Уитни) по сравнению с контрольной группой. При этом, отметить рост уровня лактата на 167,4 % (различия статистически значимы,  $p=0,02$  согласно критерию Манна-Уитни) относительно контрольной группы.

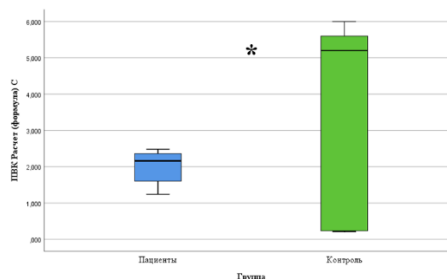


Рисунок 4 – Концентрация ПВК в исследуемых группах

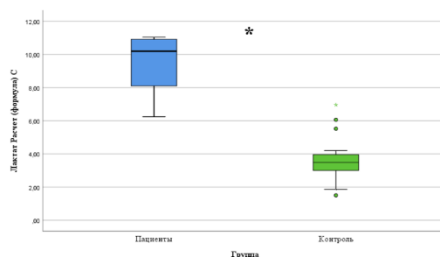


Рисунок 5 – Уровень лактата в исследуемых группах

Однако, следует отметить, что уровень 2,3-ДФГ в основной группе статистически не значимо отличался от контроля, но имел тенденцию к увеличению. Можно предположить, что повышенная концентрация лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ свидетельствует о том, что ткань получает достаточное количество кислорода, но часть концентрации кислорода используется не на тканевое дыхание, а на усиленный синтез меланина и насыщение им соседних кератиноцитов. Однако, мы предполагаем, что в основной клинической группе, происходит изменение приоритета потребления кислорода в сторону синтеза меланина. Таким образом, распределение его внутри клетки происходит по-разному в норме и при гиперпигментации. Данные изменения имели однонаправленный характер как в группе с мелазмой, так и поствоспалительной гиперпигментацией.

Активация синтеза меланина, связанного с гиперпигментацией, и усиленное слущивание кератиноцитов сопровождается ещё более усиленным потреблением кислорода, что приводит к его неравномерному перераспределению между структурами клеток и метаболическими путями.

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

Однако, следует отметить, что происходит утилизация молекулярного кислорода. Это объясняет окисления субстратов и продуктов общего пути катаболизма на ПВК и молочной кислоты. Тенденция к повышению 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов основной клинической группы до лечения может свидетельствовать о повышенной потребности меланоцитов в кислороде в процессе меланогенеза. При этом выявлено уменьшение уровня лактата на 68,82% (Рисунок 6). Концентрация 2,3-ДФГ выросла на 43,24% после лечения (Рисунок 7).

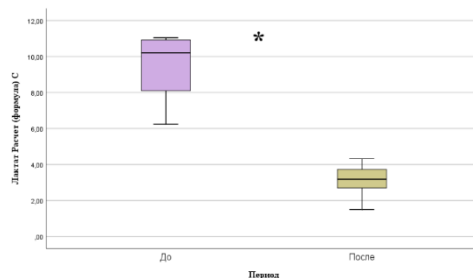


Рисунок 6 – Уровень Лактата в основной группе до и после лечения

Характер изменения 2,3-ДФГ является показателем «надежности» адаптационных механизмов, связанных с повышением эффективности функций системы транспорта и утилизации кислорода, а также гарантом сохранения структурно-функциональной целостности эритроцитов.

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

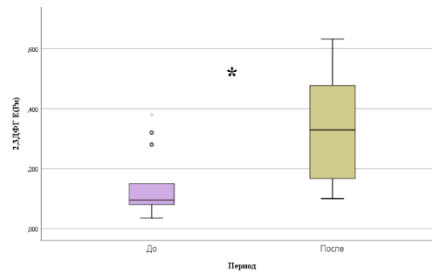


Рисунок 7 – Уровень 2,3-ДФГ в основной группе до и после лечения

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

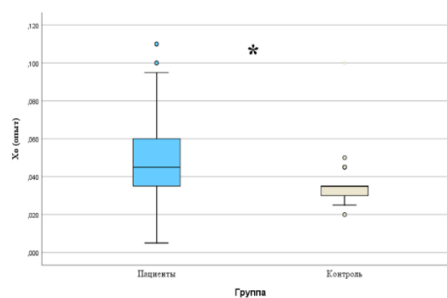


Рисунок 8 – Распределение Хс (опыт) в основной и контрольных группах

При определении данных показателей в сыворотке крови выявлены однонаправленные изменения в обеих клинических группах при мелазме и ПВГ. После лечения уровень Хс снизился на 23,21%, уровень ТГ уменьшился на 9,57% (Рисунок 9). Уровень ЛПНП после лечения уменьшился на 82,7%. Уровень ЛПВП вырос на 18,6%.

