

ИНСТИТУТ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ»

На правах рукописи

ШАРУХАНОВА Асият Анваровна

**«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ У ЖЕНЩИН»**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Флакс Г.А.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I.....	11
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Определение и терминология.....	11
1.2. История вопроса.....	11
1.3. Эпидемиология.....	12
1.4. Этиология и патофизиология мелазмы	13
1.5. Клиника мелазмы	21
1.6. Лечение мелазмы.....	24
ГЛАВА II	34
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Критерии включения, невключения и исключения больных	34
2.2. Общая характеристика больных.....	35
2.3. Методы обследования пациенток.....	37
2.3.1. Клинические методы исследования	37
2.3.2. Инструментальные методы исследования	41
2.3.3. Лабораторные методы исследования	44
2.3.4. Статистическая обработка результатов исследования	46
ГЛАВА III.....	47
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Клиническая характеристика больных	47
3.1.1. Жалобы больных	47
3.1.2. Данные анамнеза жизни и заболевания	48
3.1.3. Клинические проявления мелазмы.....	53
3.1.4. Биофизические характеристики кожи у больных мелазмой.....	57
3.1.5. Гормональный статус больных мелазмой.....	59
3.2. Результаты лечения больных.....	62
3.2.1. Динамика клинических проявлений мелазмы в результате лечения	66

3.3. Отдалённые результаты лечения.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	87
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	88
Список использованной литературы.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Мелазма является хроническим состоянием, характеризующимся появлением очагов гиперпигментации преимущественно на коже лица (щёки, нос, кожа верхней губы), индуцированных солнечным излучением. Распространённость заболевания крайне велика. В различных странах частота встречаемости мелазмы достигает 25-30% среди женщин, преимущественно детородного возраста и 10% среди мужчин (Bagherani N., Gianfaldoni S., Smoller B., 2015; Rai T., 2017).

В последние десять лет было доказано, что в патогенезе мелазмы ведущую роль играет локальное усиление неоангиогенеза. При иммуногистохимическом исследовании в очагах мелазмы было обнаружено усиление экспрессии кератиноцитами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Помимо этого, наблюдается связь между числом сосудов и интенсивностью пигментации в очагах мелазмы. Усиление процессов неоангиогенеза обусловлена генетическими факторами, которые могут быть индуцированы ультрафиолетовым излучением, дисбалансом гормонов и другими экзогенными факторами, что способствует активизации цитокинов и усилению процессов воспалительной реакции в коже (Jo. H.Y., 2009; Passeron.T., 2013).

Гистологически мелазму принято подразделять на три типа в зависимости от глубины скопления меланина: эпидермальную, дермальную и смешанную. Длительное время считалось, что выбор проводимой терапии должен основываться на типе дисхромии, однако многочисленные исследования и данные клинических наблюдений показывают низкую эффективность большинства методов лечения (Полонская Н.А.. 2013).

Последние результаты исследований, основанных на применении высоких технологий, показали, что мелазма представляет собой смешанный тип скопления меланина с преобладанием участков гиперпигментации либо в эпидермисе, либо в дерме. Данный факт определяет необходимость дальнейшего исследования патогенетических механизмов заболевания с

целью совершенствования терапии. Помимо этого, учитывая знание о глубоком нахождении пигмента при любом типе мелазмы, актуальным становится более широкое применение физических методов лечения с использованием различного излучения, так как препараты для наружного применения практически не проникают в глубокие слои дермы и не воздействуют на патогенез дисхромии, что и обуславливает их низкую эффективность и необходимость длительного их применения (Шептий О.В. 2009; Хачикян Х.М., 2014; Саакян И.Н., 2015; Bagherani N., 2015; Kaliterna D, Zuzul K, Kovacevic I., 2017).

Цель исследования

Оптимизация диагностических и терапевтических мероприятий при мелазме у женщин.

Задачи исследования

1. Определить эпидемиологические, клинические характеристики больных и предикторы развития мелазмы у женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в средней полосе Российской Федерации.
2. Изучить биофизические характеристики кожи лица при мелазме у женщин.
3. Оценить выраженность отклонений в гормональном статусе и маркёров ангиогенеза при мелазме у женщин, в зависимости от формы заболевания.
4. Провести клинико-лабораторную оценку эффективности дифференцированной терапии мелазмы у женщин.

Научная новизна работы

1. Впервые были определены особенности клинического течения мелазмы у женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в средней полосе Российской Федерации.
2. У пациенток с мелазмой, была изучена зависимость степени тяжести заболевания от его типа и выраженности процессов неангиогенеза.
3. Определены биофизические характеристики кожи у женщин с различными типами мелазмы.
4. Разработан и обоснован метод дифференцированной терапии больных мелазмой на основании активности процессов неангиогенеза с использованием интенсивного импульсного света в комплексе наружной терапией и адекватной фотопротекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты исследования показывают эпидемиологические особенности течения мелазмы у женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в Российской Федерации.
2. Проведенное исследование доказывает преобладание генетической предрасположенности к заболеванию как основного триггера мелазмы.
3. Установлены особенности биофизических характеристик кожи и процессов неангиогенеза при различных типах мелазмы.
4. Внедрение в клиническую практику определения дифференцированной терапии мелазмы у женщин с использованием различных длин волн интенсивного импульсного света на основании степени активности процессов неангиогенеза позволит улучшить терапевтические результаты и эффективность специализированной помощи данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

Установлены основные характеристики течения мелазмы у женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в средней полосе Российской Федерации: развитие мелазмы в среднем возрасте, длительное и персистирующее течение, возникновение заболевания обусловлено наследственной предрасположенностью, а обострения ассоциированы с инсоляцией в подавляющем большинстве случаев и с беременностью или приёмом гормональных контрацептивов у трети пациенток.

Выявлены особенности клинического течения мелазмы у женщин, которые характеризуются преобладанием пациенток с III фототипом кожи по Фитцпатрику Т.Б., средней выраженностью гиперпигментации кожи, регистрацией лёгкой и средней степени тяжести заболевания с преимущественным смешанным типом заболевания и центрофациальной локализацией.

Отклонения биофизических параметров кожи лица у женщин с мелазмой характеризуются достоверным повышением уровня меланина при всех типах дерматоза, увеличением уровня эритемы при дермальном и повышением продукции кожного сала при эпидермальном типе заболевания. Выявлены основные гормональные отклонения у женщин с мелазмой по сравнению с пациентками без дисхромии кожи: достоверное повышение уровня эстрадиола и антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах заболевания, а также кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и смешанном типе. Установлено, что при низкой концентрации маркёров ангиогенеза (VEGF и NO_2/NO_3) при эпидермальном типе и легком течении заболевания, соответственно повышение активности процессов неангиогенеза способствует более тяжелому течению дерматоза и глубокому отложению меланина.

Доказана и обоснована целесообразность проведения дифференцированной комплексной терапия мелазмы у женщин с использованием отбеливающего крема, современного фотопротектора и IPL-

терапии с различной длиной волны в зависимости от активности процессов неоангиогенеза.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения в исследованиях научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа.

Результаты исследования внедрены в учебно-методическую и научно-практическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней ИМСТ ФГБОУ ВО «МГУПП», а также используются в практической деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» (г. Москва), Федерального государственного бюджетного учреждения «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ (г. Москва), медицинских клиник ООО «Астери» (г. Москва).

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на:

- ✓ XXXIV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии» 27 января 2017г, г. Москва;
- ✓ X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов. 15-17 марта 2017г, г.Москва

Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников кафедры кожных и венерических болезней Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «МГУПП», протокол №1 от 25.09.2018г

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Шарухановой А.А., получены ею самостоятельно на базе кафедры кожных и венерических болезней ИМСТ ФГБОУ ВО «МГУПП» и на приеме в медицинских клиниках ООО «Астери». Автором лично был выполнен сбор и анализ литературных данных по изучаемым вопросам, что нашло отражение в обзоре литературы с ссылками на 73 отечественных и 133 иностранных научных печатных работ. На каждого пациента была заведена амбулаторная карта, которая состояла из личного согласия пациента на участие в исследовании. Соискателем степени кандидата наук проводился дерматологический осмотр пациентов с определением индексов тяжести мелазмы (MASI, MSS), выдача направлений на консультации врачей специалистов и на лабораторные исследования, такие как определение гормонального статуса и уровня основных маркеров неангиогенеза. Лично диссертантом проводилось исследование кожи для определения ее биофизических свойств (коренометрия, себометрия, рН-метрия, мексаметрия). Диссертантом самостоятельно выполнены оформление диссертационной работы, статистическая обработка полученных данных, а также написание и опубликование их в виде научных статей.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них 2 в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выдвинутые в настоящем исследовании научные положения соответствуют формуле специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни в части пунктов 1, 3 и 4 паспорта специальности.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на 108 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 рисунками и 16 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 1 главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 73 источника отечественных авторов и 133 источника зарубежных авторов.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и терминология

Мелазма – это приобретенная гиперпигментация кожи, которая в типичных случаях представляет собой пятна различных оттенков коричневого цвета с неправильными очертаниями, локализующиеся на открытых участках тела [157, 2,73].

Слово “мелазма” происходит от греческого “melas” – черный. В литературе встречаются также синонимы термина мелазма – хлоазма, chloasma gravidarum, chloasma uterinum, chloasma hepaticum, chloasma virginum (от латинского “chlóos” и греческого “cloazein” – зеленоватый)[93, 151, 85].

1.2. История вопроса

Упоминания об этом заболевании встречаются со времен Гиппократ (470-360 до н.э.). В то время термин мелазма использовали для обозначения различных вариантов гиперпигментации кожи, которые образуются в результате воздействия солнечного излучения, огня, холода, а также вследствие воспалительных процессов.

Позднее Joseph Plenck (1735-1807 гг.) в своей книге «Doctrinade Morbis Cutaneis» выделил семь вариантов мелазмы: “solaris, ignealis, vesticario, gravidarum, hepatica, dismenorrhoealis e haemorrhoidalis” [170].

В 1934 году Corsi H. была опубликована статья, в которой он описал клинический случай: появление гиперпигментации в области верхней губы после инсоляции у двадцатилетней пациентки [93] В 1961 году Newcomer VD и соавт. описали 15 пациентов в возрасте от 25 до 43 лет (14 из них женщины), проживавших в Лос-Анджелесе (США) с симметричной гиперпигментацией лица неизвестной этиологии[159].

1.3. Эпидемиология

Точные цифры, отражающие заболеваемость мелазмой, неизвестны. Распространенность данного состояния зависит от этнического состава той или иной страны, преобладающего фототипа кожи и интенсивности ультрафиолетового излучения, характерного для данного региона. По сообщениям отечественных авторов, в течение месяца активной практики к ним за помощью по поводу пигментных пятен обращаются, как минимум, десять пациентов [27, 19]. Другие отечественные авторы отмечают, что в структуре пигментсодержащих образований кожи доля очаговых неопухолевых пигментаций кожи составляет 22,3%, а удельный вес мелазмы составляет 15,3% [59]. В США мелазмой страдают около 5-6 миллионов человек [79].

Мелазма встречается как у мужчин, так и у женщин, однако среди женщин мелазма регистрируется примерно в 7-9 раз чаще, чем у мужчин. [198].

Что касается возраста начала заболевания, в литературе встречаются сообщения о том, что около 60% пациентов заболевают мелазмой в возрасте до 30-35 лет. Гораздо реже мелазма развивается в пубертатном или постменопаузальном периоде. [112, 118]. Авторы указывают на то, что мелазма чаще поражает женщин репродуктивного возраста [179].

Встречаются интересные данные о том, что в различные периоды жизни у пациентов развиваются различные варианты мелазмы: так отмечено, что экстрафациальная локализация мелазмы чаще возникает у женщин в менопаузе [118, 3].

Мелазма наиболее часто встречается у пациентов с темной кожей (IV-VI типы кожи по Фитцпатрику)[162, 200].

1.4. Этиология и патофизиология мелазмы

Цвет кожи человека определяется сочетанием различных факторов: толщиной всего эпидермиса и его рогового слоя, количеством и расположением кровеносных сосудов, количеством и распределением пигментов. Нормальную пигментацию кожи формируют в следующие основные пигменты эпидермиса и дермы: оксигенированный гемоглобин в артериях и капиллярах, деоксигенированный гемоглобин в венах, каротиноиды, меланин [42, 150, 7, 21].

Пигмент меланин вырабатывается меланоцитами, которые происходят из нервной трубки в эмбрионах позвоночных. Меланоциты развиваются из полипотентных клеток нервного гребня, которые дифференцируются на множество клеточных линий. Меланобласты мигрируют в дорсально-латеральном направлении между мезодермальными и эктодермальными слоями, достигая своего конечного месторасположения в волосяных фолликулах и коже, а также в улитке внутреннего уха, сосудистых оболочках глаза, ресничном теле и радужке [84, 29]. На миграцию и дифференцировку меланобластов в меланоциты влияет ряд сигнальных молекул, которые производятся соседними клетками. К ним относятся Wnt, эндотелин-3 (ET3), костные морфогенные белки (BMP), фактор стволовых клеток (SCF, лиганд c-Kit) и фактор роста/рассеивания гепатоцитов (HFG).

Наибольшее число меланоцитов находится в коже и волосяных фолликулах. У человека, в отличие от большинства млекопитающих, меланоциты содержатся не только в волосяных фолликулах, но также и в базальном слое межфолликулярного эпидермиса. Один меланоцит приходится, примерно, на тридцать шесть базальных кератиноцитов, вместе они составляют так называемую “эпидермальную меланиновую единицу” [84, 94, 150].

Основной дифференцированной функцией меланоцитов является синтез меланина для обеспечения защиты от ультрафиолетового облучения

(поглощенный меланином ультрафиолет превращается в тепло, менее токсичную форму энергии)[150, 39].

Синтез меланина - сложный, многоступенчатый, разветвлённый процесс. Тирозин при участии тирозиназы окисляется в L-Диоксифенилаланин (ДОФА), из которого в результате разветвленного процесса образуются черно-коричневые пигменты (эумеланины) и красно-коричневые или желтые пигменты (феомеланины) [58, 23, 71].

Синтезированный меланин содержится в цитозольных органеллах - меланосомах, которые транспортируются в кератиноциты через дендритные отростки меланоцитов. Так как кератиноциты постоянно подвергаются десквамации, то для сохранения пигментации кожи необходимы постоянный синтез и транспортировка меланосом из меланоцитов в кератиноциты [53, 25].

Плотность меланоцитов в коже различных участков тела неодинакова. Кожа в области головы и предплечий содержит около 2000 меланоцитов на мм², а кожа остальных участков тела содержит около 1000 меланоцитов на мм². С возрастом количество меланоцитов снижается в коже неподверженных солнечному излучению участков тела примерно на 6-8% в десятилетие. При этом интересно отметить то, что у представителей различных рас плотность меланоцитов одинакова. Пигментация же зависит от активности меланоцитов, от пропорции феомеланина и эумеланина и от их распределения [125].

Поведение меланоцитов в коже в большой степени обусловлено сигналами от соседних кератиноцитов, аутокринными сигналами и факторами окружающей среды. Меланоциты получают как положительные, так и отрицательные паракринные сигналы, которые модулируют пролиферацию и дифференцировку меланоцитов [121, 56, 26].

На сегодняшний день этиология и патогенез мелазмы остаются до конца не изученными. Вероятно, что возникновение мелазмы происходит под действием различных эндогенных и экзогенных триггерных факторов,

которое накладывается на генетическую предрасположенность [114, 5]. В литературе описаны различные триггеры мелазмы, наиболее часто встречаются такие как ультрафиолетовое излучение (называют 27-51% опрошенных), беременность (26-51%), прием комбинированных оральных контрацептивов (16-26%)[192, 118, 162]. Именно эти факторы обуславливают повышение активности фермента тирозиназы [175].

Генетическая предрасположенность является наиболее важным фактором риска для развития мелазмы. Исследования демонстрируют тот факт, что у пациентов с мелазмой ниже экспрессия генов, связанных с метаболизмом липидов, в частности это PPAR α , ALOX15B, DGAT2L3 и PPARGC1A[114].

В исследовании с участием 324 пациентов было выявлено, что 48% людей с мелазмой имеют по крайней мере одного родственника с этим же дерматозом. Причем в 97% случаев это были родственники первой степени родства [162]. В других исследованиях частота встречаемости семейного анамнеза мелазмы варьировалась: 10,2% в Сингапуре, 33% в Индии, 61% в Бразилии [111, 75, 115].

УФ-излучение является одним из ключевых факторов, играющих роль в развитии мелазмы [15, 16, 48]. Помимо типичного расположения мелазмы на открытых участках тела (преимущественно на лице), о влиянии УФ излучения также свидетельствует обострение мелазмы в летнее время (или сразу после интенсивного УФ облучения), а также более высокая заболеваемость мелазмой в регионах с тропическим климатом [200, 175, 133]. В то же время, использование солнцезащитных средств с высокой степенью защиты уменьшает заболеваемость мелазмой. В частности, в исследованиях показано, что защита от солнца снижает заболеваемость мелазмой в течение беременности более чем на 90%[145].

В нескольких эпидемиологических исследованиях, проведенных 1999, 2011 и 2013 годах, более четверти участников указали на связь между воздействием УФ-излучения и развитием мелазмы [75,111, 192]. Scheinfeld

NS. в 2007 году, опубликовал статью, в которой сообщил о том, что среди коренного населения Анд, проживающих на высоте более 2000 метров над уровнем моря и подвергающихся интенсивному УФ-излучению, у большинства наблюдается мелазма, в том числе и у мужчин [184].

УФ-излучение воздействует как непосредственно на меланоциты, активируя выработку меланина и стимулируя их дендритность, так и опосредованно на кератиноциты, инициируя синтез и секрецию паракринных факторов кератиноцитов, влияющих на меланогенез (базовый фактор роста фибробластов, фактор роста нервной ткани, эндотелин-1, андрокортикотропный гормон, альфа-меланоцитостимулирующий гормон) [108, 122, 167, 74, 90, 191].

У пациентов с мелазмой выработка некоторых паракринных факторов кератиноцитов усиливается в гиперпигментированных участках кожи по сравнению с соседней нормально пигментированной кожей. Об этом свидетельствуют результаты ряда исследований. Так, в одном из них было показано увеличение экспрессии рецепторов фактора роста нервной ткани и увеличение нейроэндопептидазы в гиперпигментированных участках кожи по сравнению с нормально пигментированной кожей [80]. Усиленная экспрессия фактора роста нервной ткани наблюдалась у восьми участников исследования, проведенного Кіми соавт. в 2013 год. [138, 139]. Повышенная экспрессия альфа-меланоцитостимулирующего гормона отмечалась у десяти пациенток из Кореи и у 24 пациенток из Бразилии [120,156].

Основными индукторами синтеза меланина являются UVA и UVB лучи [61, 66, 18]. Роль инфракрасного и видимого излучения в патогенезе мелазмы до конца не изучена. Несомненно, инфракрасное и видимое излучение обладают гораздо меньшей меланогенной активностью, по сравнению с лучами UVA и UVB. Интересно, однако, отметить, что некоторые работники, подвергающиеся воздействию тепла (например, пекари – воздействие тепла печей) или воздействию света высокой интенсивности (например,

стоматологи) связывают появление мелазмы с воздействием этих профессиональных факторов [154].

Значимую роль в патогенезе мелазмы играют *женские половые гормоны*. Беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия являются одними из наиболее часто упоминаемых триггеров мелазмы [202, 174, 76]. Некоторые авторы рассматривают мелазму в качестве физиологического изменения кожи в процессе беременности [34, 43, 30, 31, 40, 41, 65]. Ряд авторов относят мелазму к нежелательным побочным эффектам, сопровождающим прием КОК [105]. Было высказано также мнение о том, что роль женских половых гормонов в патогенезе мелазмы преувеличена [164]. Тем не менее, опубликован ряд исследований, результаты которых свидетельствуют об участии женских половых гормонов в патогенезе мелазмы. Так, в 1967 в США описан 61 случай возникновения мелазмы у женщин, принимавших КОК. Причем 52 из них (87%) сообщили также о появлении мелазмы во время беременности. Эти данные свидетельствуют о том, что появление гиперпигментации под действием половых гормонов может быть фактором риска для появления новых очагов гиперпигментации в последующие периоды жизни у предрасположенных лиц [174].

При сравнении 36 пациенток репродуктивного возраста с мелазмой с группой контроля, сопоставимой по возрасту, наблюдалось увеличение 17 бета эстрадиола в начале менструального цикла (на 5й, 7й, 9й день) в исследуемой группе [116]. В другом исследовании сравнили уровень эстрадиола, прогестерона и пролактина в сыворотке крови 138 пациенток с мелазмой по сравнению с группой контроля: было отмечено значительное увеличение уровня эстрадиола, как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу менструального цикла у пациенток с мелазмой [153].

Участие женских половых гормонов в патогенезе мелазмы обусловлено наличием специфических рецепторов в коже: альфа-эстрогеновые рецепторы, бета-эстрогеновые рецепторы, рецепторы прогестерона [168, 194].

Иммуногистохимические исследования показали увеличение экспрессии рецепторов к эстрогенам в гиперпигментированных участках кожи. При этом отмечалось значительное увеличение экспрессии бета-эстрогеновых рецепторов в дерме [148, 123]. Эстрогены взаимодействуют с ядерным рецептором меланоцитов, а также с мембранными рецепторами (негеномный путь действия), в результате чего стимулируется пигментообразование [94]. На примере культивированных меланоцитов было показано, что эстрогены стимулируют меланогенез, увеличивая экспрессию меланокортиновых рецепторов 1 типа (MC1R), тирозиназы, TRP-1, TRP-2, которые участвуют в патогенезе мелазмы [185, 156, 119, 140, 143, 190].

В литературе встречаются противоречивые данные относительно роли прогестерона в патогенезе мелазмы. С одной стороны, встречаются сообщения, свидетельствующие в пользу его влияния на развитие заболевания. Так, например, описаны случаи развития мелазмы на фоне применения контрацептивов, содержащих левоноргестрел [92]. В других исследованиях продемонстрировано увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону в гиперпигментированных участках кожи по сравнению с непораженными участками кожи [123, 193]. В противовес этому, было высказано предположение о протективной роли прогестерона в развитии гиперпигментации. В опыте с использованием культивированных меланоцитов *in vitro* было показано снижение пролиферации меланоцитов под воздействием прогестерона и хлормадинона ацетата [201]. Интересно, что после того, как в клинической практике активно стали применяться антиандрогенные препараты, ингибиторы 5 альфа редуктазы, например, финастерид, для лечения мужчин, произошло увеличение заболеваемости мелазмой среди последних [102]. Это представляет интерес в связи с тем, что, как известно, финастерид ингибирует синтез прогестерона, не изменяя уровень эстрогена [106, 199]. А значит, это может указывать на то, что увеличение уровня прогестерона не влияет на развитие мелазмы.

