

Термины и определения

Мелазма L81.1(от греч. melas - чёрный) или хлоазма (от греч. chloasma - зелень) — приобретённое нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, располагающимися преимущественно билатерально и симметрично на открытых участках тела, таких как лицо, шея, зона переднего и заднего декольте, разгибательная поверхность рук, имеющими неправильные контуры, склонными к слиянию и самопроизвольному разрешению при устранении провоцирующих факторов [1,3,4,5,7].

1. Краткая информация по состоянию (группе состояний)

1.1 Определение состояния (группы состояний)

Мелазма (от греч. melas - чёрный) или хлоазма (от греч. chloasma - зелень) — приобретённое нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета располагающимися преимущественно билатерально и симметрично на открытых участках тела, таких как лицо, шея, зона переднего и заднего декольте, разгибательная поверхность рук, имеющими неправильные контуры, склонными к слиянию и самопроизвольному разрешению при устранении провоцирующих факторов [1,3,4,5,7].

Несмотря на то, что «хлоазма» и «мелазма» - взаимозаменяемые синонимы, под термином «хлоазма» зачастую подразумевают подтип мелазмы, которому подвержены беременные, женщины с патологией половой системы и женщины, принимающие оральные контрацептивы [20,21]. Некоторыми авторами «хлоазма», «маска беременности», «пятна печени», «хлоазма матки», «cloasma gravidarum», «chloasma virgininum» и др. считаются устаревшими и семантически неподходящими терминами в связи с тем, что неполноценно характеризуют заболевание [28]. Тем не менее эти понятия до сих пор используются в дерматологической литературе.

1.2 Этиология и патогенез состояния (группы состояний)

Мелазма представляет собой результат повышенной активности меланоцитов, влияние на которые оказывают следующие этиологические факторы:

- Наследственная предрасположенность, обусловленная повышенной чувствительностью меланоцитов к различным раздражителям (стимулирующим воздействиям) [1,2,4,10].
- Фотоповреждение, вызванное ультрафиолетом [1,3,4,10].

- Повреждение, вызванное видимым светом (в частности, профессиональный контакт у пекарей и стоматологов) [15,28].
- Гормональный фон (заболевания щитовидной железы, приём оральных контрацептивов, беременность (особенно многоплодная беременность), перименопауза, новообразования яичников, дисфункциональные состояния яичников) [1-4,7,10,12,14].
 - Метаболические нарушения [1].
 - Заболевания печени и желудочно-кишечного тракта [1,21].
 - Недостаточность питания [7].
 - Хроническая гонорейная инфекция. [14]
 - Применение косметических или фармацевтических средств-фотосенсибилизаторов (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, фенитоин и др.) [1-3,7,10].

Этиопатогенез развития мелазмы до конца не изучен, на данный момент существует несколько основных теорий, большинство из которых имеют точки соприкосновения.

Большая часть исследований направлена на выявление механизмов повышения синтеза меланина, так как именно этот процесс является самым весомым в патогенезе появления гиперпигментации. Меланин синтезируется в с меланосомах, содержащих ряд ферментов, в частности – тирозиназу [13]. Большинство исследователей полагает, что в участках повреждённой кожи увеличено число меланоцитов и меланосом, усилена активность тирозиназы и выработка меланина [5,8,11]. Однако, согласно данным исследования от 2011 года, количество меланоцитов в областях залегания пигмента такое же, как и в неповрежденной коже, и, соответственно, появление пигментации связано с усилением меланогенеза, а не с увеличением числа клеток, продуцирующих пигмент [11].

Считается, что частично ответственность за усиление меланогенеза может лежать на подавлении или наоборот активации определенных генов. В частности, было зарегистрировано подобное повреждение гена H19 и генов пути Wnt в очагах мелазмы [11,13,19]. Есть также информация о подавлении генов, отвечающих за липидный обмен, нарушении целостности рогового слоя и замедленного восстановления барьерной функции в поражённых участках [11,17]. Это повреждение вполне вероятно может вносить свой вклад в развитие воспаления и цитокин-опосредованную активацию меланоцитов.

В другом эксперименте было показано, что активация ядерного фактора (NF-kb) и последующая экспрессия синтазы оксида азота (iNOS) в базальных кератиноцитах пигментированных очагов может быть одним из путей стимуляции меланогенеза. Интересно,

что одним из возможных активаторов NF- κ B является ультрафиолет, который абсолютным большинством авторов считается основным фактором развития пигментации [16].

В некоторых исследованиях были также отмечены выраженные изменения по типу солнечного эластоза в очагах мелазмы и высказано предположение о куммулятивном эффекте ультрафиолета: индукция выработки воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, эндотелин-1, альфа-меланоцитстимулирующего гормона (альфа-МСГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), ведёт к стимуляции меланоцитов и появлению пигментации [5,7,10,20,29].