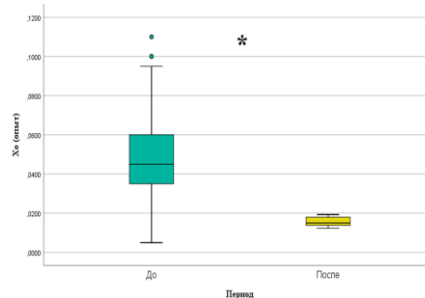


Рисунок 9 – Сравнение уровней общего холестерина в опытных образцах в основной группе «до лечения» и «после лечения»

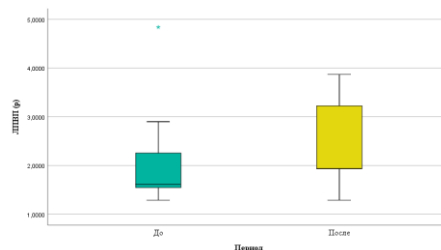


Рисунок 10 – Сравнение уровней ЛПВП в опытных образцах в основной группе «до лечения» и «после лечения»

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

Таблица 5 – Определение маркеров системного воспаления и показателей метаболизма соединительной ткани

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

Продолжение Таблицы 5

IL-6 пг/мл	0	1,19±2,23	0,1 [0,1;1,02]	0,1-6,7	p <sub>1</sub> =0,578
	1	0,31±0,36	0,2 [0,1;0,25]	0,1-1,3	p <sub>2</sub> =0,07
	Мелазма	2,45±3,3	2,45 [0,1;4,8]	0,1-4,8	p <sub>3</sub> =0,397
	ПВГ	1,48±1,98	1,03 [0,1;1,3]	0,1-4,9	p <sub>4</sub> =0,07 p <sub>5</sub> =0,127 p <sub>6</sub> =0,879
NOS-3 нг/мл	0	0,02±0,05	0,001 [0,001;0,001]	0,001-0,18	p <sub>1</sub> =0,405
	1	0,01±0,036	0,001 [0,001;0,001]	0,001-0,12	p <sub>2</sub> =0,987
	Мелазма	0,004±0,004	0,004 [0,001;0,007]	0,001-0,007	p <sub>3</sub> =0,367
	ПВГ	0,178±0,039	0,001 [0,001;0,007]	0,001-0,88	p <sub>4</sub> =0,886 p <sub>5</sub> =0,234 p <sub>6</sub> =0,121
NOI-1 нг/мл	0	0,81±0,57	0,55 [0,43;1,14]	0,27-2,1	p <sub>1</sub> =0,161
	1	1,1±0,4	1,04 [0,8;1,34]	0,63-1,92	p <sub>2</sub> =0,237
	Мелазма	0,88±0,61	0,88 [0,45;1,32]	0,45-1,32	p <sub>3</sub> =0,227
	ПВГ	0,73±0,24	0,6 [0,55;0,96]	0,5-1,03	p <sub>4</sub> =0,358 p <sub>5</sub> =0,987 p <sub>6</sub> =0,472
SH ммоль/л	0	0,38±0,11	0,37 [0,32;0,42]	0,25-0,7	p <sub>1</sub> =0,207
	1	0,45±0,12	0,42 [0,37;0,5]	0,29-0,69	p <sub>2</sub> =0,338
	Мелазма	0,37±0,06	0,37 [0,33;0,41]	0,32-0,41	p <sub>3</sub> =0,349
	ПВГ	0,5±0,21	0,43 [0,41;0,45]	0,32-0,88	p <sub>4</sub> =0,982 p <sub>5</sub> =0,745 p <sub>6</sub> =0,662
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05, где p <sub>1</sub> – 0-1, p <sub>2</sub> – 0-мелазма, p <sub>3</sub> – 0-ПВГ, p <sub>4</sub> – 1-мелазма, p <sub>5</sub> – 1-ПВГ, p <sub>6</sub> – мелазма-ПВГ, 0 – Контроль, 1 – основная группа.					