Что касается мужчин, в исследовании, проведенном в Индии было выявлено, что у 15 пациентов с мелазмой повышен уровень лютеинизирующего гормона и снижен уровень тестостерона [188]. Во Франции описан случай развития мелазмы у мужчины с гипогонадизмом (у пациента были повышены уровни ЛГ и ФСГ, снижен уровень тестостерона) [188].

Некоторые авторы предполагают наличие связи между мелазмой и *гормонами щитовидной железы*. Так, в одном исследовании было обнаружено, что у пациентов с мелазмой заболевания щитовидной железы встречаются в четыре раза чаще, чем у людей без мелазмы [152]. Схожие данные были получены в аналогичном исследовании [169]. В противовес этому выступают результаты других исследований [204, 177]. Так в одном из них не было выявлено различий в уровнях анти-ТПО, Т3, Т4 и ТТГ у пациентов с мелазмой и у здоровых лиц [177].

Факторами риска мелазмы считается использование *фотосенсибилизирующих средств* [166, 97]. К ним относятся мышьяк, железо, медь, висмут, серебро, золото, противомаларийные, противосудорожные препараты, антибиотики тетрациклинового ряда, амиодорон, препараты сульфонилмочевины, фенитион [159, 178, 52, 44]. Нельзя, однако, не отметить, что в исследовании 76 пациентов с мелазмой не было обнаружено связи между развитием заболевания и использованием какого-либо химического вещества [99, 178].

Отдельного внимания заслуживает такой компонент патогенеза мелазмы, как *локальное усиление ангиогенеза*. В исследовании, проведенном в 2007 году с участием 50 корейских женщин, страдающих мелазмой, было продемонстрировано увеличение количества и размеров сосудов в очагах мелазмы по сравнению с соседними нормально пигментированными участками кожи. А при иммуногистохимическом анализе было обнаружено усиление экспрессии кератиноцитами в очагах мелазмы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Кроме того, наблюдалась связь между числом

сосудов и интенсивностью пигментации в очагах мелазмы. В пользу наличия связи между кровеносными сосудами и пигментацией кожи свидетельствует еще одно важное наблюдение, сделанное исследователями. Они обнаружили, что меланоциты экспрессируют рецепторы VEGF*in vitro* и часть этих рецепторов является функциональными. Таким образом, VEGF может играть определенную роль в поведении меланоцитов в коже [137]. Было также показано, что помимо VEGF, в очагах мелазмы по сравнению с соседней нормально пигментированной кожей повышена экспрессия медиаторов воспаления, таких как эндотелин-1, фактор роста стволовых клеток (stem cell factor), лиганд c-kit, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), что создает предпосылки к дальнейшему локальному увеличению количества клеток воспаления и неоангиогенезу [124, 164].

С другой стороны, воздействие на сосудистый компонент в комплексном лечении мелазмы показало положительный терапевтический эффект. Так, в перспективном контролируемом исследовании на одну часть лица пациентов с мелазмой наносили крем, состоящий из 4% гидрохинона, 0,05% третиноина и 0,01% флуоцинолона ацетонида, а на другую часть лица применяли комбинированную терапию, состоящую из такого же трехкомпонентного крема и воздействия PDL лазера. Результаты терапии показали, что более выраженный эффект наблюдался на той половине лица, где использовалось сочетание трехкомпонентного крема и PDL лазера. Кроме того, в этой группе отмечалось меньшее количество рецидивов [130].

В исследовании Kang HY (Kang HY, 2010), где сравнивались результаты исследования очагов мелазмы двумя способами: гистологически и методом конфокальной микроскопии, были получены следующие результаты. В очагах мелазмы, в частности в дерме, по сравнению с дермой нормально пигментированных соседних участков кожи, было обнаружено значительное увеличение количества сосудов, как при конфокальной микроскопии ($28.5 \pm$

8.4 vs 25.4 ± 8.6, P = 0.038), так и при гистологическом исследовании (11 vs 7, P ≤ 0.05) [128].

Связано с усилением локальной васкуляризации и УФ-излучение. Как уже говорилось выше, УВ-излучение играет ключевую роль в патогенезе мелазмы. УФ-излучение индуцирует синтез активатора плазминогена и увеличивает активность плазмина в кератиноцитах. Плазмин в свою очередь играет важную роль в ангиогенезе, так как преобразует связанные с внеклеточным матриксом изоформы VEGF в свободно диффундирующие изоформы. [171]Интересно отметить, что терапевтический эффект транексамовой кислоты при мелазме объясняется, в том числе, ее ингибирующим воздействием на плазмин, а значит и угнетением образования свободно диффундирующих изоформ VEGF[103].

1.5. Клиника мелазмы

Очаги мелазмы представляют собой пятна различных оттенков коричневого цвета, с неправильными очертаниями и четкими границами. Пятна могут сливаться, образуя сетчатый рисунок. Как правило, пятна располагаются симметрично на открытых воздействию солнца участках тела (чаще лицо и шея, реже руки, грудь) [157, 192, 202, 17, 32, 73].

В соответствии с клиническими проявлениями выделяют следующие типы мелазмы: [175, 85, 160, 180].

1) Центрофациальный – наиболее распространенный вариант. Очаги мелазмы при этом располагаются на лбу, щеках, верхней губе, на носу, на подбородке. Этот тип встречается примерно в 65 % случаев.

2) Малярный – поражаются преимущественно нос и щеки, встречается примерно в 20% случаев.

3) Мандибулярный – встречается в 15% случаев, при этом очаги мелазмы располагаются в области нижней челюсти.

По другой классификации, выделяют: [114]

1) Центрофациальный тип – очаги мелазмы локализуются на переносице, на лбу, на носу, на скулах, верхней губе и на подбородке.

2) Периферический тип, при котором очаги мелазмы расположены в лобно-височных областях и на нижней челюсти.

Однако, часто очаги мелазмы располагаются в областях характерных, как для периферического, так и для центрофациального типа, что соответствует так называемому смешанному типу мелазмы [114]. Так, по результатам исследования, проведенного в 2014 году в Бразилии центрофациальный тип мелазмы встречался в 51,7 % случаев, а в 43,4% случаев наблюдался смешанный тип мелазмы [192].

В аналогичном исследовании, проведенном в Тунисе с участием 188 пациенток, центрофациальный тип мелазмы встречался в 76% случаев, а смешанный в 22% случаев [112].

В то же время, изолированное поражение области нижней челюсти встречается редко и может представлять вариант пойкилодермии Сиватта [155].

Экстрафациальные очаги мелазмы встречаются реже (в 10-14% случаев), чаще располагаются на разгибательной поверхности предплечий, верхней передней поверхности туловища, шее. Очаги мелазмы на верхних конечностях часто встречаются у пожилых женщин в менопаузе. Предполагается, что это может быть связано с заместительной гормональной терапией [114].

Гистологически экстрафациальные очаги мелазмы также схожи с очагами мелазмы на лице [176].

Другая классификация мелазмы основана на глубине залегания меланина [200]. Выделяют эпидермальный, дермальный и смешанный тип мелазмы [78, 180]. Определение этих типов мелазмы важно с точки зрения прогнозирования исхода лечения: чем глубже залегает меланин, тем менее выражен ответ на терапию [182,35].

Считается, что глубину залегания меланина можно оценить при осмотре в лучах лампы Вуда. С точки зрения картины, получаемой при исследовании очагов мелазмы в лучах лампы Вуда, мелазмы делится на четыре следующих типа: [79]

1. Эпидермальный – встречается примерно у 70% пациентов, характеризуется усилением пигментации очагов мелазмы при осмотре в лучах лампы Вуда.
2. Дермальный – частота встречаемости 10-15 % случаев, при осмотре в лучах лампы Вуда пигментация не усиливается.
3. Смешанный – меланин располагается и в дерме, и в эпидермисе, следовательно, местами пигментация усиливается при осмотре в лучах лампы Вуда, а в других местах - нет.
4. Неопределенный – этот тип мелазмы встречается у пациентов с VI фототипом кожи, когда определить глубину залегания меланина с помощью осмотра очагов в лучах лампы Вуда не представляется возможным.

Стоит отметить, что в настоящее время ряд исследователей подвергает критике осмотр в лучах лампы Вуда, как метод диагностики глубины залегания меланина при мелазме в связи с тем, что по данным проведенных ими исследований, наблюдаются расхождения между результатами осмотра в лучах лампы Вуда и других методов определения глубины залегания меланина (например, гистологического исследования) [165, 130].

Таким образом, диагноз мелазмы в типичных случаях устанавливается не представляет трудностей и устанавливается на основании клинической картины и тщательно собранного анамнеза [114, 55].

В качестве дополнительных методов в диагностике мелазмы используются такие методы как дерматоскопия, конфокальная микроскопия, гистологическое исследование.

При дерматоскопии очагов мелазмы интенсивность цвета и регулярность пигментной сети указывают на плотность и расположение

меланина. При залегании меланина в роговом слое – цвет темно-коричневый, при залегании в нижних слоях эпидермиса – цвет светло-коричневый, при расположении в дерме – цвет синий или серый. У большинства пациентов обнаруживается также сосудистый компонент [82].

Конфокальная микроскопия – перспективный неинвазивный метод для оценки ответа на терапию при мелазме *in vivo*. При конфокальной микроскопии гипертрофированные меланоциты отображаются в высоком разрешении, а меланин обнаруживается во всех слоях эпидермиса и дермы, что свидетельствует о некорректности деления мелазмы на эпидермальную и дермальную [128].

Гистологически мелазма характеризуется увеличением количества дендритов и цитоплазматических органелл меланоцитов, что свидетельствует о высокой метаболической активности. Повышено количество меланина во всех слоях эпидермиса, увеличено количество зрелых меланосом. В дерме – умеренная мононуклеарная инфильтрация, тучные клетки, повышенная васкуляризация, эластоз [132, 156]. Для определения тяжести течения заболевания используются мексаметрия и индекс тяжести мелазмы (MASI - Melasma Area and Severity Index).

Мексаметрия – метод количественной оценки пигментации и эритемы кожи, основанный на поглощении света основными хромофорами кожи в красной, зеленой и инфракрасной областях спектра [172].

Индекс MASI был предложен в 1994 Kimbrough-Green и соавт. Степень тяжести определяется путем визуального осмотра лица. При этом оценивается площадь поражения, гиперпигментация и однородность пигментации [142].

1.6. Лечение мелазмы

Фотопротекция необходима не только во время лечения, но и после него, для предотвращения рецидивов мелазмы [36]. Желательно использовать солнцезащитные средства, содержащие физические фильтры – оксид цинка

(ZnO) и диоксид титана (TiO₂) (SPF>30) [187, 154]. Некоторые авторы рекомендуют использовать солнцезащитные средства, которые помимо защиты от лучей UVA и UVB, защищают так же и от воздействия видимого излучения – это средства, содержащие оксид железа [164]. Было проведено исследование, в котором две группы пациентов получали лечение 4% гидрохиноном. При этом одна группа использовала солнцезащитное средство, содержащее оксид железа, а вторая группа использовала солнцезащитное средство, защищающее только от ультрафиолетовых лучей. В результате, в первой группе пациентов наблюдался значительно более выраженный терапевтический эффект [88].

Гидрохинон – органическое ароматическое соединение, используется для лечения меланодермий более 50 лет. Гидрохинон считается золотым стандартом в лечении меланодермии [189, 89, 196]. Обычно применяется в концентрации 2-4% [85, 181].

Являясь структурно схожим с предшественником меланина, гидрохинон ингибирует превращение ДОФА в меланин, путем блокирования действия тирозиназы [163]. Кроме того, гидрохинон ингибирует синтез ДНК и РНК меланоцитов, образование меланосом [175, 104, 89, 181, 109].

Гидрохинон применяется как самостоятельно, так и в составе комбинированных препаратов [126, 6]. Для лечения мелазмы гидрохинон традиционно используется в сочетании с ретиноидами и кортикостероидами – так называемая формула Клингамана: 5% гидрохинон, 0,1% третиноин, 0,1% дексаметазон. Топический глюкокортикостероид в этой формуле не только оказывает противовоспалительное действие, но и ингибирует активность меланоцитов [144]. А ретиноид снижает скорость развития атрофии, индуцированной ГКС и облегчают проникновение гидрохинона в более глубокие слои кожи [89, 181]. За время существования формулы Клингамана появилось множество ее различных модификаций с использованием ингредиентов/ различных концентраций составляющих ее веществ.

Рекомендованная длительность курса лечения гидрохиноном – от 3 месяцев до 1 года. Первые результаты лечения становятся заметными через 5-7 недель от начала лечения [173].

При нанесении на кожу гидрохинон быстро всасывается в кровь. Метаболизируется гидрохинон в печени [109]. Наиболее распространенные побочные эффекты гидрохинона – аллергический контактный дерматит [104,189,89]. При длительном использовании – экзогенный охроноз [175, 85, 104,189,89,181], пигментация склер и ногтей, катаракта, потеря эластичности кожи [181], транзиторная или перманентная депигментация [109, 57]. Однако, побочные эффекты являются дозозависимыми и связанными с длительностью применения гидрохинона. В связи с этим гидрохинон в концентрации более 5% рекомендован только для использования в рефрактерных к терапии случаях [134]. В опытах на животных наблюдался канцерогенный эффект гидрохинона, однако канцерогенность гидрохинона для человека не была доказана [104].

Ретиноиды – производные витамина А используются в терапии меланодермии чаще в составе комбинированной терапии, чем в виде монотерапии, так как при монотерапии видимый эффект развивается спустя длительное время [85, 104]. Механизм действия ретиноидов при меланодермии заключается в усилении десквамации клеток эпидермиса, подавлении транскрипции тирозиназы – ключевого фермента синтеза меланина [146, 86]. Наиболее частыми побочными эффектами ретиноидов являются ретиноевый дерматит [104,189,181], а также развитие парадоксальной гиперпигментации [189, 85]. Третиноин применяется в составе комбинированных препаратов и в качестве химических пилингов. По сравнению с третиноином, адапален вызывает меньше побочных эффектов [189].

Топические глюкокортикостероиды в лечении мелазмы используются в составе формулы Клингмана, о которой говорилось выше. В различных вариациях формулы используются дексаметазон [144], 1% гидрокортизон

[131], мометазон [110], фторированные ГКС [91, 195]. Исследования показали, что фторированные ГКС оказались более эффективны и безопасны по сравнению с нефторированными, например, 0,01% флуоцинолон ацетонид и флутиказон [187].

Точный механизм действия ГКС при мелазме до конца не понятен. ГКС ингибируют синтез простагландинов и цитокинов кератиноцитами, а также оказывают антиметаболический эффект на меланоциты [189].

Наиболее важные дерматологические побочные эффекты ГКС – атрофия кожи, периоральный дерматит, розацеа, телеангиэктазии [89, 189].

N-ацетил-4-*S*-цистеаминилфенол – фенольное соединение, эффективное при лечении мелазмы. По сравнению с гидрохиноном *N*-ацетил-4-*S*-цистеаминилфенол более стабилен и реже вызывает раздражение. Механизм действия – ингибирование фермента тирозиназы [181].

Койевая кислота продукт жизнедеятельности грибов рода *Aspergillus penicillium* ингибирует тирозиназу, препятствует таутомеризации дофахрома в DHICA, а кроме того койевая кислота является мощным антиоксидантом [175, 181]. Применяется, в основном, в концентрации 1-4% в составе комбинированной терапии [149, 37]. Наиболее распространенные побочные эффекты – сенсibilизация и раздражение кожи [96,89].

Азелаиновая кислота – двухосновная предельная карбоновая кислота, синтезируемая грибами *Malassezia spp.* Терапевтический эффект азелаиновой кислоты основан на ингибировании тирозиназы, а также снижении пролиферации меланоцитов [109, 4,70, 9]. Было продемонстрировано, что 20% азелаиновая кислота более эффективна, чем 2% гидрохинон при лечении мелазмы [126]. Другие исследования демонстрировали сопоставимую эффективность гидрохинона и азелаиновой кислоты [158, 81]. Что говорит о том, что азелаиновую кислоту можно использовать при непереносимости гидрохинона. Основные побочные эффекты азелаиновой кислоты: раздражение и покраснение кожи, зуд [89].

Арбутин и меквинол – производные гидрохинона, ингибируют фермент тирозиназу и подавляют образование предшественников меланина. В некоторых исследованиях сообщается о сопоставимой эффективности этих препаратов и гидрохинона. При этом арбутин и меквинол по сообщениям авторов исследований, имели меньшее количество побочных эффектов [183, 135,100].

Транексамовая кислота – синтетический аналог лизина, обладающий антифибринолитическими свойствами, традиционно применялся как гемостатическое средство. Первое сообщение о применении транексамовой кислоты при лечении меланодермии датируется 1970 годом [161]. С тех пор транексамовая кислоты применяется при лечении меланодермии наружно, внутрь и внутрикожно. Обычно транексамовая кислота используется в низкой дозировке – 250 мг дважды в день. Такая доза – составляет одну шестую часть от дозы, которая традиционно используется при применении транексамовой кислоты в качестве гемостатического средства [98]. Так, в исследовании Wu соавт. 74 пациента принимали транексамовую кислоту в дозе 250 мг два раза в день в течение 6 месяцев. У 10,8 % пациентов результаты были оценены как превосходные, у 54% - хорошие, у 31,1% - умеренно выраженные и у 4,1% - незначительные. Рецидив констатирован у 9,5% пациентов [203].

Zhu и соавт. показали, что для достижения лучшего эффекта целесообразно увеличивать продолжительность курса лечения, но не дозу. Как правило видимый эффект развивается на 4-й неделе применения транексамовой кислоты [206].

Интрадермальное применение транексамовой кислоты в дозе 4 мг/мл исследовалось Ли и соавт. При использовании транексамовой кислоты 1 раз в неделю в течение 12 недель у 100 корейских женщин отмечалось значительное снижение индекса MASI при минимальных побочных эффектах [147].

Выраженный терапевтический эффект наблюдался и при использовании 5% геля, содержащего транексамовую кислоту в течение 12 недель. Зафиксированным побочным эффектом при этом стала эритема [127].

Механизм действия транексамовой кислоты основывается на снижении активности плазмина в кератиноцитах, индуцированной УФ-излучением. Это приводит к уменьшению уровня свободной арахидононой кислоты, ингибирует синтез простагландинов, снижает активность тирозиназы. [197]

Побочные эффекты транексамовой кислоты при приеме внутрь – диарея, ортостатические реакции, анафилактический шок, кожные аллергические реакции, нарушение цветового зрения. При наружном применении – раздражение кожи [197].

Ниацинамид – витамин В3 препятствует передаче меланина в меланосомах через дендриты меланоцитов в кератиноциты, таким образом оказывая терапевтический эффект при лечении мелазмы.[109,181] Назначение в сочетании в солнцезащитными средствами оказывает более выраженный эффект[113].

Руцинол - значительно уменьшает продукцию меланина за счет подавления фермента тирозиназы и снижения активности энзимов TRP1. Это первое вещество, действующее одновременно на две ключевые энзиматические системы меланогенеза, что обеспечивает выраженный клинический эффект [136, 49,46,47, 22].

Аскорбиновая кислота известна своими антиоксидантными свойствами. Так же как и койевая кислота угнетает синтез свободной тирозиназы, оказывая ингибирующее действие за счет хелатирования меди в ее активном центре [96,45]. Применяется в концентрации 5% или 10% в качестве моно- или комбинированной терапии. Монотерапия 5% аскорбиновой кислотой имеет меньшее количество побочных эффектов, чем 4% гидрохинон, однако аскорбиновая кислота требует длительного времени до появления видимого клинического эффекта [101].

Альфа токоферол или витамин Е обладает фотозащитными свойствами, препятствует перекисному окислению липидов мембран меланоцитов, ингибирует тирозиназу [181]. Совместное наружное применение витамина Е и витамина С более эффективно, чем изолированное использование витамина Е. К такому выводу пришли Наукава и соавт. В результате проведенного исследования [117]. При этом побочные эффекты наружного применения альфатокоферола – аллергические реакции раздражение кожи встречаются достаточно редко [181].

Цинк оказывает антиоксидатное и противовоспалительное действие. Sharquie и соавт. Сообщили об эффективности крема, содержащего сульфат цинка при лечении мелазмы [183]. Кроме того, назначение цинка внутрь также оказывает терапевтический эффект при этом заболевании [186].

N-ацетилглюкозамин - аминомоносахарид, который ингибирует конвертацию предшественника тирозиназы в активную форму, ингибирует продукцию меланина и транспорт меланосом. Эффективность 2% *N*-ацетилглюкозамин доказана в исследованиях. Однако было показано, что *N*-ацетилглюкозамин воздействует только на гиперпигментацию, обусловленную воздействием УФ-излучения, при этом не оказывая воздействия на вторичную поствоспалительную гиперпигментацию [141,83].

Химический пилинг – контролируемый химический ожог действует путем удаления избытка меланина. Существуют поверхностные, срединные и глубокие пилинги [24, 62]. Чаще пилинги применяются при лечении эпидермальной и смешанной мелазмы, т.к. применение пилингов при лечении дермального варианта сопровождаются повышенным риском развития таких осложнений как гипертрофические рубцы и стойкая депигментация [180,50]. Как известно мелазма чаще развивается у пациентов с темной кожей, поэтому, учитывая повышенную чувствительность меланоцитов в такой коже, при лечении мелазмы следует ограничиться поверхностными и срединными пилингами. Как правило, назначается курс, состоящий из нескольких пилингов. Так, следующие пилинги назначаются

курсом из 4-6 процедур: гликолевый (50-70% раз в 2-3 недели), поверхностный пилинг Джесснера (раз в 2-3 недели), салициловый пилинг (20-30% раз в 2-3 недели), пируватный пилинг (50%). Другие пилинги назначаются однократно, например, пилинг 25-35% трихлоруксусной кислотой. При лечении мелазмы пилинги назначаются как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения для достижения синергического эффекта [183, 38,51, 72].