Так как в формировании гиперпигментации важное значение имеет субклиническое воспаление в ответ на УФ-излучение представлялось важным определить маркеры субклинического воспаления и их возможный вклад в развитие гиперпигментации и рецидива в будущем.

У пациентов с мелазмой уровень R-IL-6 был выше на 7,23%. При этом суммарно в основной группе был выше на 28,39% по сравнению с контролем (Рисунок 12). Уровень IL-6 у пациентов с мелазмой был выше на 57,96% (Рисунок 13).

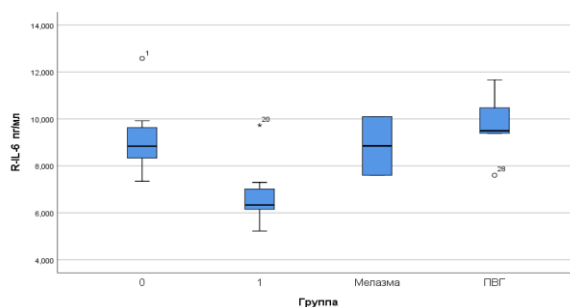


Рисунок 11 – Распределение R-IL-6 в подгруппах

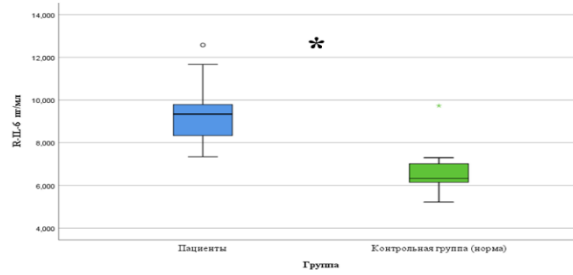


Рисунок 12 – Распределение R-IL-6 в исследуемых группах

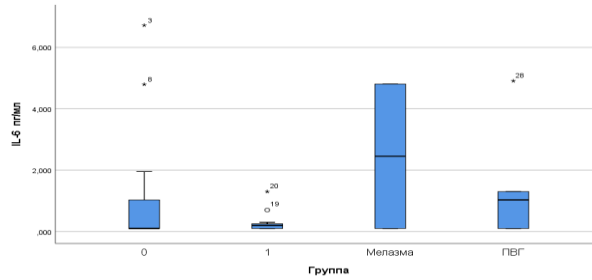


Рисунок 13 – Распределение IL-6

При оценке связи R-IL-6 (рецептор IL-6), установлена заметной тесноты прямая корреляционная связь, в том числе в обеих подгруппах и с мелазмой, и с поствоспалительной гиперпигментацией (Рисунок 11).

Так как процесс гиперпигментации связан с изменением структуры соединительной ткани, дермальную основу, которой составляет коллаген и эластин, нам представлялось интересным изучить такие показатели как, коллаген, MMP-1, MMP-3. Уровень Коллагена был выше в основной группе на 72,41% (Рисунок14). Уровень MMP-1 статистически значимо отличался у пациентов контрольной группы и был выше на 156,25 % (Рисунок 15). Снижение коллагеназы свидетельствует об активном синтезе коллагена. Уровень MMP-3 был выше до лечения на 42,86%.

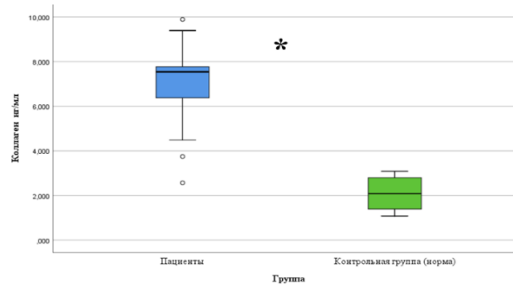


Рисунок 14 – Распределение Коллагена в исследуемых группах

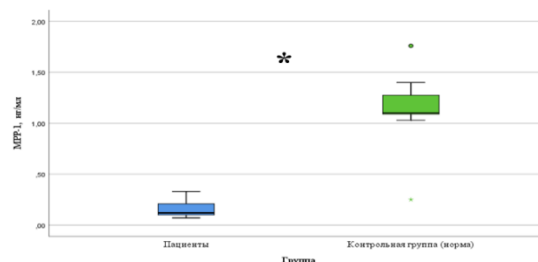


Рисунок 15 – Распределение MMP-1 в исследуемых группах

У пациентов с мелазмой уровень коллагена был выше на 11,94%, чем у пациентов с ПВГ (Рисунок 16). Уровень ММР-1 в подгруппах с мелазмой и ПВГ не значимо отличался на 6,67%.