Исследования показали, что использование наружных препаратов в качестве подготовки к пилингу, способствуют достижению лучших результатов лечения. Обычно назначают третиноин крем, гидрохинон крем и гликолевую кислоту в низких концентрациях. Эти препараты способствуют более равномерному проникновению компонентов пилинга, ускоряют последующую реэпителизацию, дополнительно способствуют осветлению кожи за счет дисперсии гранул меланина. Так Garg и соавт. показали, что использование гидрохинона в сочетании с последующим гликолиевым пилингом способствовало лучшему клиническому эффекту и снижению риска гиперпигментации по сравнению с сочетанием третиноин + гликолиевый пилинг [107]. Для достижения лучших результатов депигментирующие средства лучше назначать за две недели до начала курса пилингов [107, 180]. После курса пилингов также рекомендуется поддерживающая терапия 2% гидрохиноном [95].

Побочные эффекты пилингов – гипо- и гиперпигментация, образование рубцов, присоединение вторичной инфекции, аллергические реакции, стойкая эритема [183, 60,64, 8, 14].

Лазер- и фототерапия. Теоретическим обоснованием этого метода лечения мелазмы является, предложенная в 1981 г. Anderson и Parrish теория селективного фототермолиза – теория о возможности избирательного воздействия лазерного света на хромофоры кожи [77, 78].

Основные положения этой теории:

1) Тканевые хромофоры, такие как меланин и гемоглобин, поглощают свет тем интенсивнее, чем короче длина волны излучения.

2) Эффективность поглощения лазерного излучения в глубоких слоях кожи растет с увеличением длины волны; иными словами, чем больше длина волны, тем глубже проникает излучение.

3) Чем меньше размеры мишени, тем короче должен быть импульс излучения.

4) При слишком коротком импульсе раньше разогрева мишени произойдет ее разрушение из-за ударных волн, обусловленных генерацией плазмы и оптическим пробоем.

Идеальным селективным воздействием можно считать такое воздействие, при котором лучи лазера поглощаются только структурами мишени, а за ее пределами поглощение отсутствует. «Оптическое окно» меланина находится в пределах от 500 до 1100 нм, любое лазерное излучение в данном диапазоне будет поглощаться меланином [68].

При лечении мелазмы используются следующие виды лазеров: [205, 87, 33, 12, 11].

- Erbium YAG
- Q-switched
- Pulsed CO₂
- Q-switched Alexandrite
- Fractional photothermolysis
- Intense pulsed light (IPL)
- Pulse dye laser (PDL)

Эффект лазеротерапии при лечении мелазмы был доказан гистологически: уменьшение числа меланоцитов и элиминация меланина в кератиноцитах [183].

Ряд исследований сообщают об успешном применении лазеров в лечении мелазмы [69, 67, 63, 54, 1, 13].

Несмотря на это, лазеры не являются терапией первой линии при лечении мелазмы, а рекомендованы к использованию в рефрактерных к другим методам лечения случаях, из-за дороговизны метода и возможности гиперпигментации в качестве побочного эффекта [205, 129, 28, 20, 10].

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг, обследование и лечения пациентов проводился на базе кафедры кожных и венерических болезней ИМСТ ФГБОУ ВО «МГУПП» и на приеме в медицинских клиниках ООО «Астери» в период с 2014 по 2016. За данный промежуток времени было обследовано 213 женщин, предъявлявших жалобы на пигментирование кожи лица. В исследование были включены только те пациентки, которые соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения больных в исследование.

2.1. Критерии включения, невключения и исключения больных

Критерии включения:

- Возраст от 18 до 60 лет;
- Европеоидная раса;
- Постоянное проживание в средней полосе Российской Федерации
- Добровольное согласие на участие в исследовании;
- Способность, по мнению исследователя, выполнять условия протокола;
- Верифицированный диагноз – мелазма кожи лица с длительностью заболевания не менее 2-х лет.

Критерии невключения:

- Несоответствие критериям включения;
- Беременность, кормление грудью в течение предшествующих 12 месяцев;

- Наличие у исследуемой соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний;
- Женщины с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе;
- Алкоголизм, наркомания;
- Больные мелазмой, которым была проведена фототерапия, лазерная терапия, а также использование препаратов обладающих депигментирующим действием в течение предшествующих 4-х недель перед визитом скрининга;
- Проведение процедуры химического пилинга в течение предшествующих 6 месяцев перед визитом скрининга и во время всего периода наблюдения;
- Гормональная терапия, в том числе прием гормональных контрацептивов, в течение 12-ти месяцев перед визитом скрининга и в течение всего периода наблюдения;
- Наличие гиперчувствительности к любым компонентам препаратов, которые будут назначены в ходе проведенного исследования.

Критерии исключения:

- Обнаружение непереносимости препаратов в ходе проводимого лечения и формирование нежелательных явлений;
- Лица, у которых в процессе исследования будут выявлены соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии;
- Нежелание больного продолжать участвовать в исследовании.

2.2. Общая характеристика больных

В результате скринингового отбора в исследование было включено 97 женщин европеоидной расы, которые постоянно проживали в средней полосе

Российской Федерации (преимущественно Московский регион) с диагнозом мелазма в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст $39,54 \pm 5,67$ лет) (таб. №1).

Таблица №1. Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	31-35	36-40	41-45	46-50	50-57
Кол-во больных (абс/отн)	27/27,84%	42/43,30%	16/16,49%	9/9,28%	3/3,09%

Из таблицы следует, что при разделении пациенток по 5-летним периодам возраста, большинство из них находилось в возрасте от 31 до 40 лет.

Все женщины на визите скрининга были проанализированы в отношении семейного положения и трудовой активности (таб.№2, №3).

Таблица №2. Распределение женщин по семейному положению

Семейное положение	Количество больных (абс/отн)
В браке	41/42,27%
Не замужем	9/9,28%
Вдова	13/13,40%
Разведена	34/35,05%

Таблица №3. Распределение женщин по профессиональной деятельности

Профессиональная деятельность	Количество больных (абс/отн)
Руководящие сотрудники	15/15,46%
Служащие	21/21,65%
Рабочие	11/11,34%
Собственный бизнес	23/23,71%
Домохозяйки	27/27,84%

Анализ таблиц позволяет заключить, что большинство женщин, вошедших в исследование, либо состояли в браке, либо были разведены, при отсутствии зарегистрированной достоверной разницы количества пациенток в зависимости от трудового статуса.

Группу контроля составили 25 женщин соответствующего возраста без клинических признаков мелазмы.

2.3. Методы обследования пациенток

2.3.1. Клинические методы исследования

Диагноз «мелазма» устанавливался на основании жалоб больных женщин, анамнеза заболевания и дерматологического статуса. Основными диагностическими критериями мелазмы являлось: приобретённая пигментация на открытых участках тела, индуцированная инсоляцией.

Производился учёт возраста пациенток их социальный, профессиональный и семейный статусы, наличие наследственности по меланодермиям, длительность течения заболевания, особенности выраженности пигментации в течение года, предшествующая терапия и её эффективность, анализ возможных триггеров и сопутствующей патологии.

Для объективизации данных в рамках исследования производилась оценка фототипа кожи по классификации Томаса Б. Фитцпатрика, который её разработал в 1975г.

Таблица №4. Классификация фототипов кожи

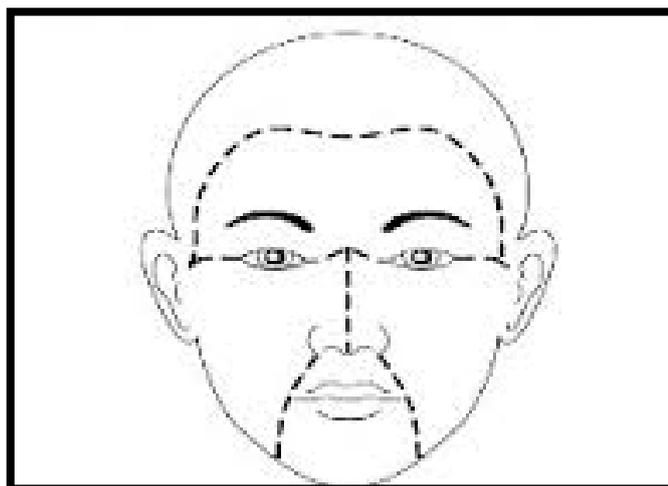
Тип	Цвет	Реакция на солнечное излучение
I	Белый	Всегда возникает солнечный ожог, кожа не загорает
II	Белый	Обычно возникает солнечный ожог, кожа загорает с трудом
III	Белый	Иногда появляется легкий ожог, средний загар
IV	Светло-коричневый	Солнечный ожог появляется редко, кожа легко загорает
V	Темно-коричневый	Солнечный ожог появляется очень редко, кожа очень легко загорает
VI	Чёрный	Солнечных ожогов не бывает, кожа очень легко загорает

На всех этапах исследования и наблюдения за пациентами производилась оценка выраженности пигментации у пациенток с мелазмой при помощи MASI (Melasma Area and Severity Index), позволяющая определить количественный индекс тяжести меланодермии. Несмотря на то, что оценка индекса MASI является субъективной мерой, недавнее исследование показало надежность, стабильность и последовательность данного метода.

Индекс MASI рассчитывается по следующей формуле:

$$0.3A(f) [D(f) + H(f)] + 0.3 A(rm) [D(rm) + H(rm)] + 0.3 A(lm) [D(lm) + H(lm)] + 0.1 A(c) [D(c) + H(c)].$$

- **(A) площадь поражения:** включает анализ 4-х зон - (f) 30% - лоб; (rm) 30% - правя щека, (lm) 30% - левая щека, (c) 10% - подбородок.



- Поражение каждой области оценивается по шкале от 0 до 6 баллов.
 - 0 = нет поражения
 - 1 = <10% поражения
 - 2 = 10% to 29% поражения
 - 3 = 30% to 49% поражения
 - 4 = 50% to 69% поражения
 - 5 = 70% to 89% поражения
 - 6 = 90% to 100% поражения

- **(D) выраженность пигментации** оценивается по шкале от 0 до 4 баллов.
 - 0 = отсутствие пигментации
 - 1 = лёгкая пигментация
 - 2 = средняя пигментация
 - 3 = выраженная пигментация
 - 4 = максимальная пигментация

- **(H) гомогенность:** оценивается по шкале 0 до 4 баллов.
 - 0 = отсутствие
 - 1 = лёгкая гомогенность
 - 2 = средняя гомогенность

- 3 = выраженная гомогенность
- 4 = максимальная гомогенность

Также тяжесть течения мелазмы оценивался при помощи MSS (Melasma severity scale) (Таб. № 5, рис 1).

Таблица № 5. Шкала тяжести мелазмы (MSS)

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



Рисунок 1. Шкала тяжести мелазмы (MSS)

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась на основании динамики индекса MASI по следующим критериям: выраженное улучшение – снижение индекса MASI более, чем на 75%, хорошее улучшение – снижение MASI от 50% до 75%, средняя эффективность – снижение MASI от 25% до 50% , отсутствие эффекта – снижение MASI менее, чем на 25%.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Определение типа мелазмы проводилось при помощи осмотра кожи лица под лучами Вуда. **Лампа Вуда** представляет собой люминесцентный диагностический светильник, принцип действия которого основан на излучении света в узком длинноволновом спектре ультрафиолетового диапазона и почти не дающий видимого света. Часто ее называют лампой черного света. Рабочая длина волны лампы Вуда 365 нм.

Осмотр пациенток проводился в полной темноте после предварительного очищения кожи на расстоянии 15-20 см в течение не более 2-х минут с использованием излучателя ОЛДД-01.

На основании получаемого результата различали три гистологических типа мелазмы:

1. Эпидермальный тип, при котором очаги поражения под люминесцентным светом становятся ярче и приобретают выраженную контрастность.
2. Дермальный тип, характеризуется отсутствием контрастирования пигментных очагов на фоне здоровых участков кожи.
3. Смешанный тип, при котором одни пораженные участки пятна не контрастируются, другие, наоборот, приобретают яркость и контраст, что свидетельствует о том, что избыточный пигмент расположен как эпидермально, так и глубоко в дерме.

Определение биофизических характеристик кожи больных мелазмой

Исследование функции эпидермального барьера проводилось при помощи аппарата прибора Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE+KHAZAKA electronic GmbH с комплектом измерительных датчиков.

Себометрия

Исследование продукции кожного сала на коже лица (щеки) у больных мелазмой проводилось фотометрическим методом измерения прозрачности жирных пятен, которые остаются на специальной абсорбирующей ленте после ее контакта с поверхностью образца. Степень прозрачности оценивалась фотометрической оптической системой, встроенной в устройство для измерения.

Поверхностный жир впитывался пленкой, которая при этом меняла свою прозрачность. После обратного отсчет прибор оповещал об окончании сигналом.

Интерпретация результатов: недостаток кожного сала $<70 \text{ нг/см}^2$, норма – $70-180 \text{ нг/см}^2$, избыток - $>180 \text{ нг/см}^2$

Корнеометрия

Измерение увлажнённости кожи основано на измерении электрической ёмкости диэлектрической среды. Измерительный датчик помещался строго перпендикулярно на кожу с лёгким нажатием. При контакте с кожей измерения начинались автоматически, сигнал оповещал о том, что измерение закончено. Измерения проводились на коже щёк, а результат измерений отображался на экране монитора компьютера.

Интерпретация результатов: очень сухая кожа $< 30 \text{ у.е.}$, сухая – $30-60 \text{ у.е.}$, увлажнённая - $>60 \text{ у.е.}$

pH-метрия

pH-фактор является отрицательным десятичным логарифмом молярной концентрации ионов H^+ : $\text{pH} = -\lg [\text{H}^+]$. Его значение определяется уровнем водородных ионов (H^+ , протоны) и гидроксид-ионов (OH^-) при диссоциации воды: $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$

Измерение уровня pH-фактора проводилось стеклянным электродом. Стеклянный электрод заполнен внутренним буфером ($\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ или

Ag/AgCl). Датчик промывался в дистиллированной водой. Электрод датчика строго перпендикулярно устанавливался на поверхности кожи с лёгким нажатием, и после нажатия кнопки начиналось измерение. Измерения проводились также на коже щёк и заканчивались с возникновением звукового сигнала.

Интерпретация результатов: кислая среда - $\leq 4,3$ ед., норма 4,4-5,5 ед., щелочная $\geq 5,6$.

Мексаметрия

Мексаметрия проводилась для определения уровня пигментации (меланина) и эритермы (гемоглобина) фотометрическим методом. Измерения основаны на двухволновом принципе поглощения (одна длина волны соответствует максимуму поглощения, другая - опорная, используется, чтобы избежать влияния других пигментов). В датчик встроен источник света трех длин волн: зеленая $X = (568 \pm 3)$ нм, красная $X = (660 \pm 3)$ нм, инфракрасная $A = (870 \pm 10)$ нм, выбранных в соответствии со спектрами поглощения разных видов пигмента. Свет от источника попадает на кожу, часть поглощается пигментами, а отраженный свет измеряется приемником.

Чем больше хроматофора содержится в коже, тем большее количество света будет поглощено и, соответственно, тем меньше света отразится от кожи и вернется обратно в измерительную систему датчика. Источник и приемник излучения расположены таким образом, чтобы измерять только диффузный рассеянный свет. Поскольку количество излучаемого света известно, то можно вычислить количество поглощенного кожей света, пропорционального количеству гемоглобина и меланина.

Процесс измерения запускался автоматически, как только датчик с небольшим нажатием размещался на поверхности кожи. Метод измерения относится к наиболее точным, так как вариабельность показателей измерения составляет от 0 до 1000 (как при выявлении индекса пигментации, так и

эритемы), то есть малейшие изменения данных измерений будут зафиксированы.

2.3.3. Лабораторные методы исследования

Исследование гормонального статуса

Не зависимо от состояния репродуктивной системы обследуемых женщин все пациентки проходили обследование с целью выявления отклонений в гормональном статусе. Анализировали содержание половых гормонов в сыворотке крови: белковых (ФСГ, ЛГ) и стероидных (эстрадиол, тестостерон, прогестерон и кортизол) иммуноферментным методом. Также оценивалась функция щитовидной железы с анализом концентрации ТТГ, Т3, Т4 и антител АТ-ТТГ, АТ-ТПО при помощи иммуноферментного анализа.

Забор крови производился либо в первую фазу менструального цикла (на 5-8 день у женщин с сохранённой менструальной функцией) либо в любой день при менопаузе, а исследование гормонов в независимой лаборатории.

Исследование маркеров ангиогенеза

Ангиогенез является одним из компонентов воспалительного процесса. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия.

Концентрацию свободного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли в сыворотке крови исходно до проведения терапии и после окончания лечения.

Забор образцов сыворотки крови больных мелазмой из кубитальной вены проводили натощак в период с 8.00 до 9.00 час. Сыворотку крови центрифугировали в течение 10 мин при 2500xg, разливали по аликвотам и хранили в течение не более 3-х недель при температуре -40°С до проведения исследования.

Концентрацию VEGF определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом «сэндвичевого» типа с использованием стандартного набора реактивов «Quantikine human VEGF» («R&D Systems Inc.», США). Принцип метода основан на связывании свободного VEGF, находящегося в сыворотке крови, с моноклональными антителами мышей, покрывающими стенки пробирок и биотинилированными поликлональными кроличьими антителами к человеческому VEGF, в свою очередь связывающимися со стрептавидином, конъюгированным со щелочной фосфатазой. Результаты оценивали по интенсивности окраски при помощи компьютерной программы, предназначенной для анализа результатов иммуноферментного анализа. Повышение процессов ангиогенеза регистрировалось при значении VEGF более 300 пг/мл.

Оксид азота (NO) участвует в регуляции биохимических и физиологических процессов, в том числе включающих регуляцию сосудистого тонуса, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, формирование иммунного ответа и нейротрансмиссию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток. Повышение синтеза NO (II) может быть одним из звеньев адаптации в патогенезе воспалительных процессов, а также при выраженной его экспрессии выступать в качестве повреждающего фактора для человеческого организма, поддерживающим воспаление и процессы дегенерации тканей.

У всех больных определялся уровень концентрации метаболитов оксида азота по методу Метельской В.А. (2005 г.). Пациенты за 24 часа до забора сыворотки крови из кубитальной вены придерживались диеты, с исключением сырых овощей, копченостей, любых консервированных продуктов алкоголя и кофеинсодержащих напитков.

Уровень NO в сыворотке крови определяли по методу Скрининга. После депротеинизации сыворотки крови с помощью этилового спирта и центрифугирования, уровень суммарной концентрации нитратов и нитритов определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции

диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Восстановителем служил ванадия хлорид (Германия). Нормальными показателями считались 40,8-45,6 ммоль/л (Метельская В.А., Туманова Н.Г., 2005).

2.3.4. Статистическая обработка результатов исследования

Регистрация полученных в исследовании данных клинического, лабораторного и инструментального обследования больных производилась в амбулаторных картах и индивидуальных регистрационных картах после чего составлялись обобщённые компьютерные таблицы в целях быстрого и простого занесения зарегистрированных результатов в программу для статистической обработки результатов. В данном исследовании использовались методы вариационной статистики. Для сравнения числовых данных использовался метод дисперсионного анализа ANOVA и t-критерий Стьюдента для 2-х независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп). Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$ (95% уровень значимости) и $p \leq 0,01$ (99% уровень значимости).

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных

3.1.1. Жалобы больных

Все пациентки (n=97), вошедшие в исследование, предъявляли жалобы на появление очагов пигментации на коже лица. Анализ появления первых жалоб, отражающих возникновение мелазмы, позволил определить возрастные параметры преимущественного начала заболевания, а также его среднюю продолжительность у пациенток, которые приняли участие в исследовании (табл. №6).

Таблица №6. Распределение больных по возрасту появления первых клинических признаков мелазмы

Возраст (лет)	≤25	26-30	31-35	36-40	41-45	≥ 46
Кол-во больных (абс/отн)	11/11,34%	13/13,40%	15/15,46%	24/24,74%	27/27,84%	7/7,22%

Как видно из таблицы наиболее часто дебют появления дисхромии кожи лица пациентки, вошедшие в исследование, отмечали в возрасте от 36 до 45 лет (51/52,58%). Реже всего мелазма начиналась в возрасте старше 46 лет и равнозначно часто в периоды жизни от 18 до 35 лет.

Изучение продолжительности заболевания позволило установить, что в среднем она составила $7,05 \pm 2,14$ лет (рис.2).

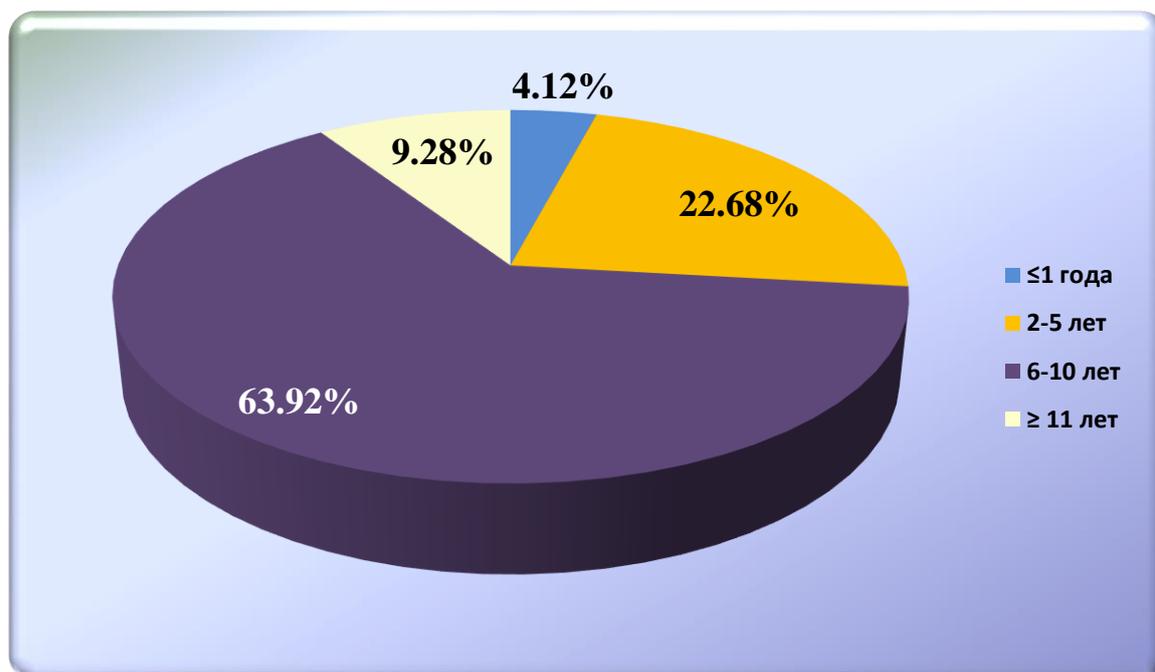


Рисунок 2. Распределение больных мелазмой по продолжительности заболевания

Данные рисунка свидетельствуют о том, что в исследование вошли пациентки с преимущественной продолжительностью заболевания в течение 6-10 лет, что было обусловлено наличием рецидивирующего течения, и усугубления выраженности пигментации с течением времени. Наиболее часто больные при опросе высказывали свои предположения о временном характере возникших косметических недостатков при появлении первых клинических проявлений мелазмы, однако, наличие рецидивов, а главное, формирование стойких изменений пигментации кожи лица, побуждало пациенток обращаться за информацией к ресурсам интернета и к врачам специалистам.

3.1.2. Данные анамнеза жизни и заболевания

При сборе данных анамнеза заболевания была проанализирована зависимость появления первых клинических симптомов мелазмы от беременности. Из 97 женщин, вошедших в исследование, детей имели 73/75,26% пациентки, а беременности в анамнезе были зарегистрированы у

81/83,51% женщин. Несмотря на то, что в литературных источниках упоминается, что в большинстве случаев мелазма провоцируется беременностью, у пациенток, вошедших в данное исследование, была зафиксирована данная связь только в 31,96% случаев (31 женщина). У остальных больных (66/68,04%) появление первых явлений дисхромии не ассоциировалось с беременностью и родами.

Выявление связи появления, как первых симптомов, так и рецидивов мелазмы с воздействием солнечных лучей позволил её констатировать у 89/91,75%. Остальные пациентки данную взаимосвязь либо отрицали, либо не могли чётко её определить. При более детальном опросе о продолжительности пребывания пациенток под воздействием прямых солнечных лучей было выявлено, что места с повышенной инсоляцией вошедшие в исследование женщины посещали в различной степени и продолжительности (рис. 3).

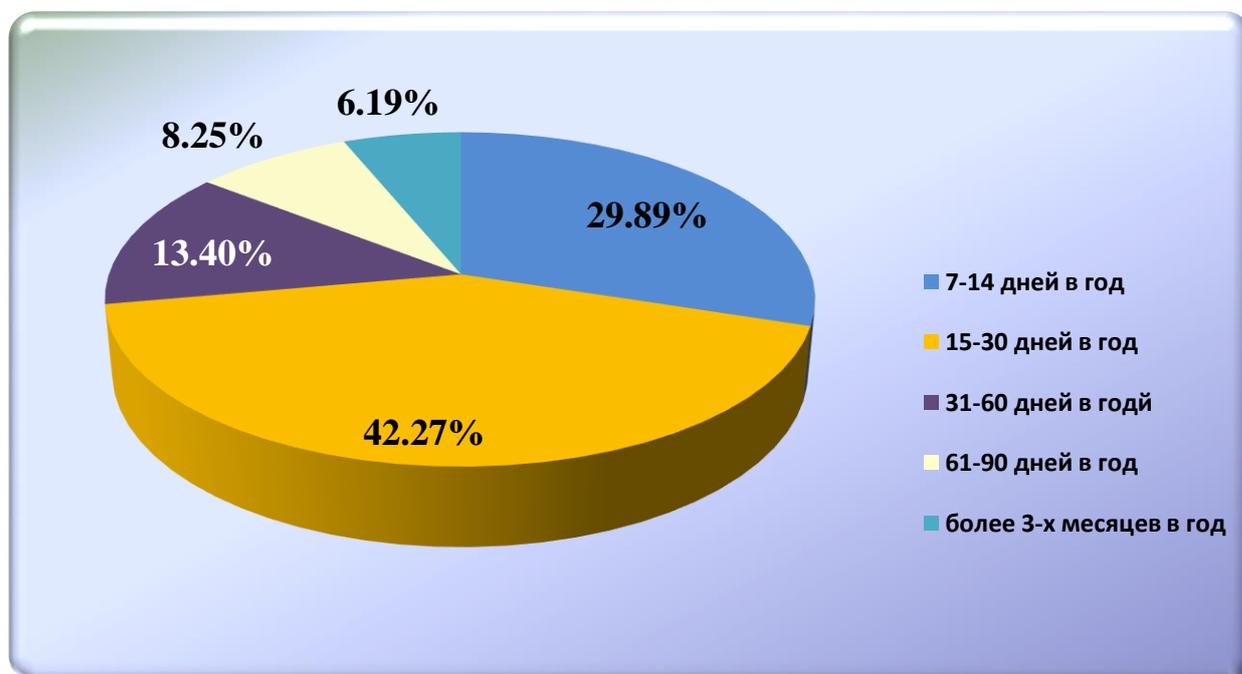


Рисунок 3. Распределение больных по количеству дней пребывания в местах с повышенной инсоляцией

Непосредственное нахождение больных мелазмой в странах с повышенной инсоляцией с посещением пляжей было различным. В большинстве случаев (70/72,16%) продолжительность инсоляции в среднем не превышала более 30 дней в год и только 6/6,19% женщин находились под воздействием прямых солнечных лучей более чем три месяца в год. Таким образом, не было установлено зависимости возникновения мелазмы от продолжительности контакта с солнечным излучением.

Помимо того проводилась регистрация посещения солярия женщинами с мелазмой. Было установлено, что только 21/21,65% пациенток практиковали посещение косметологических кабинетов с целью достижения искусственного загара, при этом никто из женщин не превышал как экспозиционные нормы, рекомендованные международным сообществом в зависимости от типа кожи, так и количество разрешённых сеансов.

Важно отметить, что 100% больных применяли фотопротекторы при пребывании на открытом солнце, однако в большинстве случаев (79/81,44%) фактор защиты не превышал 20.

Важным аспектом в характеристики больных мелазмой является наследственность по меланодермиям. Более половины женщин (56/57,73%) отметили позитивную семейную историю по наличию дисхромий кожи лица по женской линии.

В связи с тем, что в литературе указывается ряд соматических состояний, обуславливающих возникновение мелазмы, был проведён анализ сопутствующей патологии у пациенток, вошедших в исследование в сравнении с женщинами, у которых отсутствовали клинические признаки заболевания как на момент осмотра, так и в анамнезе (табл. №7).

Таблица №7. Сопутствующая соматическая патология у больных мелазмой

Патологическое состояние		Больные (n=97)	Группа контроля (n=25)
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия	44/45,36%	9/36,00%
	ИБС	0	1/4,00%
Бронхолёгочная система	Хронический бронхит	11/11,34%*	1/4,00%
Пищеварительная система	Хронический гастродуоденит	37/38,14%	9/36,00%
	Хронический холецистит	22/22,68%	7/28,00%
	Хронический панкреатит	9/9,28%	2/8,00%
Костно-мышечная система	Ревматоидный артрит	2/2,06%	0
Эндокринная система	Хронический тиреоидит	16/16,49%	3/12,00%
	Сахарный диабет	6/6,19%	1/4,00%
ЛОР-органы	Хронический риносинусит	19/19,59%*	2/8,00%
	Вазомоторный ринит	19/19,59%*	1/4,00%
	Аллергический ринит	6/6,19%*	4/16,00%
	Хронический тонзилит	28/28,87%	4/16,00%
Мочеполовая система	ВЗОМТ	19/19,59%*	2/8,00%
	Аденомиоз	3/3,09%	0
Отсутствие заболеваний	-	15/15,46%	4/16,00%

Примечание * - различия достоверны по отношению к группе контроля при значениях $p \leq 0,05$

Сравнительный анализ сопутствующей патологии позволил выявить, что у женщин с мелазмой достоверно чаще регистрируется хронический бронхит, хронический риносинусит, вазомоторный ринит и воспалительные заболевания органов малого таза.

Учитывая данные, что прием гормональных контрацептивов является одним из распространённых триггеров гипермеланоза кожи лица и возможной фотосенсибилизации все пациентки были подвергнуты опросу на предмет использования данных препаратов, с учётом того, что в исследование не были включены женщины, которые применяли любые гормональные препараты в течение 12 месяцев, предшествующих визиту

скрининга больных. Опрос позволил констатировать, что в основной группе приём гормональных контрацептивов практиковали 32 женщины (32,99%) из них оральные контрацептивы применяли 28/28,87% больных, а гормональные внутриматочные спирали – 4/4,12%. При этом чёткую взаимосвязь с использованием гормонов отметили 21/21,65% пациенток. В группе сравнения использование гормональных контрацептивов было установлено у 6/24,00% женщин.

На последнем этапе регистрации данных анамнеза заболевания производилась оценка методов предшествующей терапии и их эффективности. Из 97 женщин, вошедших в исследование, лечение по поводу мелазмы у дерматовенеролога проходили только 18/18,56%. Наиболее часто больные обращались в косметологические клиники и салоны (58/59,79%), а 21/21,65% - никогда ранее не обращались за квалифицированной помощью и не проводили коррекцию гиперпигментации в домашних условиях. При опросе 76 женщин, ранее получавших лечение по поводу мелазмы, было установлено, что наиболее часто применялись косметические или лечебные крема на основе арбутина (47/61,84%) и азелаиновой кислоты (24/31,58%). Койевая кислота местно и интрадермально применялась у 18/23,68%. Помимо наружной терапии курсы пилингов проходили 36/47,37% женщин из них у 15/41,67% использовался гликолевый пилинг, у 12/33,33% - пилинг Джесснера, у остальных (9/25,00%) – с трихлоруксусной кислотой. Лазерные технологии в предшествующем лечении пациенток были применены у 17/22,38% женщин, при подробном опросе которых было установлено, что были использованы абляционные методы лазерного воздействия на кожу.

Анализ эффективности предшествующей терапии показал, что ни у одной из женщин, ранее получавших терапевтическую и косметологическую помощь, направленную на устранение пигментации кожи лица (76 человек) не было зарегистрировано выраженной эффективности, что выражалось в длительном периоде до наступления первых клинических результатов лечения (не менее 3-х месяцев), а также быстрым наступлением рецидива.

Кроме того, 27/35,53% пациенток отметили увеличение выраженности мелазмы при последующем рецидиве. Из них 15 женщинам проводились курсы лазерной терапии, а остальным – комплексная терапия с использованием местных отбеливающих средств и пилингов.

3.1.3. Клинические проявления мелазмы

На начальных этапах клинического обследования проводилась оценка фототипа кожи пациенток по классификации Фитцпатрика (рис. 4).

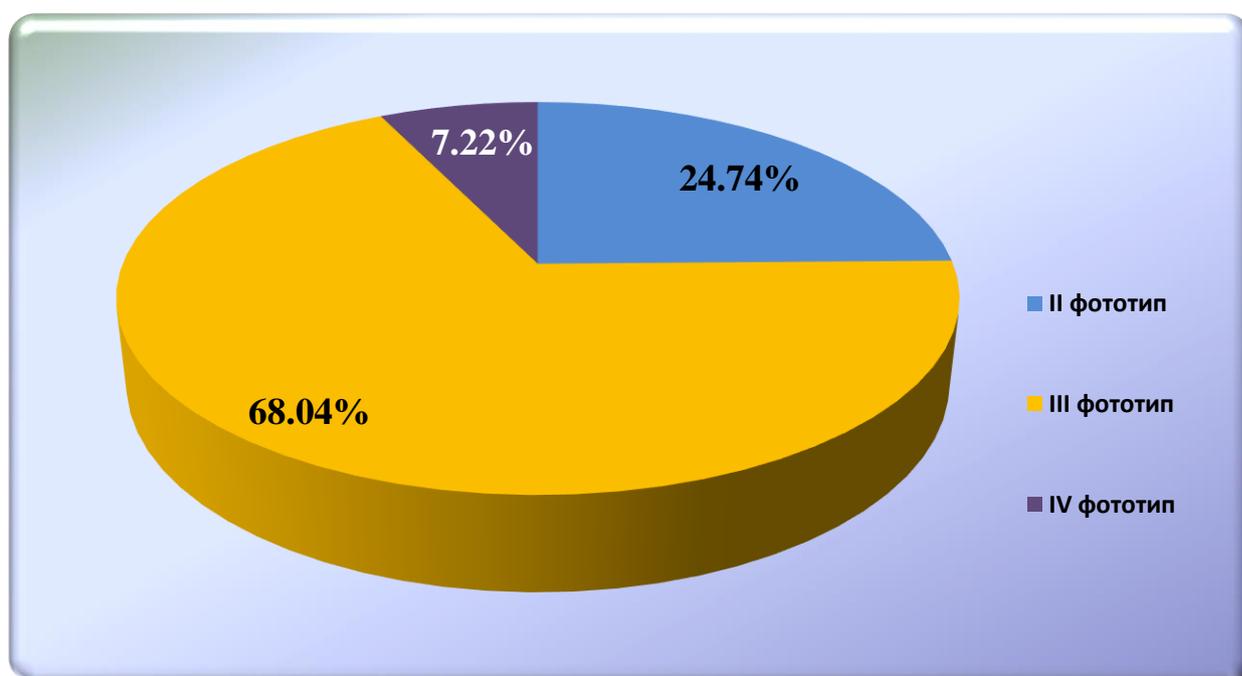


Рисунок 4. Распределение больных в зависимости от фототипа кожи

Из рисунка следует, что в большинстве случаев (66/68,04%) был зарегистрирован III фототип кожи по Фитцпатрику, реже (24/24,74%) – II фототип и у 7/7,22% - IV фототип.

Оценка локализации очагов гиперпигментации позволила распределить пациенток в зависимости от топографического типа мелазмы (рис. 5).

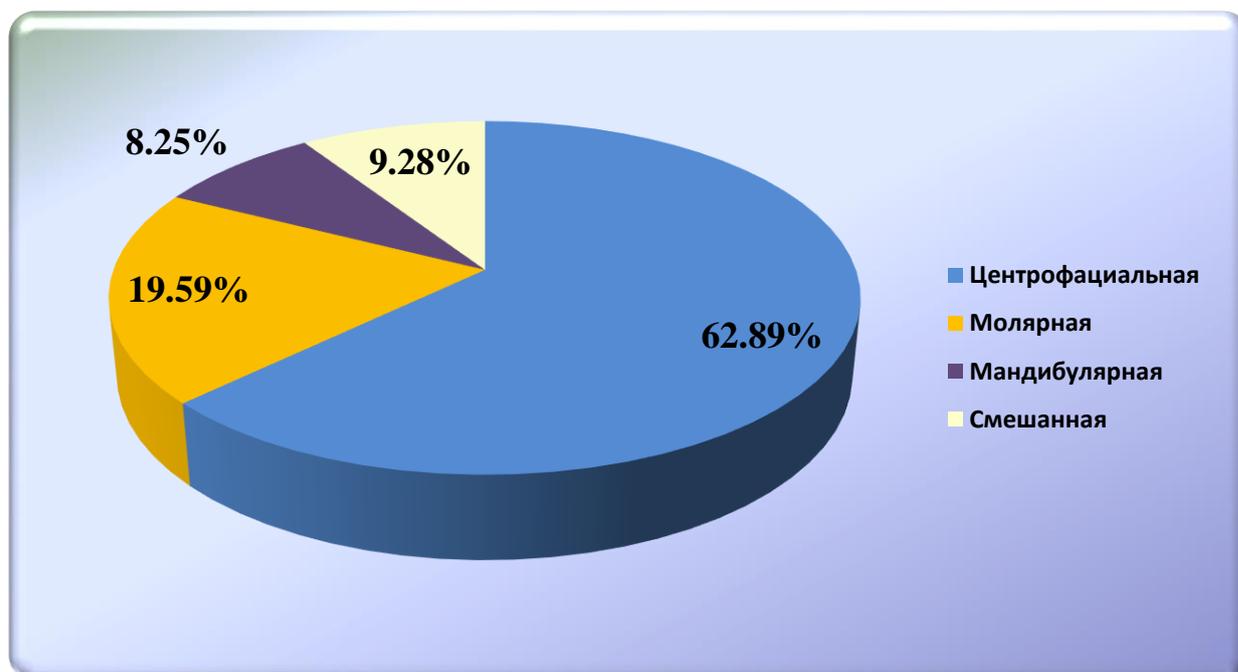


Рисунок 6. Распределение больных по топографическому типу мелазмы

Анализ локализации очагов дисхромии выявил, что в большинстве случаев (61/62,89%) очаги мелазмы локализовались в центральной части лба, на коже щёк близи носа и коже верхней губы, то есть высыпания носили центрофациальный характер расположения. Гипрепигментация кожи в области скул локализовалась у 19/19,59% женщин, в области нижней челюсти – у 8/8,25% и смешанный тип расположения был зарегистрирован у 9/9,28% пациенток. Таким образом, наиболее распространённым по типу расположения был центрофациальный тип мелазмы.

Из 97 женщин гипермеланоз кожи лица имел транзиторный характер у 61/62,89%, что проявлялось усилением его выраженности в летние месяцы года и снижением его интенсивности или полным устранением пигментации зимой. При этом, полностью разрешение пигментации регистрировалось только у 23/23,71% больных. У остальных пациенток (36/37,11%) мелазма носила персистирующий характер с тенденцией к снижению интенсивности в зимний период времени.

Оценка тяжести мелазмы на основании анализа индекса MASI непосредственно для каждой пациентки, вошедшей в исследование, показала,

что средние значения у всех больных данного параметра составили $18,36 \pm 5,18$ баллов.

Использование шкалы MSS позволило установить, что выраженность мелазмы у наблюдавшихся пациенток была различной (Рис.7).

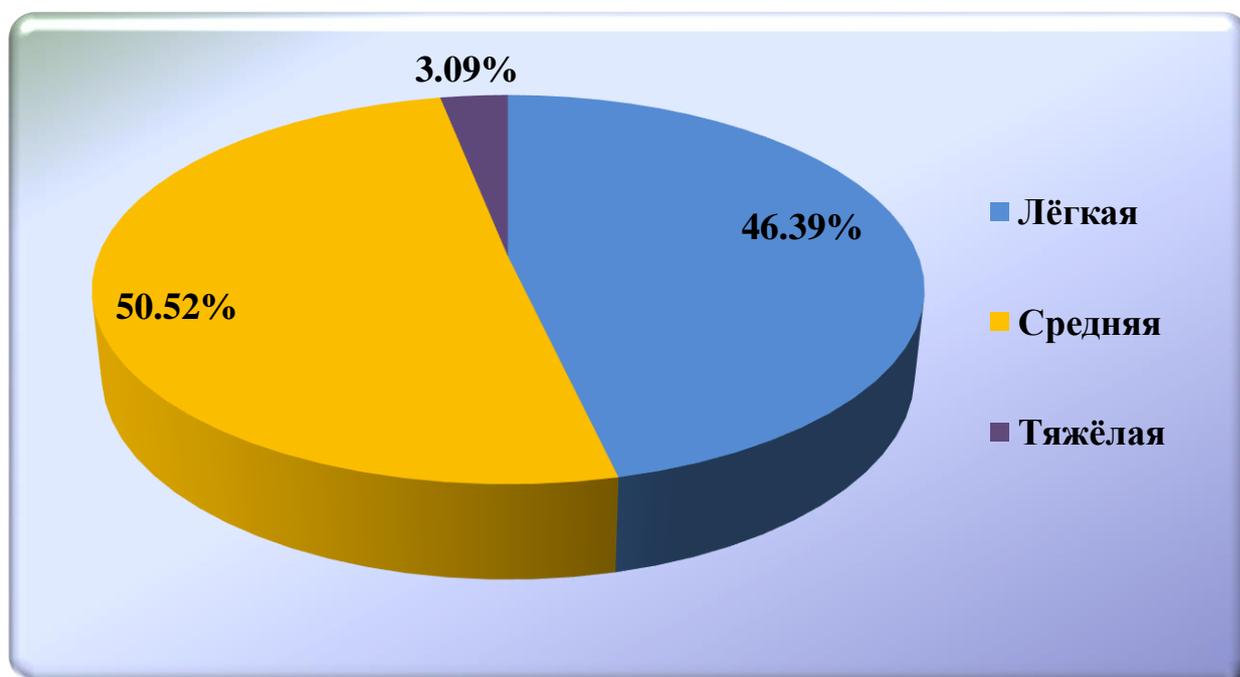


Рисунок 7. Распределение больных по степени тяжести мелазмы

Из рисунка видно, что в подавляющем большинстве у больных, вошедших в исследование, наблюдалась лёгкая и средняя степень тяжести заболевания (46,39% и 50,52% соответственно).

В дальнейшем при помощи лампы Вуда был определён тип мелазмы (рис. 8).

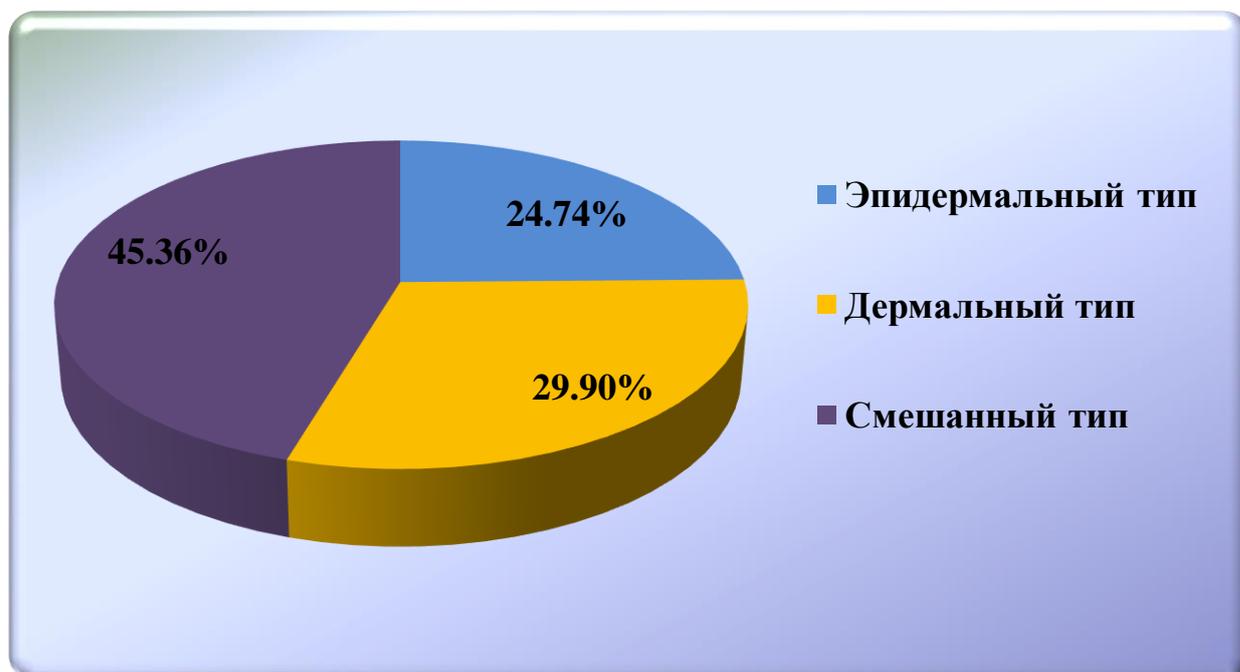


Рисунок 8. Типы мелазмы при обследовании в лучах Вуда

Распределение больных при обследовании в лучах Вуда было следующим: у 44/45,36% больных был диагностирован смешанный тип пигментации кожи лица, у 24/24,74% - эпидермальный и у 29/29,90% - дермальный. То есть, у наибольшего количества женщин было отмечено наличие смешенного типа заболевания.