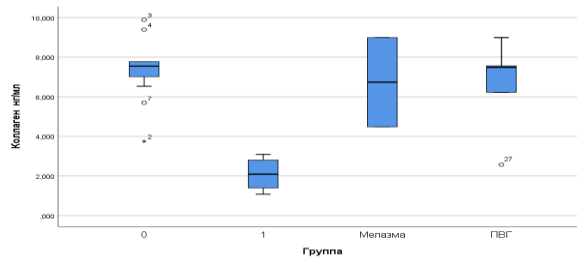


Рисунок 16 – Распределение Коллагена в подгруппах

При исследовании корреляционных связей после лечения в основной клинической группе отмечалась заметной тесноты прямая связь по провоспалительному цитокину IL-6 (интерлейкин-6). Как в подгруппе с мелазмой, так и с вторичной формой. В подгруппе с мелазмой до лечения отмечалась умеренной тесноты прямая корреляционная связь между тяжестью течения по шкалам и Хо, уровнем коллагена, ММР-3. На этом фоне была выявлена заметной тесноты корреляционная связь со снижением уровня IL-6. При оценке связи Хо (общего холестерина) до лечения и тяжестью проявлений по другой объективной шкале mMASI до лечения была установлена умеренной тесноты прямая связь. Что можно объяснить повышенной потребностью эпидермальной ткани в субстратах. А именно жирных кислотах для построения клеточных мембран и поддержания процесса слущивания кератиноцитов, наблюдаемого при гиперпигментации. А также были подтверждены заметной тесноты прямые связи по IL-6, R-IL-6, YKL-40.

При этом после лечения в подгруппе с мелазмой были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи по уровню коллагена, а также обратные связи заметной тесноты с уровнем ММР-1. В подгруппе с ПВГ (поствоспалительной гиперпигментацией) до лечения выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с HOI-1, и заметная обратная связь с R-IL-6. В подгруппе с ПВГ после лечения были выявлены заметной тесноты прямые корреляционные связи с IL-6, умеренные прямые - по коллагену, ЛПОИП, коллагену. Высокая прямая - по IL-6. И обратная умеренной тесноту по ММР-1,  $\gamma$ (IP-10) и ММР-3.

Таблица 6 – Сравнительный анализ до и после лечения по маркерам системного воспаления и метаболизма соединительной ткани

		До	После	p
ММР-3, нг/мл	M±SD	7,2±12,4	2,75±1,5	0,002*
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	3,5 [2,71;6,28]	2 [1,79;3,32]	
	Min-Max	1,85-71,16	0,93-6,17	
$\gamma$ (IP-10), пг/мл	M±SD	28,2±26,8	11,26±11	0,171
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	27,2 [0;43,2]	6 [3,6;17,4]	
	Min-Max	0-99,9	1,69-39,1	
Гликопротеин-39(СНЗЛ1, YKL-40, HC gp-39), пг/мл	M±SD	79,9±38	238,4±69	0,001*
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	65,1 [52,5;99,1]	259,4 [189,5;280,1]	
	Min-Max	28,3-185,3	84,69-339,1	

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

$\gamma$ (IP-10)- индуцибельный белок интерферона имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86% (Рисунок 17).

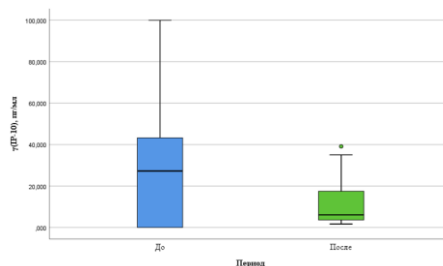


Рисунок 17 – Уровень  $\gamma$ (IP-10) до и после лечения

При этом следует обратить внимание, что количество YKL-40 – хрящевой гликопротеина-39 имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59% (Рисунок 18). Повышение данного показателя лежит в основе хронического воспаления и высокой клеточной активности. Коррелирует со степенью воспаления.