Также был проведён анализ уровня индекса MASI от типа мелазмы (Рис. 9).

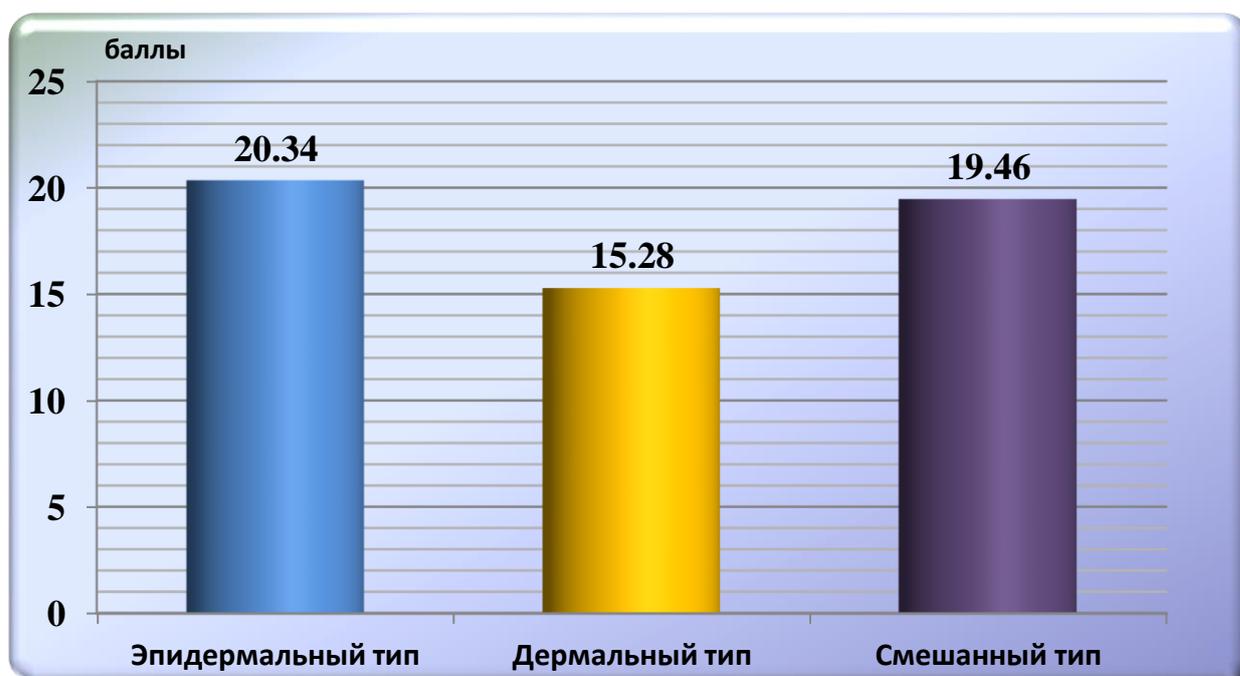


Рисунок 9. Тяжесть течения мелазмы в зависимости от типа заболевания

При анализе зависимости тяжести течения мелазмы от её типа не было установлено достоверных различий, однако, имелась тенденция к более тяжёлому течению при эпидермальном (средние значения MASI $20,34 \pm 6,21$ баллов) и смешанном типе (средние значения MASI $19,46 \pm 4,11$ баллов) заболевания. При дермальном типе мелазмы показатели индекса MASI в среднем составили $15,28 \pm 5,22$ баллов.

3.1.4. Биофизические характеристики кожи у больных мелазмой

Для определения отклонений в биофизических показателях кожи больных мелазмой было проведено сравнительное инструментальное исследование. В группу контроля были отобраны 25 женщин соответствующего возраста ($41,28 \pm 6,11$ лет) без явлений дисхромии кожи лица (табл. № 8).

Таблица №8. Биофизические характеристики кожи больных мелазмой

Изучаемый параметр	Эпидермальный тип	Дермальный тип	Смешанный тип	Группа контроля
	n=24	n=29	n=44	n=25
Продукция кожного сала (нг/см ²)	81,39±10,97*	47,39±9,16 [#]	69,37±5,49	51,67±9,08
Увлажнённость (y.e.)	61,02±14,25	59,37±10,38	54,37±13,27	51,39±9,54
pH (ед)	5,45±0,23	5,76±0,36	5,58±0,15	5,31±0,31
Уровень меланина (y.e.)	231,24±12,18*	245,21±25,21*	243,54±26,27*	161,35±11,27
Уровень эритемы (y.e.)	367,27±63,21	437,58±65,24*	392,37±47,27	321,21±27,37

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при $p \leq 0,05$

[#] - различия достоверны по отношению к показателям в других типах мелазмы при $p \leq 0,05$

Исследуя биофизические характеристики кожи больных мелазмой, было установлено достоверное повышение уровня меланина, по сравнению с группой контроля при всех типах заболевания. Важно подчеркнуть, что уровень эритемы достоверно отличался от данного показателя в группе контроля только у больных дермальным типом мелазмы. При инструментальном обследовании была обнаружена тенденция повышению уровня pH кожи у больных мелазмой, а также к повышенной её гидратации. При этом явления повышения продукции кожного сала были отмечены у женщин с эпидермальным типом мелазмы, а его снижение у больных с дермальным типом. Таким образом, в ходе исследования были зарегистрированы достоверные отличия биофизических свойств кожи у пациентов с мелазмой.

3.1.5. Гормональный статус больных мелазмой

В связи с противоречивыми данными о роли гормональной активности в развитии дисхромии кожи, было проведено исследование по определению гормонального статуса больных, вошедших в исследование (табл. №9).

Таблица №9. Сравнительный анализ показателей гормонального фона у женщин с мелазмой до лечения

Параметры	Эпидермальный тип n=24	Дермальный тип n=29	Смешанный тип n=44	Группа контроля n=25
ЛГ <i>мМЕ/мл</i>	3,98±0,87	3,81±0,57	3,91±0,72	3,67±0,41
ФСГ <i>мМЕ/мл</i>	4,07±0,51	4,37±1,02	5,07±0,64	5,18±0,31
Т _{общ} <i>нмоль/л</i>	1,99±0,08	2,24±0,16	2,08±0,11	2,11±0,09
Е ₂ <i>пмоль/л</i>	231,57±21,07*	229,97±10,09*	241,28±15,27*	179,10±11,13
Прогестерон <i>нг/мл</i>	98,87±9,78	110,28±20,97	99,28±17,25	106,57±15,68
Кортизол <i>нмоль/мл</i>	411,28±25,97*	329,64±12,94	408,25±11,07*	354,25±15,19
Т ₃ общий <i>нмоль/л</i>	1,88±0,07	1,94±0,04	2,01±0,03	1,98±0,09
Т ₄ общий <i>нмоль/л</i>	108,28±20,17	121,20±18,07	132,04±22,07	112,58±19,18
ТТГ <i>мкМЕ/мл</i>	2,01±0,02*	1,69±0,07	2,15±0,06*	1,58±0,03
АТТНО <i>мкМЕ/мл</i>	64,21±12,17*	74,28±10,58*	51,27±16,27*	23,24±8,22
АТТТГ <i>мкМЕ/мл</i>	73,28±9,07*	44,24±8,94*	49,34±12,58*	22,58±9,08

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при $p \leq 0,05$

В ходе проведения лабораторного обследования пациенток были получены данные достоверно различные, по сравнению с результатами уровня гормонов у здоровых женщин в группе контроля. У больных

мелазмой была зарегистрирована достоверная элевация уровня эстрадиола при всех типах заболевания, кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и смешанном типе мелазмы и антитела к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах. Однако, детальное обследование пациенток врачами гинекологами и эндокринологами выявили патологию эндокринной системы только у 16,49%, что достоверно не отличалось от показателей в группе контроля, а показатели гормонального статуса у остальных женщин не выходили за пределы референсных значений.

Важным аспектом в патогенезе мелазмы является активность процесса неоангиогенеза. С целью определения роли данного процесса в развитии заболевания у каждой пациентки было проведено лабораторное исследование свободного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови и уровень концентрации метаболитов оксида азота (NO_2/NO_3). Именно эти исследования служили поводом дифференциального подхода к терапии мелазмы в дальнейшем (табл.№10, рис. 10).

Таблица №10. Сравнительный анализ уровня маркёров ангиогенеза у женщин с мелазмой до лечения

Маркёр ангиогенеза	Эпидермальный тип n=24	Дермальный тип n=29	Смешанный тип n=44	Группа контроля n=25
<i>VEGF</i> пг/мл	225,47±21,25*	311,25±22,01*	309,34±19,87*	89,34±11,57
NO_2/NO_3 ммоль/л	49,36±8,14	65,08±9,16*	59,37±11,05*	38,34±9,34
Маркёр ангиогенеза	Лёгкая степень n=24	Средняя степень n=29	Тяжёлая степень n=44	Группа контроля n=25
<i>VEGF</i> пг/мл	195,57±15,67*	325,58±26,37*	324,91±21,09*	89,34±11,57
NO_2/NO_3 ммоль/л	43,05±7,12	69,37±10,67*	61,40±10,56*	38,34±9,34

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при $p \leq 0,05$

Определение концентрации основных маркёров ангиогенеза позволило установить их достоверное повышение у пациенток с мелазмой, при этом уровень фактора роста эндотелия был повышен при всех типах заболевания, а уровень метаболитов NO только при дермальном и смешанном типе. Анализ уровня VEGF и NO_2/NO_3 в зависимости от тяжести течения заболевания позволил установить, что при лёгком течении заболевания концентрация маркёров ангиогенеза была достоверно ниже, чем при средней и тяжёлой степени тяжести, а их средние значения не различались у пациенток со средней и тяжёлой степенью течения мелазмы.

При детальном рассмотрении результатов иммуноферментного и колориметрического анализов, пациенты были распределены в зависимости от уровня ангиогенеза.

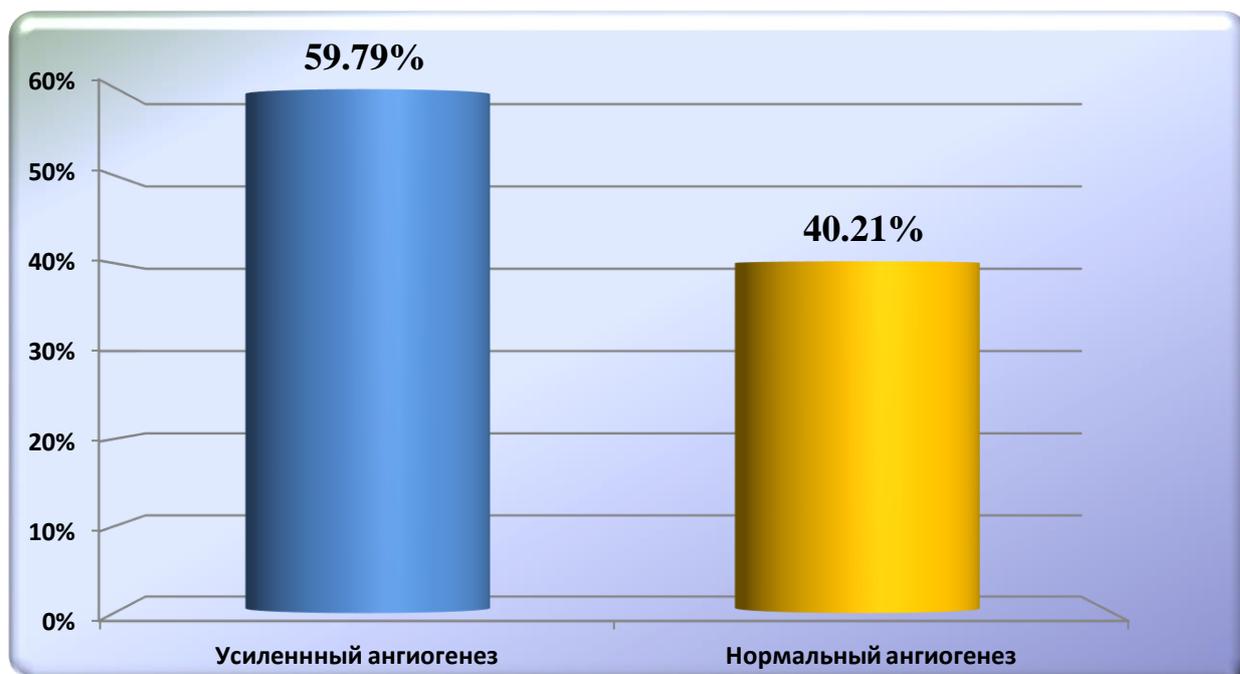


Рисунок 10. Распределение больных в зависимости от уровня ангиогенеза

Признаками усиленного ангиогенеза являлись увеличение концентрации VEGF более 300пг/мл и NO_2/NO_3 более 45,6 ммоль/л. По результатам обследования распределение больных мелаэмией было следующим: усиленный ангиогенез был зарегистрирован у 58/59,79% женщин, а нормальные показатели – у 39/40,21% больных.

3.2. Результаты лечения больных

В зависимости от результатов инструментального обследования, а также путём рандомизации пациентки были разделены на три терапевтические группы (табл.№ 11).

Таблица №11. Распределение больных на терапевтические группы

Группа	Количество больных	Ангиогенез	Метод терапия
Группа I	30	Без дифференцировки	Отбеливающий крем (Меланатив) и фотопротектор (SPF 50+) В течение 4 месяцев в комплексе с IPL-терапией (590нм)
Группа II	43	Усиленный ангиогенез	Отбеливающий крем (Меланатив) и фотопротектор (SPF 50+) В течение 4 месяцев в комплексе с IPL-терапией (480нм)
Группа III	24	Нормальный ангиогенез	Отбеливающий крем (Меланатив) и фотопротектор (SPF 50+) В течение 4 месяцев в комплексе с IPL-терапией (590нм)

При гиперпигментации кожи, в том числе и при мелазме, терапевтические мероприятия направлены на устранение избыточного отложения меланина и профилактику их образования. С этой целью наиболее часто используется наружная терапия с использованием кремов депигментатов и фотопротекторов. В настоящем исследовании во всех группах с этой целью использовался крем Меланатив и фотопротектор Барьесан.

Меланатив содержит альфа-арбутин, гликолевую кислоту и дипальмитат койевой кислоты. Альфа-арбутин – ингибитор тирозиназы, уменьшает синтез меланина путём ингибирования энзимного окисления данного фермента. Этот компонент не обладает токсическим действием на меланоциты и другие клетки в отличие от гидрохинона. Другой ингибитор тирозиназы – койевая кислота, также эффективна при отбеливании кожи и обладает лёгким отшелушивающим действием. Так как койевая кислота нестабильна в лекарственных препаратах используют её дипальмитат,

который растворим в жирах, устойчив к ультрафиолетовому излучению и температурным воздействиям и сочетается с другими отбеливающими средствами. Гликолевая кислота относится к альфагидроксильной кислоте с самым низким молекулярным весом, что определяет её высокую проникающую способность, способствуя десквамации эпидермиса. Помимо этого она стимулирует синтез коллагеновых волокон и внеклеточного вещества. Благодаря сочетанному действию, гликолевая кислота способствует выравниванию текстуры и цвета кожи [35].

Всем больным крем Меланатив был назначен 1 раз в сутки на ночь в течение 4-х месяцев.

Всем современным требованиям отвечает инновационная линия фотозащитных средств «Барьесан», разработанная компанией "Uriage" (Франция). Комплекс отличается доказанной переносимостью, действуя в синергии, обеспечивает высокий уровень защиты от УФА и УФВ при доказанной фотостабильности всех препаратов серии. В состав крема Барьесан SPF 50+ входят только три фильтра, известные своей исключительной переносимостью: тиносорб М, способный обеспечить защиту от УФА- и УФВ-лучей; — ВМДМ (УФА-фильтр) Buthylmethoxydibenzoylmethane; — октилтриазон (УФВ-фильтр). Активными компонентами крема являются прежде всего — уникальный органоминеральный комплекс, обеспечивающий сбалансированную полноценную защиту от А- и В-лучей УФ-спектра; эксклюзивный «коктейль для выживания» клеток в условиях окислительного стресса — акваспонжины, обеспечивающие интенсивную гидратацию; термальная вода «Урьяж», усиливающая проникающую способность витамина С в клетки; стабилизированный витамин С и витамин Е, которые гарантируют мощную и длительную защиту клеток от свободных радикалов. Крем Барьесан отличается высокой устойчивостью благодаря композиции «вода в масле», а также надежной фотостабильностью.

Всем больным был назначен крем Барьесан SPF50+ 1 раз в сутки утром в течение 4-х месяцев.

IPL-терапия (Intensive Pulse Light – интенсивный импульсный свет) – метод терапии основанный на использовании систем, в которых источником света является лампа-вспышка, генерирующее некогерентное световое излучение высокой интенсивности.

IPL работает с зоной с наибольшей абсорбцией двух главных хромофоров: меланин и оксигемоглобин. Эта зона находится между 400 и 1200 нм. Фильтры в аппаратах IPL расположены таким образом, чтобы устранить диапазон волн ниже 400-500 нм и игнорировать УФ лучи и отфильтровать лучи выше 1200 нм. Таким образом, IPL отличается полихроматическим светом, то есть несколькими оттенками синего сквозь инфракрасный свет, базирующийся на различных длинах волн и не следующий в том же направлении со спектром волн между 400 и 1200 nm, что шире, чем у лазера. IPL обладает следующими характеристиками: полихроматический свет (с различными волновыми диапазонами – от синего до инфракрасного), некогерентный свет (излучаемые волны имеют различный диапазон), неколлимированный свет (разнонаправленные, непараллельные волны), ширина диапазона (от 400 до 1200 нм).

Начиная с 2000 года IPL-терапию в косметологической практике начали применять у пациентов мелазмы, что было обусловлено возможностью воздействия не только на меланин, но и на сосудистую патологию. Однако отсутствие чётких критериев и рекомендаций по использованию данной технологии обуславливало возникновение не только нежелательных эффектов, но и усиление проявлений мелазмы.

С целью совершенствования терапии с использованием интенсивного импульсного света при мелазме у пациентов, вошедших в исследования, был применён дифференцированный подход, который был разработан на основании данных ангиогенеза. Во второй группе, женщинам с мелазмой был применен IPL в диапазоне 480 нм, в первой и третьей – 590 нм при помощи

аппарата Innovation. Методика проведения процедур была стандартной: мощность 10-10,5 Дж/см², импульс по 2,5 мс с интервалом 10 мс. Процедуры проводились без предварительной анестезии в течение 30 минут до формирования лёгкой эритемы кожи в области воздействия IPL. Суммарно курс составил 5 сеансов с интервалом 2 недели. За три дня до проведения процедуры больные прекращали использование крема Меланатив и на следующий день после процедуры возобновляли наружную терапию.

Оценка результатов проводимой терапии проводилась один раз в месяц.

3.2.1. Динамика клинических проявлений мелазмы в результате лечения

Анализ результатов проводимой терапии производился на основании динамики индекса MASI, фиксация результатов которого производилась 1 раз в месяц от начала исследования (табл. № 12).

Таблица №12. Динамика индекса MASI в результате лечения

№ Группы	MASI				
	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 4 месяца
Группа I	17,98±4,73	12,35±3,69	9,36±2,58*	7,98±2,06*	5,29±2,01*
Группа II	23,67±6,91	9,24±2,12*	6,35±1,31*	4,29±1,21*#	2,64±0,15*#
Группа III	13,43±3,90	7,06±1,33*	5,09±1,01*#	3,29±0,87*#	1,95±0,09*#

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях $p \leq 0,05$;

- различия достоверны по отношению к показателям в первой группе при значениях $p \leq 0,05$.

Данные таблицы №13 свидетельствуют, что во всех группах была зарегистрирована достоверная динамика индекса MASI, характеризующаяся снижением его средних значений. При комплексной терапии в первой группе, где пациенты не были дифференцированы в зависимости от

активности процессов ангиогенеза, применение наружной терапии и воздействие IPL с длиной волны 590 нм способствовало достоверному снижению средних значений MASI только через 2 месяца от начала терапии на 31,32% (до $9,36 \pm 2,58$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу лечения данный показатель составил $5,29 \pm 2,01$ баллов, что отражало его снижение на 70,58% ($p \leq 0,05$). Динамика индекса MASI во второй группе была более интенсивной, что характеризовалось наличием достоверных различий уже через месяц от начала терапии. Комплексная терапия с использованием крема Меланатив, фотопротектора Барьесан и IPL длиной волны 480 нм у больных мелазмой с выявленным усиленным ангиогенезом способствовала снижению средних значений индекса тяжести мелазмы через месяц на 60,96% (до $9,24 \pm 2,12$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца на 73,17% (до $6,35 \pm 1,31$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 3 месяца на 81,88% (до $4,29 \pm 1,21$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу периода наблюдения (4 месяца) на 88,85% (до $2,64 \pm 0,15$ баллов ($p \leq 0,05$)). Важно подчеркнуть, что, несмотря на то, что до лечения средние значения индекса MASI во второй группе были значительно, но не достоверно больше, через 3 и 4 месяца лечения показатели индекса в этой группе больных мелазмой были достоверно меньше, чем в первой группе. Анализируя динамику индекса MASI в третьей группе (нормальный ангиогенез) была зарегистрирована аналогичная тенденция его снижения, как и во второй группе. Через месяц применения наружной терапии и IPL длиной волны 590 нм депрессия средних значений индекса составила 47,43% (до $7,06 \pm 1,33$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца – 62,10% (до $5,09 \pm 1,01$ баллов ($p \leq 0,05$)), через три месяца – 75,50% (до $3,29 \pm 0,87$ баллов ($p \leq 0,05$)) и через 4 месяца – 85,48% (до $1,95 \pm 0,09$ баллов ($p \leq 0,05$)).

На основании показателей индекса MASI после окончания лечения была произведена оценка терапевтической эффективности для каждой пациентки (рис. 11).

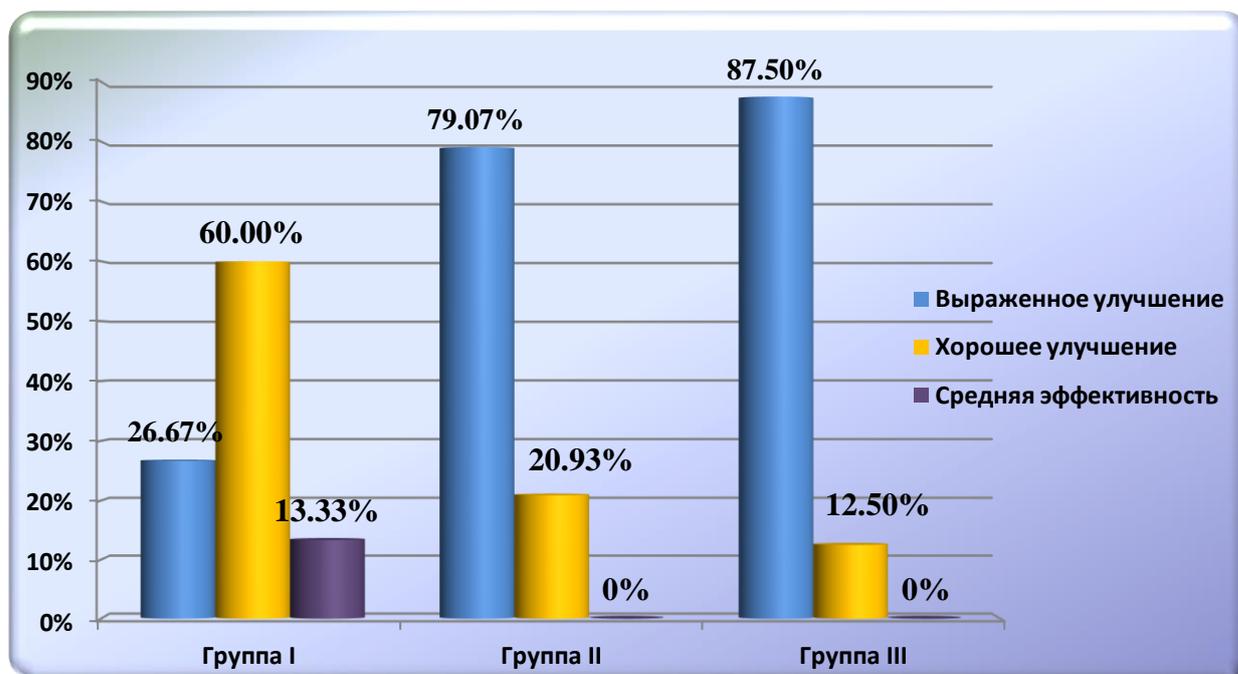


Рисунок 11. Терапевтическая эффективность проводимого лечения

Оценка терапевтической эффективности в каждой группе показала, что отсутствие изменения клинической картины или незначительная динамика индекса MASI не были зарегистрированы ни в одной группе больных. Однако были получены выраженные различия по результатам лечения. Так, в первой группе количество пациенток с выраженным улучшением составило 8/26,67% , хорошее улучшение – 18/60,00%, средняя эффективность была констатирована у 4/13,33% больных. Во второй и в третьей группах не было женщин со средней эффективностью проводимой терапии, и преобладали в абсолютном большинстве больные с высокой эффективностью: 34/79,07% и 21/87,50% соответственно.

В общей сложности достижение полной клинической ремиссии в первой группе было достигнуто у 6/20,00% больных, во второй группе – у 29/67,44% и в третьей группе процент ремиссии составил – 13/54,17%.

Переносимость проводимой терапии во всех группах была хорошей. Серьезных и несерьезных нежелательных явления не было зарегистрировано, что было обусловлено неабляционным механизмом действия IPL и гипоаллергенным составом препаратов для наружного применения. Важно

подчеркнуть, что эритема, которая формировалась после процедуры воздействия интенсивного импульсного света, разрешалась в течение 3-4 часов у всех больных. Появление гиперемии кожи лица не требовало дополнительного лечения, и ни одна из женщин не изменила график своей повседневной активности.

После лечения была проведена оценка динамики показателей биофизических характеристик и состояния эпидермального барьера кожи у больных мелазмой в результате проводимой терапии в каждой группе (табл.№13, №14, №15).

Таблица №13. Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе I в результате лечения

Изучаемый параметр	Группа I (n=30)		Группа контроля n=25
	До лечения	После лечения	
Продукция кожного сала (нг/см ²)	59,87±7,94	61,58±5,24	51,67±9,08
Увлажнённость (y.e.)	57,91±13,07	69,61±9,71	51,39±9,54
pH (ед)	5,58±0,19	5,33±0,15	5,31±0,31
Уровень меланина (y.e.)	251,61±21,08[#]	215,21±12,14*[#]	161,35±11,27
Уровень эритемы (y.e.)	374,24±49,67	381,21±23,67	321,21±27,37

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях $p \leq 0,05$;

- различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при значениях $p \leq 0,05$

В первой группе больных в результате лечения было зарегистрировано достоверное снижение средних значений уровня меланина в коже лица на 14,47%, однако этот показатель остался на достоверно более высоком уровне, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$). Помимо этого, отметилась тенденция

к повышению продукции кожного сала, увлажнённости кожи и её закислению. Уровень эритемы кожи усилился, но достоверных различий по сравнению с показателями до лечения не было получено. В целом, состояние эпидермального барьера в результате лечения не изменилось, что также было отмечено при осмотре кожи дерматовенерологом и самими пациентками.

Таблица №14. Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе II в результате лечения

Исследуемый параметр	Группа II (n=43)		Группа контроля n=25
	До лечения	После лечения	
Продукция кожного сала (нг/см ²)	79,37±8,92 [#]	71,25±5,21 [#]	51,67±9,08
Увлажнённость (y.e.)	58,37±10,28	71,33±9,07* [#]	51,39±9,54
pH (ед)	5,74±0,29	5,49±0,19	5,31±0,31
Уровень меланина (y.e.)	257,72±19,87 [#]	146,27±14,06*	161,35±11,27
Уровень эритемы (y.e.)	488,23±68,09 [#]	255,17±22,17*	321,21±27,37

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях $p \leq 0,05$;

- различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при значениях $p \leq 0,05$

Во второй группе больных были зарегистрированы наиболее значимые изменения биофизических характеристик кожи лица у больных мелазмой. Было констатировано снижение уровня меланина на 43,24% в среднем ($p \leq 0,05$) и уровня эритемы на 47,74%. Данные показатели после лечения перестали иметь достоверные различия с соответствующими параметрами в группе контроля. Интересно, что в данной группе в значительной степени увеличилась гидратация кожи, показатели, которой после лечения стали достоверно выше, чем у женщин в группе контроля. Продукция кожного сала

недостовверно снизилась в результате лечения, однако этот показатель также достоверно превышал уровень жирности кожи в группе контроля. Кислотно-щелочной баланс имел тенденцию к закислению кожи после лечения, однако, достоверных различий по сравнению с уровнем рН до лечения не было установлено.

Таблица №15. Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе III в результате лечения

Исследуемый параметр	Группа III (n=24)		Группа контроля n=25
	До лечения	После лечения	
Продукция кожного сала (нг/см ²)	58,91±8,76	59,24±6,37	51,67±9,08
Увлажнённость (y.e.)	58,48±14,55	77,27±9,38[#]	51,39±9,54
рН (ед)	5,47±0,26	5,41±0,21	5,31±0,31
Уровень меланина (y.e.)	210,66±22,71[#]	131,31±11,05*[#]	161,35±11,27
Уровень эритемы (y.e.)	334,75±57,96	319,15±19,04	321,21±27,37

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях $p \leq 0,05$;

- различия достоверны по отношению к показателям в группе контроля при значениях $p \leq 0,05$

В третьей группе достоверные изменения были зарегистрированы только в уровне меланина (на 37,67%). При этом данный показатель стал достоверно меньше, чем в группе контроля. После лечения также были установлены следующие изменения: снижение уровня эритемы и повышение увлажнённости кожи, однако, эти показатели не достоверно не отличались от их значений до лечения.

С учётом того, что в процессе лечения не проводились мероприятия направленные на стабилизацию процессов ангиогенеза организма в целом и

гормонального статуса, после окончания терапии эти параметры не измерялись.

3.3. Отдалённые результаты лечения

Всем пациенткам после окончания терапии было рекомендовано применение фотопротектора Барьесан в течение года независимо от уровня инсоляции или времени года. Анализ отдалённых результатов проводился на этапе через 12±1 месяцев и основывался на показателях индекса MASI (табл.№16).

Таблица №16. Отдалённые результаты лечения

№ Группы	MASI		
	До лечения	После лечения	Через год после лечения
Группа I	17,98±4,73	5,29±2,01*	13,06±2,55^
Группа II	23,67±6,91	2,64±0,15*#	8,96±1,03*#^
Группа III	13,43±3,90	1,95±0,09*#	5,22±1,13*#^

Примечание * - различия достоверны по отношению к показателям до лечения при значениях $p \leq 0,05$;

- различия достоверны по отношению к показателям в первой группе при значениях $p \leq 0,05$.

^ - различия достоверны к показателям после лечения на этапе регистрации отдалённых результатов при значениях $p \leq 0,05$

Регистрация процента рецидивов в каждой группе показала, что наибольшее количество женщин с отсутствием полной клинической ремиссии через год после окончания лечения наблюдалось в первой группе – 28/93,33%, во второй группе этот показатель составил 26/60,47 % и в третьей группе – 19/79,17%. То есть, во второй группе наблюдался наиболее выраженный противорецидивный эффект. Несмотря на то, что в каждой группе больных мелазмой женщин были зарегистрированы случаи рецидивов, таблица № 16. иллюстрирует и подтверждает, что

дифференцированный подход к терапии данного заболевания с учётом выбора длины волны интенсивного импульсного света показал наибольшую эффективность, что проявлялось достоверно более низкими показателями индекса тяжести мелазмы через год после окончания лечения, чем до начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланогенез — один из сложных фенотипов адаптации организма к окружающей среде, и, несмотря на то, что нарушение пигментации кожи исследуют уже давно, его механизм остается не до конца выясненным. Сложный процесс меланогенеза может нарушаться на различных этапах под влиянием как экзо-, так и эндогенных факторов. Регуляция пигментного обмена в организме обеспечивается многочисленными ферментами, гормонами гипофиза и надпочечников (кортизол), микроэлементами и витаминами. До настоящего времени не уточнено, какие структуры клетки являются дефектными, что является причиной повреждения клетки [26].

Мелазма является хроническим состоянием, характеризующимся появлением очагов гиперпигментации преимущественно на коже лица (щёки, нос, кожа верхней губы), индуцированных солнечным излучением. Распространённость заболевания крайне велика. В различных странах частота встречаемости мелазмы достигает 25-30% среди женщин, преимущественно детородного возраста и 10% среди мужчин [121].

В последние десять лет было доказано, что в патогенезе мелазмы ведущую роль играет локальное усиление ангиогенеза. При иммуногистохимических анализах было обнаружено усиление экспрессии кератиноцитами в очагах мелазмы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Помимо этого наблюдается связь между числом сосудов и интенсивностью пигментации в очагах мелазмы. Процессы неоангиогенеза, активность которых обусловлена генетическими факторами, которые могут быть индуцированы ультрафиолетовым излучением, гормональными отклонениями и другими факторами внешней среды, способствуют скоплению цитокинов и усилению процессов воспалительной реакции [124, 164].

Гистологически мелазму принято подразделять на три типа в зависимости от глубины скопления меланина: эпидермальную, дермальную и смешанную. Длительное время считалось, что выбор проводимой терапии

должен основываться на типе дисхромии, однако многочисленные исследования и данные клинических наблюдений показывают низкую эффективность большинства методов лечения [51].

Последние результаты исследований, основанных на применении высоких технологий, показали, что мелазма представляет собой смешанный тип скопления меланина с преобладанием участков гиперпигментации либо в эпидермисе, либо в дерме. Данный факт определяет необходимость дальнейшего исследования патогенетических механизмов заболевания с целью совершенствования терапии. Помимо этого, учитывая знание о глубоком нахождении пигмента при любом типе мелазмы, актуальным становится более широкое применение физических методов лечения с использованием различного излучения, так как препараты для наружного применения практически не проникают в глубокие слои дермы и не воздействуют на патогенез дисхромии, что и обуславливает их низкую эффективность и необходимость длительного их применения [57, 67, 79].

Целью настоящего исследования являлось оптимизация диагностических и терапевтических мероприятий при мелазме у женщин.

Для реализации цели в исследование было включено 97 женщин, с диагнозом мелазма в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст $39,54 \pm 5,67$ лет), большинство из них находилось в возрасте от 31 до 40 лет. Группу контроля составили 25 женщин соответствующего возраста без клинических признаков мелазмы.

При анализе данных анамнеза заболевания было установлено, что дебют появления мелазмы кожи лица наиболее часто пациентки, отмечали в возрасте от 36 до 45 лет (51/52,58%). Реже всего мелазма начиналась в возрасте старше 46 лет и равнозначно часто в периоды жизни от 18 до 35 лет. Продолжительность заболевания в среднем составила $7,05 \pm 2,14$ лет. Основное количество женщин, вошедших в исследование, отмечало длительное течение мелазмы (6-10 лет), что было связано с их низкой информативностью в отношении данного состояния и скудных сведений о

современных возможностях медицины по коррекции пигментных очагов на коже.

Важно подчеркнуть, что из 97 женщин, вошедших в исследование, связь возникновения мелазмы с беременностью была зафиксирована только в 31,96% случаев (31 женщина). У остальных больных (66/68,04%) появление первых явлений дисхромии не ассоциировалось с беременностью и родами. В основной группе приём гормональных контрацептивов практиковали 32 женщины (32,99%) из них оральные контрацептивы применяли 28/28,87% больных, а гормональные внутриматочные спирали – 4/4,12%. При этом чёткую взаимосвязь с использованием гормонов отметили 21/21,65% пациенток. В группе сравнения использование гормональных контрацептивов было установлено у 6/24,00% женщин.

Ассоциация появлений первых симптомов мелазмы, а также и её рецидивов с воздействием солнечных лучей регистрировалась у 89/91,75%. В большинстве случаев (70/72,16%) продолжительность инсоляции в среднем не превышала более 30 дней в год и только 6/6,19% женщин находились под воздействием прямых солнечных лучей более, чем три месяца в год. Таким образом, не было установлено зависимости возникновения мелазмы от продолжительности контакта с солнечным излучением. Также было установлено, что только 21/21,65% пациенток практиковали посещение косметологических кабинетов с целью достижения искусственного загара, при этом никто из женщин не превышал как экспозиционные нормы, рекомендованные международным сообществом в зависимости от типа кожи, так и количество разрешённых сеансов.

В последние годы, средства массовой информации и интернет ресурсы проводят активную пропаганду вреда солнечного излучения с целью предупреждения фотостарения и опухолей кожи. Вследствие этого 100% больных применяли фотопротекторы при пребывании на открытом солнце, однако в большинстве случаев (79/81,44%) фактор защиты не превышал 20. Опрос больных о причине использования фотозащитных косметических

средств показал, что, прежде всего, информация, полученная из телевизионных программ, побудила их использовать данные препараты.

Более половины женщин (56/57,73%) отметили позитивную семейную историю по наличию дисхромий кожи лица по женской линии, что соответствовало данным литературы о ведущей роли генетической предрасположенности к заболеванию.

Сравнительный анализ сопутствующей патологии позволил выявить, что у женщин с мелазмой достоверно чаще регистрировалась ишемическая болезнь сердца, хронический бронхит, хронический риносинусит, вазомоторный ринит и воспалительные заболевания органов малого таза, по поводу которых пациентки получали периодическое лечение. На момент включения пациенток в исследования все заболевания были стадии ремиссии и не требовали активной терапии в настоящий момент.

В рамках исследования был проведён анализ эффективности предшествующей терапии. Было установлено, что 21 больная из 97, вошедших в исследование в принципе не обращались за квалифицированной помощью и не предпринимали попытки решить проблему пигментации кожи лица в домашних условиях, несмотря на активные жалобы, отражающие снижение качества жизни. У остальных женщин предшествующая терапия имела среднюю эффективность, что выражалось в длительном периоде до наступления снижения интенсивности пигментации кожи и активным рецидивированием процесса. Помимо того у 27/35,53% пациенток интенсивность мелазмы после проведения курсов пилингов и лазерного фототермолиза увеличилась.

При определении фототипа кожи больных мелазмой было установлено, что в большинстве случаев (66/68,04%) был зарегистрирован III фототип кожи по Фитцпатрику, реже (24/24,74%) – II фототип и у 7/7,22% - IV фототип.

Локализация очагов мелазмы в большинстве случаев (61/62,89%) определялась в центральной части лба, на коже щёк близи носа и коже

верхней губы, то есть высыпания носили центрофациальный характер расположения. Гипрепигментация кожи в области скул локализовалась у 19/19,59% женщин, в области нижней челюсти – у 8/8,25% и смешанный тип расположения был зарегистрирован у 9/9,28% пациенток. Таким образом, наиболее распространённым по типу расположения был центрофациальный тип мелазмы.

Из 97 женщин у 61/62,89% гипермеланоз кожи лица имел транзиторный характер, что проявлялось усилением его выраженности в летние месяцы года и снижением его интенсивности или полным устранением пигментации зимой. При этом полностью разрешение пигментации регистрировалось только у 23/23,71% больных. У остальных пациенток (36/37,11%) мелазма носила персистирующий характер с тенденцией к снижению интенсивности в зимний период времени.

Индекс MASI является наиболее распространённым методом оценки выраженности мелазмы. Определение средних значений данного индекса позволило констатировать интенсивность течения заболевания в группе больных в среднем - $18,36 \pm 5,18$ баллов. В рутинной практике наиболее простым и доступным методом определения тяжести течения мелазмы является шкала MSS, на основании которой выраженность пигментации определяется на основании 4-бальной системы, описанной в главе II. В подавляющем большинстве согласно шкале MSS у больных, вошедших в исследование, наблюдалась лёгкая и средняя степень тяжести заболевания (46,39% и 50,52% соответственно).

Традиционно, для определения гистологического типа мелазмы производился осмотр кожи с участками пигментации в тёмной комнате при помощи лампы Вуда. Распределение больных было следующим: у 44/45,36% больных был диагностирован смешанный тип пигментации кожи лица, у 24/24,74% - эпидермальный и у 29/29,90% - дермальный. То есть, у наибольшего количества женщин было отмечено наличие смешанного типа заболевания. Интересно отметить, что анализ зависимости тяжести течения

мелазмы от её типа не установил достоверных различий, однако, имелась тенденция к более тяжёлому течению при эпидермальном (средние значения MASI $20,34 \pm 6,21$ баллов) и смешанном типе (средние значения MASI $19,46 \pm 4,11$ баллов) заболевания. При дермальном типе мелазмы показатели индекса MASI в среднем составили $15,28 \pm 5,22$ баллов.

Практически ни в одном исследовании не проводилась полноценная оценка функционального состояния эпидермального барьера кожи больных мелазмой. В рамках данной диссертационной работе были определены следующие биофизические характеристики: продукция кожного сала, уровень гидратации, кислотность, уровень меланина и эритемы в сравнении с группой контроля. Предсказуемо было установлено достоверное повышение уровня меланина по сравнению с группой контроля при всех типах заболевания. Также при сравнительном анализе было констатировано достоверно меньшее содержание меланина в коже больных эпидермальным типом мелазмы, чем у пациенток с дермальным и смешанным типами. Важно подчеркнуть, что уровень эритемы достоверно отличался от данного показателя в группе контроля только у больных дермальным типом мелазмы. При инструментальном обследовании была обнаружена тенденция повышению уровня pH кожи у больных мелазмой, а также к повышенной её гидратации. При этом явления увеличения продукции кожного сала были отмечены у женщин с эпидермальным типом мелазмы, а его снижение у больных с дермальным типом. Таким образом, в ходе исследования были зарегистрированы достоверные отличия биофизических свойств кожи у пациентов с различными типами мелазмой.

Также в данном исследовании для определения гормональных отклонений, характерных для больных мелазмой, проводилось исследование уровня гормонов в сыворотке крови. Была зарегистрирована достоверная элевация уровня эстрадиола при всех типах заболевания, кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и смешанном типе мелазмы и антитела к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах. Однако,

следует учесть, что при наличии достоверных различий по сравнению с группой контроля в большинстве случаев показатели уровня гормонов у больных мелазмой были в пределах референсных значений, а детальное обследование пациенток врачами гинекологами и эндокринологами выявили патологию эндокринной системы только у 16,49%, что достоверно не отличалось от показателей в группе контроля. Выявленные гормональные расстройства не требовали проведения терапии, вследствие чего данные пациентки не были исключены из исследования. Таким образом, определение гормонального статуса не выявило характерных и типичных отклонений достоверно определяющих роль нарушений в эндокринной системе в развитии заболевания.

С целью определения роли активных процессов неоангиогенеза в развитии заболевания у каждой пациентки было проведено лабораторное исследование концентрации свободного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови и метаболитов оксида азота (NO_2/NO_3), как основных и ключевых факторов, способствующих формированию дисфункции эндотелия и расширения сосудов. Эти исследования служили поводом дифференциального подхода к терапии мелазмы в дальнейшем.

Определение концентрации основных маркёров ангиогенеза позволило установить их достоверное повышение у пациенток с мелазмой, при этом уровень фактора роста эндотелия был повышен при всех типах заболевания, а уровень метаболитов NO только при дермальном и смешанном типе. Анализ зависимости показателей VEGF и NO_2/NO_3 от тяжести течения заболевания позволил установить, что при лёгком течении мелазмы концентрация маркёров ангиогенеза была достоверно ниже, чем при средней и тяжёлой степени тяжести, а их средние значения не различались у пациенток со средней и тяжёлой степенью течения мелазмы.