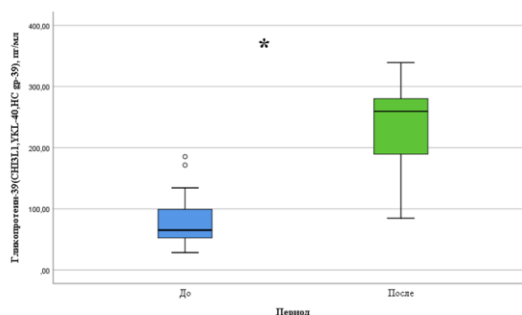


Рисунок 18 – Гликопротеин-39(CHI3L1, YKL-40, HC gp-39) до и после лечения

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

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

Процесс меланогенеза требует высоких затрат кислорода, который обеспечивает каскад реакций при синтезе меланина. Очевидно, при увеличении данного синтетического процесса в клетке происходит перераспределение путей утилизации кислорода. Часть молекулярного кислорода, необходимого для протекания процессов тканевого дыхания тратится на меланогенез.

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

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

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

Топическая терапия не отличилась при изначальном выборе в 2х подгруппах с идиопатической и вторичной формами заболевания. И была направлена на химическое ингибирование меланогенеза. Удаление гиперпигментированных очагов осуществлялось физическими методами. В подгруппе с мелазмой действительно целесообразно применение Q-Switch лазерного излучения в нано-секундном диапазоне для фрагментации гранул меланина с фотоакустическим селективным механизмом действия без абляции. Это механизм, называемый «субклеточный селективный фототермолиз». Происходит функциональное подавление меланоцитов, что приводит к уменьшению количества меланосом. Используется низкая плотность потока энергии, которая приходит к тканям поэтапно за несколько (1-10) импульсов, а не одним этапом с большой пиковой мощностью, что позволяет эффективно фрагментировать меланин и исключить риск рецидива, благодаря минимальной тепловой нагрузке на ткани, а, следовательно, с отсутствием воспаления и гиперемии после воздействия. А также данное воздействие позволяет работать с соединительной тканью кожи, а именно с коллагеном, улучшая структуру межклеточного матрикса. То есть осуществляется воздействие на фотостарение. Опираясь на выявленные системные изменения, выбор другой неаблятивной лазерной технологии импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом (Nd:Yag), в микросекундном диапазоне, оправдан. Так как излучение поглощается не только меланином, коллагеном, но и гемоглобином. Что позволяет улучшить микроциркуляцию в патологическом очаге, и, следовательно, максимально снизить риск рецидивов. Таким образом, поставленная цель была достигнута. Комбинированное лечение

имело свое обоснование с точки зрения выявленных в ходе исследования патогенетических изменений. Разработаны дифференциальные подходы к терапии и оптимизированы схемы лечения.

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

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

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

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

## **ВЫВОДЫ**

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

2. При проведении исследования газотранспортной функции эритроцитов кожи и липопропротеидов различных классов в сыворотке выявлены нарушения однородного характера при мелазме и поствоспалительной гиперпигментации. Было установлено, что в эритроцитах женщин клинической группы с гиперпигментацией кожи концентрация пировиноградной кислоты (ПВК) достоверно снижена на 86% по сравнению с контрольной группой. При этом отмечался рост уровня лактата на 167,4%. После применения курса комбинированного лечения (топического и аппаратного) уровень лактата снизился на 68,82%, концентрация 2,3-ДФГ выросла на 43,24%. Уровень общего холестерина у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо отличался от контроля, на 18,64%. При этом после лечения уровень данного показателя снизился на 23,21%. Уровень ЛПНП после лечения снизился на 82,77% на фоне роста уровня ЛПВП на 18,6%. При определении уровня фермента гемоксигеназы-1 (НОИ-1) в основной группе выявлено снижение на 47,12%. При этом у пациентов с мелазмой был выше на 31,82%, чем в группе с ПВГ. При исследовании ряда показателей системного субклинического воспаления у пациентов с мелазмой уровень R-IL-6 был выше на 7,23%. Однако, в основной группе был выше на 28,39% по сравнению с контролем. Уровень IL-6 у пациентов с мелазмой был выше на 57,96%. Было установлено, что уровень  $\gamma$ (IP-10)- индуцибельного белка интерферона имел статистически значимые различия до и после лечения в основной группе. После лечения снизился на 85,86%. Количество YKL-40 (хрящевой гликопротеина-39) имело статистически значимое повышение в основной группе после лечения и было выше на 99,59%. При исследовании метаболизма соединительной ткани и субклинического воспаления выявлены более значимые различия в группе с мелазмой. Уровень коллагена был выше в основной группе на 72,41% по сравнению с контролем. При этом у пациентов с мелазмой уровень коллагена был выше на 11,94%, чем у пациентов с поствоспалительной гиперпигментацией. Уровень MMP-1 статистически значимо отличался у пациентов контрольной группы и был выше на 156,25%. Уровень MMP-3 в основной группе был выше до лечения на 42,86%

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании проведенного исследования показателей крови (лактат, ПВК, 2,3-ДФГ, липопротеиды различных классов, коллаген, MMP-1, MMP-3, IL-6, R-IL-6, YKL-40,  $\gamma$ (IP-10)-индуцибельный белок интерферона, Гемоксигеназа-1, SH, NOS-3) пациентам с первичной и вторичной формами гиперпигментаций рекомендовано биохимическое исследование крови до и после терапии с целью определения предикторов обострения состояния. Применять предложенный дифференцированный подход исходя из формы приобретенной гиперпигментации.

2. В качестве поддерживающей терапии применять предложенный комбинированный способ в интермиттирующей схеме с интервалом в 3 мес.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Патент на изобретение № 2796310**, Российская Федерация, С1 МПК А61N 5/067 (2023.02); А61К 31/05 (2023.02); А61К 31/203 (2023.02); А61Р 17/16 (2023.02). Способ лечения приобретенных гиперпигментаций кожи / **Глушкова М.В.**, Сидоренко О.А. – 2023103298, заявл. 13.02.2023, **опубл. 22.05.2023, Бюл. №15.**

2. **Глушкова, М.В.** Приобретенные гиперпигментации кожи (литературный обзор) / М.В. Глушкова, О.А. Сидоренко, И.Ю. Ходаченко // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 4-20.

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

4. **Глушкова, М.В.** Диагностика приобретенных гиперпигментаций кожи / М.В. Глушкова, О.А. Сидоренко // Сборник трудов 97-й Всероссийской научно-практической конференции студенческого научного общества с международным участием «Мечниковские чтения – 2024»; под общей редакцией Бакулина Н.В., Тихонова С.В. – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2024. – С. 288-290.

5. **Glushkova, M.V.** Systemic Changes in Patients with Acquired Skin Hyperpigmentation / M.V. Glushkova, O.A. Sidorenko // JCRMHS (Journal of Clinical Case Reports, Medical Images and Health Sciences). – 2024. – Vol. 8. – № 2. – DOI: 10.55920/JCRMHS.2024.08.001339.

6. **Glushkova, M.V.** Systemic blood changes in skin hyperpigmentation: correction possibilities / M.V. Glushkova, O.A. Sidorenko // materials of the 3rd International conference on dermatology, cosmetology and plastic surgery. – 2025. Dubai, UAE. – Scientex conferences LLC – P. 33.

7. **Глушкова, М.В.** Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование / М.В. Глушкова, О.Г. Саркисян, О.А. Сидоренко // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2025. – Т. 32. – № 4. – С. 33-48. – DOI: 10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-48.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- 2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
ММР-1 – матриксная металлопротеаза -1  
ММР-3 – матриксная металлопротеаза -3  
ПВГ – поствоспалительная гиперпигментация  
ПВК – пировиноградная кислота  
Тг – триацилглицериды  
УФ – ультрафиолетовое излучение  
Хо – общий холестерин  
НОИ-1 – фермент гемоксигеназа-1  
IL-6 – интерлейкин-6  
MTF – фактор транскрипции, связанный с микрофталмом  
Nd:Yag – неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате  
NOS-3 – эндотелиальная синтаза оксида азота  
R-IL-6 – рецептор интерлейкина-6  
SH – общая сульфгидрильная группа/общий тиол  
TRP – связанные с тирозиназой белки  
YKL-40 – хрящевой гликопротеин-39  
 $\gamma$ (IP-10) – индуцибельный белок интерферона  $\gamma$