В результате лабораторного обследования усиленный ангиогенез был зарегистрирован у 58/59,79% женщин, а нормальные показатели – у 39/40,21% больных.

В зависимости от уровня маркёров ангиогенеза, а также путём рандомизации пациентки были разделены на три терапевтические группы. В настоящем исследовании во всех группах использовался крем Меланатив и фотопротектор Барьесан. Крем Меланатив был назначен 1 раз в сутки на ночь и крем Барьесан SPF50+ 1 раз в сутки утром. Наружное лечение проводилось в течение 4-х месяцев.

IPL-терапия (Intensive Pulse Light – интенсивный импульсный свет) – метод терапии основанный на использовании систем, в которых источником света является лампа-вспышка, генерирующее некогерентное световое излучение высокой интенсивности.

Эффективность IPL в лечении мелазмы официально была зарегистрирована только в двух исследованиях. Yamashita, et al. (2006) в своём исследовании показали при помощи конфокальной микроскопии и когерентной томографии кожи высокий коэффициент отражения сигналов в зоне очагов гиперпигментации и выраженное разрушение меланина в кератиноцитах непосредственно после проведения процедуры воздействия IPL [160]. В исследовании Li, et al. (2008) была зарегистрирована высокая эффективность (75,3% ремиссии) монотерапии с использованием IPL излучения (4-5 процедур) у 89 китайских женщин со смешанным типом мелазмы [150]. Однако данные исследования не характеризуют точные критерии режима дозирования и подбор необходимых длин волн IPL.

С целью совершенствования терапии с использованием интенсивного импульсного света при мелазме у пациентов, вошедших в исследования, был применён дифференцированный подход, который был разработан на основании данных ангиогенеза. Во второй группе женщинам с мелазмой был применен IPL в диапазоне 480 нм, в первой и третьей – 590 нм при помощи аппарата Innovation. Методика проведения процедур была стандартной: мощность 10-10,5 Дж/см², импульс по 2,5 мс с интервалом 10 мс. Процедуры проводились без предварительной анестезии в течение 30 минут до формирования лёгкой эритемы кожи в области воздействия IPL. Суммарно

курс составил 5 сеансов с интервалом 2 недели. За три дня до проведения процедуры больные прекращали использование крема Меланатив и на следующий день после процедуры возобновляли наружную терапию.

Анализ клинических результатов проводимой терапии производился на основании регистрации динамики индекса MASI, фиксация показателей которого производилась 1 раз в месяц от начала исследования и в течение всего периода наблюдения (4 месяца).

В результате комплексной терапии в первой группе, где пациенты не были дифференцированы в зависимости от активности процессов ангиогенеза, применение наружной терапии и воздействие IPL с длиной волны 590 нм способствовало достоверному снижению средних значений MASI только через 2 месяца от начала терапии на 31,32% (до $9,36 \pm 2,58$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу лечения данный показатель составил $5,29 \pm 2,01$ баллов, что отражало его снижение на 70,58% ($p \leq 0,05$). Динамика индекса MASI во второй группе была более интенсивной, что характеризовалось наличием достоверных различий уже через месяц от начала терапии. Комплексная терапия с использованием крема Меланатив, фотопротектора Барьесан и IPL длиной волны 480 нм у больных мелазмой с выявленным усиленным ангиогенезом способствовала снижению средних значений индекса тяжести мелазмы через месяц на 60,96% (до $9,24 \pm 2,12$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца на 73,17% (до $6,35 \pm 1,31$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 3 месяца на 81,88% (до $4,29 \pm 1,21$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу периода наблюдения (4 месяца) на 88,85% (до $2,64 \pm 0,15$ баллов ($p \leq 0,05$)). Важно подчеркнуть, что, несмотря на то, что до лечения средние значения индекса MASI во второй группе были значительно, но не достоверно больше, через 3 и 4 месяца лечения показатели индекса в этой группе больных мелазмой были достоверно меньше, чем в первой группе. Анализируя динамику индекса MASI в третьей группе (нормальный ангиогенез) была зарегистрирована аналогичная тенденция его снижения, как и во второй группе. Через месяц применения наружной терапии и IPL длиной волны

590нм депрессия средних значений индекса составила 47,43% (до $7,06 \pm 1,33$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца – 62,10% (до $5,09 \pm 1,01$ баллов ($p \leq 0,05$)), через три месяца – 75,50% (до $3,29 \pm 0,87$ баллов ($p \leq 0,05$)) и через 4 месяца – 85,48% (до $1,95 \pm 0,09$ баллов ($p \leq 0,05$)).

Оценка терапевтической эффективности в каждой группе показала достоверные различия по результатам лечения. Так в первой группе количество пациенток с выраженным улучшением составило 8/26,67%, хорошее улучшение было установлено у 18/60,00% женщин, средняя эффективность была констатирована у 4/13,33% больных. Во второй и в третьей группах не было женщин со средней эффективностью проводимой терапии, и преобладали в абсолютном большинстве больные с высокой эффективностью: 34/79,07% и 21/87,50% соответственно. Таким образом, наилучшие результаты лечения были получены во второй и в третьей группах больных, где был применён дифференцированный метод лечения больных на основании уровня маркёров ангиогенеза с использованием различных длин волн IPL-терапии.

Переносимость проводимой терапии во всех группах была хорошей. Серьёзных и несерьёзных нежелательных явления не было зарегистрировано. Эритема, которая формировалась после процедуры воздействия интенсивного импульсного света, разрешалась в течение 3-4 часов у всех больных.

Оценка биофизических характеристик кожи после лечения выявила соответствующие клинической динамике изменения. Так, в первой группе больных в результате лечения было зарегистрировано достоверное снижение средних значений уровня меланина в коже лица только на 14,47%, и этот показатель остался на достоверно более высоком уровне, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$). Уровень эритемы кожи усилился, но достоверных показателей не было получено. В целом, состояние эпидермального барьера в результате лечения не изменилось, что также было установлено при осмотре кожи дерматовенерологом и самими пациентками. Во второй группе больных

снижение уровня было зарегистрировано меланина на 43,24% в среднем ($p \leq 0,05$) и уровня эритемы на 47,74% и соответствовало данным параметрам у здоровых женщин. В данной группе в значительной степени увеличилась гидратация кожи, показатели, которой после лечения стали достоверно выше, чем у женщин в группе контроля. В третьей группе достоверные изменения были зарегистрированы только в уровне меланина (на 37,67%). При этом данный показатель стал достоверно меньше, чем в группе контроля.

В независимости от результатов лечения всем женщинам в обязательном порядке было предписано использование крема Барьесан SPF 50+ в течение всего года после окончания терапии ежедневно. При объективизации данных о выраженности клинических проявлений мелазмы через 12 месяцев после окончания терапии при помощи индекса MASI было установлено, что наибольший противорецидивный эффект наблюдался в второй группе.

ВЫВОДЫ

1. У женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в средней полосе Российской Федерации, развитие мелазмы отмечается преимущественно в возрасте от 36 до 45 лет (51/52,58%) и характеризуется длительным ($7,05 \pm 2,14$ лет) и персистирующим течением у 36/37,11% больных. Основными предикторами заболевания являлась инсоляция (89/91,75%) и наследственная предрасположенность к меланодермиям (56/57,73%) при выявлении связи мелазмы с беременностью в 31,96% случаев и приёмом контрацептивов в 21/21,65% случаев.

2. Анализ клинического течения мелазмы у женщин выявил преобладание пациенток с III фототипом кожи по Фитцпатрику Т.Б. (66/68,04%), средней степени выраженности гиперпигментации кожи лица (MASI $18,36 \pm 5,18$ баллов) при регистрации лёгкой и средней степени тяжести заболевания в 46,39% и 50,52% случаев соответственно согласно шкале MSS. Топографический анализ определил преимущественно центрофациальное

расположение дисхромии при регистрации у 44/45,36% больных смешанного, у 24/24,74% - эпидермального и у 29/29,90% - дермального типов мелазмы.

3. Инструментальное обследование позволило определить отклонения биофизических параметров кожи лица, которые характеризовались достоверным повышением уровня меланина при всех типах мелазмы, увеличением уровня эритемы при дермальном и повышением продукции кожного сала при эпидермальном типах мелазмы у женщин.

4. У женщин с мелазмой зарегистрирована достоверная элевация уровня эстрадиола и антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах заболевания, а также кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и смешанном типе по сравнению с группой контроля при редком (16,49%) и недостоверном отклонении от референсных значений исследуемых гормонов. Доказана взаимосвязь тяжести течения мелазмы от активности процессов неоангиогенеза, что характеризовалось достоверно более низкой концентрацией маркёров ангиогенеза при эпидермальном типе и легком течении заболевания.

5. Дифференцированная комплексная терапия с использованием отбеливающего крема, содержащего альфа-арбутин, гликолевую кислоту и дипальмитат койевой кислоты, фотопротектор (SPF 50+), содержащий тиносорб М и ВМДМ (УФА-фильтры) и октилтриазон (УФВ-фильтр) и IPL длиной волны 480нм у больных женщин мелазмой с выявленным усиленным неоангиогенезом и 590нм при нормальном неоангиогенезе способствовала снижению средних значений индекса тяжести мелазмы к концу периода наблюдения на 88,85% (до $2,64 \pm 0,15$ баллов ($p \leq 0,05$)) и на 85,48% (до $1,95 \pm 0,09$ баллов ($p \leq 0,05$)) соответственно, что по сравнению с группой, где применялся недифференцированный метод лечения отражало достоверно более высокую эффективность - снижение на 70,58% ($5,29 \pm 2,01$ баллов ($p \leq 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение в крови уровня маркёров ангиогенеза (VEGF и NO₂/NO₃) может быть использовано в качестве дополнительного критерия при выработке тактики лечения больных женщин мелазмой.
2. При выявлении повышенной концентрации маркёров ангиогенеза у пациенток с мелазмой рекомендуется назначать комплексную терапию с использованием отбеливающего крема, фотопротектора 50+ и процедуры IPL с длиной волны излучения 480нм (курс 5 сеансов с интервалом 2 недели).
3. При выявлении адекватной концентрации маркёров ангиогенеза у пациенток с мелазмой рекомендуется назначать комплексную терапию с использованием отбеливающего крема, фотопротектора 50+ и процедуры IPL с длиной волны излучения 590нм (курс 5 сеансов с интервалом 2 недели).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АТ-ТТГ – антитела к тиреотропному гормону
- АТ-ТТГ – антитела к тиреоидной пероксидазе
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ДОФА - L-Диоксифенилаланин
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- Т3 – трийодтиронин
- Т4 – тироксин
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УФА-фильтр – фильтр к ультрафиолетовому излучению спектра лучей А
- УФБ-фильтр – фильтр к ультрафиолетовому излучению спектра лучей Б
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ANOVA – analysis of variation
- IPL-терапия – терапия высокочастотным импульсным излучением
- MASI – Melasma Area and Severity Index
- MSS – Melasma Severity Scale
- nm - нанометры
- NO – оксид азота
- NO₂/NO₃ – соотношение нитритов и нитратов
- pH – potentia hydrogeni
- VEGF - Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шаруханова А.А.** Эффективность терапии мелазмы у женщин с учетом выраженности процессов неоангиогенеза / **Шаруханова А.А.**, Флакс Г.А., Масюкова С.А., Ильина И.В. Землякова С.С.//Научно-практический журнал «Аспирант» . – 2017. - №8. – С.13-19.
2. Гладько В.В. Повышение эффективности терапии мелазмы / Гладько В.В., **Шаруханова А.А.**, Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20. №2. - С. 85.
3. **Шаруханова А.А.** Отклонения в биофизических показателях кожи у больных мелазмой. / **Шаруханова А.А.**, Гладько В.В., Масюкова С.А., Флакс Г.А. Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017. - Т. 20. № 2. - С.126.
4. Гладько В.В., **Шаруханова А.А.**, Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В. // Повышение эффективности терапии мелазмы. Материалы XXXIV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии» 27 января 2017г. – Москва.: 2017г. - С. 45
5. **Шаруханова А.А.**, Гладько В.В., Флакс Г.А., Масюкова С.А., Ильина И.В.// Дифференцированная терапия мелазмы. Материалы X Международного форума дерматовенерологов и косметологов. 15-17 марта. - Москва.: 2017.- С.136

Список использованной литературы

1. Алиева, Н.А. ELOS-методика в коррекции гиперпигментации / Н.А. Алиева // Kosmetik international. - 2014. - № 4. - С. 78-81.
2. Андреева, Е.В. Проблема гиперпигментации и новый способ ее решения / Е.В. Андреева, О.Ю. Олисова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - № 6. - С. 80-84.
3. Аравийская, Е.Р. Коррекция изменений кожи и волос в перименопаузе / Е.Р. Аравийская // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2009. - № 5. - С. 39-43.
4. Ахтямов, С.Азелаиновая кислота и химический пилинг / С. Ахтямов // Эстетическая медицина. - 2012. - № 4. - С. 483-489.
5. Бабаянц, Р.С. Расстройства пигментации кожи / Р.С. Бабаянц, Ю.И. Лоншаков - М.: Медицина, 1978. - 144 с.
6. Бабич, О. Коррекция приобретенной гиперпигментации: практические наработки / О. Бабич // Косметика & медицина. - 2010. - № 4. - С. 66-67.
7. Базина, В.В. Гиперпигментация: причины и механизмы возникновения, варианты лечения / В.В. Базина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2012. - № 6. - С. 52-58.
8. Бардова, Е. Спрей на основе гиалуроновой кислоты и сукцината натрия как средство постпроцедурного ухода за кожей / Е. Бардова // Косметика & медицина. - 2014. - № 3. - С. 34-37.
9. Болотина, Л.А. Нарушения пигментации кожи и их коррекция в дерматокосметологической практике / Л.А. Болотина, И.М. Сербина, Л.И. Бей // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. - 2003. - №3 - С. 34-38.
10. Брагина, И. Лазерная абляция: осложнения и регенерация кожи / И. Брагина // Kosmetik international. - 2013. - № 6. - С. 44-49.
11. Брагина, И. Лазерная терапия гиперпигментации: сегодня и завтра / И. Брагина // Kosmetik international. - 2015. - № 4. - С. 88-95.

12. Бранская, С. Аппаратные методы в лечении гипермеланозов кожи / С. Бранская // Kosmetik international. - 2013. - N 3. - С. 32-39.
13. Бранская, С.А. Применение I2PL системы Ellipse MultiFlex+ при различных формах гипермеланозов / С.А. Бранская, М.И. Жиленко, Ф.К. Мустафина // Косметика и медицина. - 2015. - № 4. - С. 74-79.
14. Бронштейн, А.М. Случай фотодерматита, вызванного неадекватным применением гликолевого пилинга с последующим загаром в условиях тропиков / А. М. Бронштейн [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2015. - № 6. - С. 52-56.
15. Быстрицкая, Е.А. Дерматологические и косметологические аспекты избыточной инсоляции / Е.А. Быстрицкая, Т.Ф. Быстрицкая // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2010. - № 4. - С. 26-30.
16. Быстрицкая, Е.А. Избыточная инсоляция и кожа: эффекты, проблемы и профилактика / Е.А. Быстрицкая, Т.Ф. Быстрицкая // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2008. - № 4. - С. 33-36.
17. Варич, М. Гиперпигментация периорбитальной зоны: правила терапии / М. Варич // Kosmetik international. - 2014. - № 4. - С. 90-96.
18. Владимиров, В.В. К вопросу о фототипе кожи / В.В. Владимиров // Косметика & медицина. - 2010. - № 2. - С. 36-38.
19. Галлямова, Ю.А. Гиперпигментация – современная проблема дерматокосметологии / Ю.А. Галлямова, Я.З. Зайдиева, К.М. Фурзикова // Лечащий врач. - 2012. - № 10. - С. 22.
20. Губанова, Е.И. Коррекция возрастных изменений кожи лица с применением крема на основе ретинола и фракционного фототермолиза // Губанова [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2011. - № 1. - С.10-17.
21. Егорова, М. Эволюция отбеливания / М. Егорова // Kosmetik international. - 2013. - N 3. - С.14-18.

22. Жилокова, И.Б. Опыт использования сыворотки Иклен® в комплексной терапии гиперпигментаций / И.Б. Жилокова, Т.А. Корневая, М.В. Яковина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2010. - № 2. - С. 54-57.
23. Забненкова, О.В. Патология меланогенеза. Современные методы коррекции гиперпигментаций / О.В. Забненкова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2007. - № 5. - С. 74-78.
24. Забненкова, О.В. Химические пилинги. Современные направления. Осложнения, пути коррекции / О.В. Забненкова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - № 5. - С. 94-98.
25. Игнатъев, Д.В. Гиперпигментация: проблемы и пути их решения / Д.В. Игнатъев, И.Ю. Нетруненко // Consilium medicum. Дерматология. - 2007. - № 2. - С. 50-58.
26. Исмаилов, Р.Г. Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи / Р.Г. Исмаилов // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2014. - № 1. - С. 85-92.
27. Касихина, Е.И. Гиперпигментация: современные возможности терапии и профилактики / Е.И. Касихина // Лечащий врач. - 2011. - № 6. - С.73-76.
28. Кирсанова, Л.В. Сравнительная характеристика результатов применения фракционного фототермолиза в области кожи шеи у женщин в разных возрастных группах / Л.В. Кирсанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 4. - С. 94-100.
29. Кичигина, Т.Н. Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии / Т.Н. Кичигина [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2007. - Т. 6. - № 4. - С. 5-16.
30. Кочергин, Н.Г. Некоторые особенности дерматозов беременных / Н.Г. Кочергин, Е. Никитина, А. Цыкин // Врач. - 2010. - № 1. - С. 51-55.

31. Кочергин, Н.Г. Особенности кожной патологии при беременности / Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2002. - № 1. - С. 33-36.
32. Кошевенко, Ю. Нарушения пигментации кожи в косметологической практике. Часть 1. Гиперпигментации / Ю. Кошевенко // Косметика и медицина. – 2001. - №1. – С. 15-23.
33. Краюшкин, П.В. Фракционное неаблятивное лазерное remodelирование кожи. Особенности проведения процедуры на лазере FRAXELRE: STORE / П.В. Краюшкин, А.В. Фролова, Н.С. Вихриева // Пластическая хирургия и косметология. - 2010. - № 1. - С. 125-132.
34. Кривошеев, Б.Н. Гиперпигментация кожи и ее клиническое значение / Б.Н. Кривошеев, А.Б. Кривошеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2001. - № 2. - С. 20-25.
35. Круглова, Л.С. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Е.Н. Орлова // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - № 4. - С. 38-45.
36. Лозовик, О.Л. Терапия гиперпигментации по авторской системе доктора Зейна Обаджи / О.Л. Лозовик // Косметика & медицина. - 2015. - № 4. - С. 90-95.
37. Лучина, Е. Отбеливающие мезопрепараты: этиопатогенетический подход / Е. Лучина // Kosmetik international. - 2013. - № 3. - С. 20-26.
38. Мануйлова, Э. Особенности современных поверхностных пилингов / Э. Мануйлова // Kosmetik international. - 2015. - N 4. - С. 48-54.
39. Марголина, А. Современные подходы к отбеливанию кожи. Часть 1 / А. Марголина, А. Петрухина // Косметика и медицина. – 2001. - №1 (20). - С. 38-47.
40. Монахов, К.Н. Физиологические изменения кожи при беременности / К.Н. Монахов, Д.К. Домбровская // Пластическая хирургия и косметология. - 2011. - № 2. - С. 295-299.

41. Монахов, С.А. Стигматы беременности / С.А. Монахов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - № 5. - С. 60-60.
42. Наджарян, К.Т. Нарушения пигментации кожных покровов: патогенез и возможности фото- и лазеротерапии / К. Т. Наджарян // Вестник эстетической медицины. - 2010. - Т. 9. - № 2. - С. 22-27.
43. Овсянникова, Г. Беременность: профилактика эстетических проблем / Г. Овсянникова // Kosmetik international. - 2013. - № 5. - С. 154-158.
44. Озерская, О.С. Дисхромии – косметический недостаток или один из симптомов серьезной патологии внутренних органов / О.С. Озерская // Натуральная фармакология и косметология. - 2005. - № 2. – С. 2-5.
45. Олисова, О.Ю. Еще раз о проблеме гиперпигментации / О.Ю. Олисова, Е.В. Андреева // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. - Т. 17. - № 2. - С. 20-24.
46. Олисова, О.Ю. К вопросу об этиологии, патогенезе, клинике и лечении гиперпигментаций / О.Ю. Олисова, М. Черкасова, М. Халдина // Эстетическая медицина. - 2006. - N 3. - С. 349-360.
47. Олисова, О.Ю. Новые возможности в лечении гиперпигментаций / О.Ю. Олисова // Лечащий врач. - 2011. - № 5. - С. 39.
48. Олисова, О.Ю. Польза и вред солнечных лучей / О.Ю. Олисова // Эстетическая медицина. - 2011. - N 3. - С. 478-484.
49. Олисова, О.Ю. Эффективность Иклена в лечении приобретенных гиперпигментаций / О.Ю. Олисова // Клиническая дерматология и венерология. - 2006. - № 4. - С. 38-41.
50. Персиянова, Л. Борьба с гиперпигментацией: многоуровневое воздействие и сочетание методик / Л. Персиянова, П. Томаева // Kosmetik international. - 2011. - N 4. - С. 46-49.
51. Полонская Н.А. Пилинг при дисхромиях кожи / Kosmetik international. - 2013. - № 3. - С. 44-47.

52. Полонская, Н. Ятрогенные гиперпигментации: профилактика и осветление / Н. Полонская // Косметика & медицина. - 2001. - № 1. - С. 52-55.
53. Потекаев, Н. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции / Н. Потекаев, Л.С. Круглова // Клиническая дерматология и венерология. - 2012. - № 6. - С. 65-70.
54. Потекаев, Н. Селективная импульсная фототерапия и ее влияние на морфологическую картину кожи / Н. Потекаев [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2005. - № 2. - С. 16-19.
55. Райцева, С. Гиперхромии: системный подход к диагностике / С. Райцева // Kosmetik international. - 2013. - № 3. - С. 6-12.
56. Русова, М. Нарушение пигментации кожи: взгляд эндокринолога / М. Русова // Эстетическая медицина. – 2010. - № 3. - С. 259-265.
57. Саакян, И. Новый подход к коррекции гиперпигментации / И. Саакян // Kosmetik international. - 2015. - № 2. - С. 34-41.
58. Северин, Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Е. С. Северин [и др.]; под ред. Е.С. Северина. - 4-е изд., испр. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 779 с.
59. Селиванова, О.Д. Применение высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении неопухолевых пигментаций кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.10 / Селиванова Ольга Дмитриевна. – СПб., 2011. - 17 с.
60. Спирина, Г.К. Восстановление кожи после химических пилингов / Г.К. Спирина, О.В. Забненкова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - № 4. - С. 62-66.
61. Суворова, К.Н. Профилактика фоточувствительных дерматозов / К.Н. Суворова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2002. - № 3. - С.65-66.

62. Троценко, Т. Выбор пилингов в зависимости от возраста пациента и морфотипа старения / Т. Троценко // Kosmetik international. - 2015. - № 6. - С. 36-43.
63. Удотов, О. Применение эрбиевого лазера для устранения гиперпигментации различной этиологии / О. Удотов // Косметика & медицина. - 2001. - № 1. - С. 61-62.
64. Федорова, Е.Г. Профилактика осложнений в реабилитационном периоде при пилинге / Е.Г. Федорова, Е.А. Хрусталева, Е.Ф. Колмакова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2008. - № 3. - С. 40-43.
65. Хачикян, Х.М. Взгляд на проблему специфических дерматозов беременных (часть первая) / Х.М. Хачикян, Ш.В. Карапетян // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - № 6. - С. 82-86.
66. Хлебникова, А.Н. Дерматологические аспекты действия инсоляции / А.Н. Хлебникова // Consiliummedicum. Дерматология. - 2009. - № 2. - С. 38-42.
67. Шептий, О. Лазерная терапия мелазмы / О. Шептий // Kosmetikinternational. - 2013. - № 3. - С. 40-43.
68. Шептий, О. Основные принципы и биологические механизмы воздействия лазерного излучения на кожу / О. Шептий // Лазеры&Эстетика. – 2012. - № 1.
69. Шептий, О.В. Новый принцип ремоделирования кожи – фракционная абляция / О.В. Шептий // Пластическая хирургия и косметология. - 2010. - № 3. - С. 473-480.
70. Шперлинг, Н.В. Местное лечение хлоазм у женщин в период беременности / Н.В. Шперлинг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 6. - С. 163-170.
71. Юнусова, Е.И. Меланиновые дисхромии кожи / Е.И. Юнусова, Л.А. Юсупова, С.А. Залялеева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2012. - № 6. - С. 25-27.

72. Юцковская, Я.А. Вопросы этиопатогенеза и тактика лечения гипермеланозов / Я.А. Юцковская [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2007. - № 3. - С. 48-51.
73. Юцковская, Я.А. Дисхромии кожи / Я.А. Юцковская [и др.] // Вестник эстетической медицины. - 2011. - Т. 10. - № 1. - С. 72-79.
74. Abdel-Malek, Z. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation / Z. Abdel-Malek [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – 885. - P. 117–133.
75. Achar, A. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases / A. Achar, S.K. Rathi // Indian J Dermatol. – 2011. – 56. – P. 380–382.
76. Adalatkhan, H. The Correlation between melasma, ovarian cysts and androgenic hormones (a case control study) / H. Adalatkhan, F. Amani // Res Biol Sci. – 2007. – 2. – P. 593–596.
77. Anderson, R.R. The optics of human skin / R.R. Anderson, J. Parish // J Invest Dermatol. – 1981. – 77. – P. 13—19.
78. Arora, P. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation / P. Arora [et al.] // J Cutan Aesthet Surg. – 2012. – 5. – P. 93-103.
79. Bagherani, N. An Overview on Melasma / N. Bagherani, S. Gianfaldoni, B. Smoller // Pigmentary Disorders. – 2015. – 2. – P. 216.
80. Bak, H. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. Dermatol / H. Bak [et al.] // Surg. – 2009. – 35. – P. 1244–1250.
81. Balina, L.M. The treatment of melisma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream / L.M. Balina, K. Graupe // Int J Dermatol. - 1991. – 30 (12). – P. 893–5.
82. Barcauí, C.B. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood / C.B. Barcaui [et al.] // Surg Cosm Dermatol. – 2009. – 1. – P. 115-9.

83. Bissett, D.L. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine / D.L. Bissett [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2007. – 6. – P. 20-26.
84. Boissy, R.E. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair / R. E. Boissy // *Dermatol Clin.* – 1988. – 6. – P. 161-73.
85. Bolanca, I. Chloasma-the mask of pregnancy / I. Bolanca [et al.] // *Coll Antropol.* – 2008. - 32 (2). – P. 139-141.
86. Briganti, S. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation // S. Briganti, E. Camera, M. Picardo // *Pigment Cell Res.* – 2003. – 16 (2). – P. 101–10.
87. Bukvic Mokos, Z. Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra / Z. Bukvic Mokos [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2010. – 18. – P. 185-189.
88. Castanedo-Cazares, J.P. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial / J.P. Castanedo-Cazares // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* - 2014. – 30. – P. 35-42.
89. Cestari, T. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm / T. Cestari [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – 23. - P. 760-772.
90. Chakraborty, A.K. UV light and MSH receptors / A.K. Chakraborty [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – 885. – P. 100–116.
91. Chan, R. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melisma / R. Chan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – 159 (3). – P. 697–703.
92. Chompootawee, S. Effectiveness of Norplant implants among Thai women in Bangkok / S. Chompootawee [et al.] // *Contraception.* – 1996. – 53. – P. 33–36.

93. Corsi, H. Chloasma Virginum Periorale / H. Corsi // Proc R Soc Med. – 1935. – 28. – P. 1169.
94. Costin, G.E. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress / G.E. Costin, V.J. Hearing // FASEB J. – 2007. - 21(4). – P. 976-94.
95. Dessinioti, C. Melasma / C. Dessinioti, A. Pavlidis, A.D. Katsambas // Pigmentary Disorders. – 2014. – 1. - P. 1.
96. Draelos, Z.D. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy / Z.D. Draelos // Dermatol Ther. – 2007. – 20 (5). – P. 308–13.
97. Duarte, I. Frequency of dermatoses associated with cosmetics / I. Duarte, A. C. Campos Lage // Contact Dermatitis. – 2007. – 56. – P. 211–213.
98. Dunn, C.J. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications / C.J. Dunn, K.L. Goa // Drugs. – 1999. – 57. – P. 1005–32.
99. Elling, S.V. Physiological changes in the skin during pregnancy / S.V. Elling, F.C. Powell // Clin Dermatol. – 1997. – 15. – P. 35–43.
100. Ertam, I. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, openlabel study / I. Eratam [et al.] // J Dermatol. – 2008. – 35. – P. 570-574.
101. Espinal-Perez, L.E. A doubleblind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melisma / L.E. Espinal-Perez, B. Moncada, J.P. Castanedo-Cazares // Int J Dermatol. – 2004. – 43. – P. 604-607.
102. Famenini, S. Finasteride associated melasma in a caucasian male / S. Famenini, N.M. Gharavi, D.P. Beynet // J. Drugs Dermatol. – 2004. – 13. – P. 484–486.
103. Ferrara, N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action / N. Ferrara // Mol Biol Cell. – 2010. – 21. – P. 687-690.
104. Fisk, W.A. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systematic review / W.A. Fisk [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2014. – 70. – P. 352-365.

105. Foldes, E.G. Pharmaceutical effect of contraceptive pills on the skin / E. G. Foldes // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1988. – 26. – P. 356–359.
106. Freeman, D.A. Finasteride blocks progesterone synthesis in MA-10 Leydig tumor cells / D.A. Freeman, P.M. Gocze, Z. Porpaczy // *Endocrinology.* – 1993. – 133. – P. 1915–1917.
107. Garg, V.K. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels / V.K. Gark, R. Sarkar // *Dermatol Surg.* – 2008. – 34. – P. 1032-1039.
108. Gilchrest, B.A. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation / B.A. Gilchrest [et al.] // *Photochem. Photobiol.* – 1996. – 63. – P. 1–10.
109. Gillbro, J.M. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents-existing and new approaches / J.M. Gillbro, M.J. Olsson // *Int J Cosmet Sci.* – 2011. – 33. – P. 210-221.
110. Godse, K.V. Triple combination of hydroquinone, tretinoin and mometasone furoate with glycolic acid peels in melasma / K.V. Godse // *Indian J Dermatol.* – 2009. – 54 (1). – P. 92–3.
111. Goh, C.L. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore / C.L. Goh, C.N. Dlova // *Singapore Med J.* – 1999. – 40. – P. 455–458.
112. Guinot, C. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients / C. Guinot [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – 24. – P.1060-1069.
113. Hakoziaki, T. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer / T. Hakoziaki [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2002. – 147. – P. 20-31.
114. Handel, A.C. Melasma: a clinical and epidemiological review / A.C. Handel, L.D. Miot, H.A. Miot // *An Bras Dermatol.* – 2014. – 89 (5). – P. 771-82.
115. Handel, A.C. Risk factors for facial melasma in women: a case–control study / A.C. Handel [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2014. - 171. - P. 588–594.

116. Hassan, I. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women / I. Hassan [et al.] // *J Dermatol.* – 1998. – 25. – P. 510–512.
117. Hayakawa, R. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis. A double blind controlled clinical trial / R. Hayakawa [et al.] // *Acta Vitaminol Enzymol.* – 1981. – 3. – P. 31–38.
118. Hexsel, D. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study / D. Hexsel [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2014. – 53. – P. 440-444.
119. Im, S. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes / S. Im [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2002. – 17. - P. 58–64.
120. Im, S. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melisma / S. Im [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – 146. – P. 165–167.
121. Imokawa, G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders / G. Imokawa // *Pigment Cell Res.* – 2004. - 17(2). – P. 96-110.
122. Imokawa, G. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis / G. Imokawa, M. Miyagishi, Y. Yada // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – 105. – P. 32–37.
123. Jang, Y.H. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis / Y.H. Jang [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – 24. - P. 1312–1316.
124. Jo, H.Y. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melisma / H.Y. Jo [et al.] // *J Dermatol.* – 2009. – 36. – P. 10–16.
125. Jones, K. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase / K. Jones [et al.] // *Pigment Cell Res.* – 2002. – 15. – P. 335-40.

126. Jutley, G.S. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review / G.S. Jutley [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – 70. – P. 369-373.
127. Kanechorn-Na-Ayuthaya, P. A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial / P. Kanechorn-Na-Ayuthaya [et al.] // *J Cosmet Laser Ther.* – 2012. – 14. - 150–4.
128. Kang, H.Y. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution / Kang H.Y. [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2010. – 19 (8). – P. 228-33.
129. Kang, H.Y. Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians / H.Y. Kang // *Ann Dermatol Venereol.* – 2012. – 4. – P. 144-147.
130. Kang, H.Y. What should be considered in treatment of melasma / H.Y. Kang, J.P. Ortonne // *Ann Dermatol.* – 2010. – 22 (4). – P. 373-8.
131. Kang, W.H. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies / W.H. Kang, S.C. Chun, S. Lee // *J Dermatol.* – 1998. – 25 (9). – P. 587–96.
132. Kang, W.H. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients / W.H. Kang [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2002. – 146. – P. 228–237.
133. Katsambas, A. Melasma. Classification and treatment / A. Katsambas, C. Antoniou // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 1995. – 4. - P. 217-23.
134. Katsambas, A.D. Depigmenting and bleaching agents: coping with hyperpigmentation / A.D. Katsambas, A.J. Stratigos // *Clin Dermatol.* – 2001. – 19 (4). – P. 483–8.
135. Keeling, J. Mequinol 2%/tretinoin 0.01% topical solution for the treatment of melasma in men: a case series and review of the literature / J. Keeling [et al.] // *Cutis.* – 2008. – 81. – P. 179-183.

136. Khemis, A. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial / A. Khemis [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2007. - 156. – P. 997-1004.
137. Kim, E.H. The vascular characteristics of melasma / E.H. Kim [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2007. – 46. – P. 111-116.
138. Kim, J.E. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser / J.E. Kim [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2013. – 38. – P. 167–171.
139. Kim, J.Y. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melisma / J.Y. Kim, T.R. Lee, A.Y. Lee // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – 133. – P. 191–200.
140. Kim, N.H. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melisma / N.H. Kim [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – 132. – P. 2622–2631.
141. Kimball, A.B. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, doubleblind, vehicle-controlled trial / A.B. Kimball [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – 162. – P. 435-441.
142. Kimbrough-Green, C.K. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients A vehicle-controlled clinical trial / C.K. Kimbrough-Green [et al] // *Arch Dermatol.* – 1994. – 130. – P. 727–733.
143. Kippenberger, S. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR–regulation by steroid hormones / S. Kippenberger [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. - 110. – P. 364–367.
144. Kligman, A.M. A new formula for depigmenting human skin / A.M. Kligman, I. Willis // *Arch Dermatol.* – 1975. – 111. – P. 40-48.
145. Lakhdar, H. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women / H. Lakhdar [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2007. – 21. – P. 738-42.

146. Lee, J. Mechanisms of melanogenesis inhibition by 2,5-dimethyl-4hydroxy-3(2H)-furanone / J. Lee [et al.] // *Br J Dermatol.* - 2007. – 157 (2). – P. 242–8.
147. Lee, J.H. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial / J.H. Lee [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2006. – 32. – P. 626–31.
148. Lieberman, R. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients / R. Lieberman, L. Moy // *J. Drugs Dermatol.* – 2008. – 7. – P. 463–465.
149. Lim, J.T. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid / J.T. Lim // *Dermatol Surg.* – 1999. – 25. – P. 282-284.
150. Lin, J.Y. Melanocyte biology and skin pigmentation / J.Y. Lin, D.E. Fisher // *Nature.* – 2007. – 445. – P. 843-50.
151. Lindsay, H.C. Chloasma uterinum / H.C. Lindsay // *Arch Derm Syphilol.* – 1946. – 53. – P. 58.
152. Lutfi, R.J. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melisma / R.J. Lutfi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1985. – 61. – P. 28-31.
153. Mahmood, K. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females / K. Mahmood [et al.] // *J Pak Assoc Dermatol.* – 2011. – 21. – P. 241–247.
154. Mahmoud, B.H. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin / B.H. Mahmoud [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – 130. – P. 2092–2097.
155. Mandry Pagan, R. Mandibular melisma / R. Mandry Pagan, J.L. Sanchez // *P R Health Sci J.* – 2000. – 19. – P. 231–234.
156. Miot, L.D. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study / L.D. Miot [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2010. – 32. – P. 676–682.

157. Miot, L.D. Physiopathology of melasma / L.D. Miot, M.G. Silva, M. E. Marques // *An Bras Dermatol.* – 2009. – 84. – P. 623-35.
158. Nazzaro-Porro, M. Azelaic acid / M. Nazzaro-Poro // *J Am Acad Dermatol.* – 1987. – 17 (6). – P. 1033–41.
159. Newcomer, V.D. A melanosis of the face ("chloasma") / V.D. Newcomer, M.C. Lindberg, T.H. Sternberg // *Arch Dermatol.* – 1961. – 83. – P. 284–299.
160. Nicolaidou, E. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation / E. Nicolaidou, A.D. Katsambas // *Clin Dermatol.* – 2014. – 32. – P. 66-72.
161. Nijo, T. Treatment of melasma with tranexamic acid / T. Nijo // *Clin Res.* – 1979. – 13. – P. 3129-3131.
162. Ortonne, J.P. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melisma / J.P. Ortonne [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – 23. - P. 1254-1262.
163. Palumbo, A. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone / A. Palumbo [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 1991. – 1073 (1). – P. 85–90.
164. Passeron, T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research / T. Passeron // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. - 27 (1). – P. 5-6.
165. Patel, A.B. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders / A.B. Patel, R. Kubba, A. Kubba // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – 79. – P. 367-375.
166. Pathak, M.A. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melisma / M.A. Pathak, T.B. Fitzpatrick, E.W. Kraus // *J Am Acad Dermatol.* – 1986. - 15. – P. 894–899.
167. Pawelek, J.M. Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: a central role for melanotropins? / J.M. Pawelek [et al.] // *Pigment Cell Res.* – 1992. – 5. – P. 348–356.
168. Pelletier, G. Localization of sex steroid receptors in human skin / G.Pelletier, L. Ren // *Histol. Histopathol.* – 2004. – 19. – P. 629–636.

169. Pérez, M. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melisma / M. Pérez, J.L. Sánchez, F. Aguiló // *J Invest Dermatol.* – 1983. – 81. – P. 543-545.
170. Plenck, J.J. *Doctrina de Morbis Cutaneis Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingtur* / J. J. Plenck. - Vienna, J.F: Van Overbeke, 1776.
171. Poojary, S. Tranexamic Acid in Melasma: A Review / S. Poojary, K. Minni // *Pigmentary Disorders.* – 2015. – 2. – P. 228.
172. Pratchyapruit, W. Instrumental analysis of the pattern of improvement and that of recurrence of melasma in Thai females treated with Kligman-Willis triple combination therapy: confirmation by using its two different formulae / W. Pratchyapruit [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2011. – 17. – P. 226-33.
173. Prignano, F. Therapeutical approaches in melisma / F. Prignano [et al.] // *Dermatol Clin.* – 2007. – 25 (3). – P. 337–42.
174. Resnik, S. Melasma induced by oral contraceptive drugs / S. Resnik // *JAMA.* – 1967. – 199. – P. 601–605.
175. Rigopoulos, D. Hyperpigmentation and melasma / D. Rigopoulos, S. Gregoriou, A. Katsambas // *J Cosmet Dermatol.* – 2007. – 6. - P. 195-202.
176. Ritter, C.G. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical casecontrol study / C.G. Ritter [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. - 27(9). – P. 1088-94.
177. Sacre, R.C. Melasma idiopático: avaliação das funções tireoidiana, prolactínica e gonadal feminine / R.C. Sacre [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 1996. – 71. – P. 195-198.
178. Sanchez, N.P. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study / N.P. Sanchez [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1981. – 4. – P. 698–710.
179. Sarkar, R. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study / R. Sarkar [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2010. – 24. – P. 768-772.
180. Sarkar, R. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients / R. Sarkar, S. Bansal, V.K. Garg // *J Cutan Aesthet Surg.* – 2012. – 5. – P.247-253.

181. Sarkar, R. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? / R. Sarkar, P. Arora, K.V. Garg // *J Cutan Aesthet Surg.* – 2013. – 6. – P. 4-11.
182. Sarkar, R. Melasma update / R. Sarkar [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* – 2014. - 5 (4). – P. 426-35.
183. Sarkar, R. Newer and upcoming therapies for melisma / R. Sarkar, S. Chugh, V.K. Garg // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2012. – 78. - P. 417-428.
184. Scheinfeld, N.S. Melasma / N.S. Scheinfeld // *Skinmed.* – 2007. – 6. - P. 35-7.
185. Scott, M.C. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation / M.C. Scott, I. Suzuki, Z.A. Abdel-Malek // *Pigment Cell Res.* – 2002. – 15. - P. 433–439.
186. Sharquie, K.E. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melisma / K.E. Sharquie, S.A. Al-Mashhadani, H.A. Salman // *Dermatol Surg.* – 2008. – 34. – P. 1346-1349.
187. Sheth, V.M. Melasma: a comprehensive update: part II / V.M. Sheth, A.G. Pandya // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – 65 (4). – P. 699–714.
188. Sialy, R. Melasma in men: a hormonal profile / R. Sialy [et al.] // *J Dermatol.* – 2000. – 27. – P. 64-5.
189. Situm, M. Melasma-updated treatments / M. Situm [et al.] // *Coll Antropol.* – 2011. - 35 (2). – P. 315-318.
190. Stemmer-Rachamimov, A.O. NHE-RF, a merlin-interacting protein, is primarily expressed in luminal epithelia, proliferative endometrium, and estrogen receptorpositive breast carcinomas / A.O. [et al.] // *Am J Pathol.* – 2001. – 158. – P. 57–62.
191. Suzuki, I. Participation of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation / I. Suzuki [et al.] // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 1999. – 4. – P. 29–34.

192. Tamega, A. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women / A. Tamega [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – 27. – P. 151–156.
193. Tamega, A. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women / A. Tamega [et al.] // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – 37. - P. 222–228.
194. Thornton, M.J. The biological actions of estrogens on skin / M.J. Thornton // *Exp. Dermatol.* – 2002. – 11. – P. 487–502.
195. Torok, H.M. A comprehensive review of the longterm and short-term treatment of melasma with a triple combination cream / H.M. Torok // *Am J Clin Dermatol.* – 2006. – 7 (4). – P. 223–30.
196. Torok, H.M. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12 month treatment for melasma / H.M. Torok [et al.] // *Cutis.* – 2005. – 75. – P. 57-62.
197. Tse, T.W. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melisma / T.W. Tse, E. Hui // *J Cosmet Dermatol.* – 2013. – 12. – P. 57-66.
198. Tzouveka, E. Epidemiology and Risk Factors of Melasma / E. Tzouveka // *Pigmentary Disorders.* – 2014. - S1:002.
199. Vermeulen, A. Hormonal effects of a 5 alpha-reductase inhibitor (finasteride) on hormonal levels in normal men and in patients with benign prostatic hyperplasia / A. Vermeulen [et al.] // *Eur. Urol.* – 1991. – 20. – P. 82–86.
200. Victor, F.C. Melasma: a review / F.C. Victor, J. Gelber, B. Rao // *J Cutan Med Surg.* – 2004. – 8 (2). – P. 97-102.
201. Wiedemann, C. (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro / C. Wiendemann [et al.] // *Contraception.* – 2009. – 80. – P. 292–298.
202. Wu, I.B. Melasma / I.B. Wu [et al.] // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2012. – 147. – P. 413–418.
203. Wu, S. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid / S. Wu [et al.] // *Aesthetic Plast Surg.* – 2012. – 36. – P. 964–70.

204. Yazdanfar, A. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study / A. Yazdanfar, B. Hashemi // Iran J Dermatol. – 2010. - 13. – P. 51-53.
205. Zaleski, L. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review / L. Zaleski, S. Fabi, M.P. Goldman // J Drugs Dermatol. – 2012. – 11. – P. 1316-1320.
206. Zhu, H.J. The clinical study of acidum tranexamicum on melisma / H.J. Zhu, X.H. Yang // Pharm Prog. – 2001. – 3. – P. 178-181.