Другим предположительным механизмом развития мелазмы являются повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и усиление васкуляризации (увеличение размера и количества сосудов) в очагах повреждённой кожи. Учитывая, что меланоциты человека в норме экспрессируют на своей поверхности рецепторы к VEGF, это указывает на возможность меланоцитов реагировать на ангиогенные факторы, и следовательно, объясняет роль сосудистого компонента в развитии мелазмы. Надо заметить, что клетки эндотелия сосудов могут вырабатывать цитокины, плазминоген и другие факторы, которые также влияют на меланогенез [5,7,9,10,18]. Стоит однако учитывать, что УФ-излучение является фактором стимуляции ангиогенеза, следовательно, сосудистые изменения в очагах хлоазмы могут быть всего лишь результатом хронического солнечного повреждения, сопровождающего гиперпигментацию [9].

В отдельных публикациях отмечается роль гормонального влияния, что основывается на повышенной экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в областях пигментации [6,18,20,24]. Помимо этого, данная теория косвенно подтверждается высоким уровнем эстрогена, прогестерона и меланоцитстимулирующего гормона во время беременности. Эти гормоны обладают способностью стимулировать меланогенез через ДОФАхром-таутомеразу и тирозиназу. Активация тирозиназы может осуществляться гормонами напрямую либо косвенно (через повышение уровня цАМФ) [6,18,28].

В этиопатогенезе мелазмы у мужчин основную роль отводят низкому уровню тестостерона, а также приёму диэтилстильбэстрола с целью лечения рака простаты [10].

Отдельное место в развитии пигментации по типу мелазмы занимают кератиноциты, фибробласты и их факторы, взаимодействующие с рецепторами на поверхности меланоцитов. У пациентов с мелазмой в участках пигментации повышена концентрация паракринных факторов, продуцируемых кератиноцитами и фибробластами. Так, например, повышенная продукция фибробластами такого белка как нейрегулин-1 может усиливать меланогенез, а подавление выработки ингибитора пути Wnt (Wif-1) в кератиноцитах и фибробластах приводит к стимуляции тирозиназы и активации переноса меланосом за счёт активации пути Wnt [8,9,18,19].

Большое значение в настоящее время придают также приёму лекарств-фотосенсибилизаторов. Так, применение фенитоина приводит к появлению мелазмы у 10% пациентов. Препарат оказывает прямое действие на меланоциты и вызывает накопление пигмента в базальном слое эпидермиса. Через несколько месяцев после отмены препарата пигментация самостоятельно регрессирует [10]. Ранее считалось, что приём оральных контрацептивов является одним из патогенетических факторов развития пигментации, однако в исследовании от 2009 года было показано, что семейный анамнез играет большую роль в появлении пигментации после приёма оральных контрацептивов: у женщин с семейным анамнезом вероятность развития хлоазмы после приёма оральных контрацептивов оказалась в 2,5 раза выше, чем у женщин, не имеющих такой наследственности [10,12].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Единой статистики по данному состоянию нет, различными авторами распространённость мелазмы расценивается от 1% в общей популяции до 50% в группах повышенного риска. Сбор данных затрудняется сложностью дифференциальной диагностики, а также тем, что обращаемость за медицинской помощью людей с легкой степенью тяжести мелазмы крайне незначительна [24].

Согласно данным медицинской статистики наиболее подвержены развитию мелазмы женщины от 25 до 50 лет с 3-6 фототипами кожи [1,3,18]. Среднестатистическое соотношение мужчин и женщин с подобными изменениями равняется 1:9 [3,24].

По данным некоторых авторов, наибольшая склонность к развитию мелазмы имеется у женщин латиноамериканской, азиатской, а также темнокожих этнических групп [8].

По различным сведениям от 15 до 75% беременных женщин имеют такую проблему как мелазма [5,7].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

L81.1 - Хлоазма.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют четыре основных формы мелазмы в зависимости от клинической картины:

1. Центрофациальная - очаги визуализируются в центральной части лба, на щеках, верхней губе (за исключением филтрума), спинке носа и подбородке. Является наиболее часто встречающимся клиническим вариантом, составляет 50-80% случаев [1,4,7,10,20,24].

2. Скуловая (молярная) - высыпания локализируются в области щёк (проекция моляров) и носа. Эта форма мелазмы характерна для пациентов мужского пола [1,4,7,10,20,25].

3. Мандибулярная - пигментация наблюдается в области углов нижней челюсти. Типично начало процесса в возрасте старше 40 лет, чаще всего встречается у пожилых людей [1,4,7,10,20,24].

4. Экстралицевой - редкий вариант пигментации, включающий в себя очаги на латеральных поверхностях щёк, шее, верхних конечностях, зоне переднего и заднего декольте, животе. Некоторые исследователи полагают, что наиболее частое развитие этой формы присуще женщинам в перименопаузе [1,4,7,10,20,24,28].

Гистологические типы мелазмы (данная классификация позволяет определить потенциальный ответ заболевания на терапию) [1,3,4,7,10]:

1. Эпидермальный тип.

2. Дермальный тип.

3. Смешанный тип.

Еще один способ предположительно оценить возможный ответ на терапию - это определение индекса площади и степени тяжести мелазмы (MASI) (Приложение Г1). Существуют также модифицированный MASI (mMASI) (Приложение Г2), шкала оценки тяжести мелазмы (MSS) (Приложение Г3), шкала качества жизни пациентов с мелазмой (MELASQOL) (Приложение Г4). [20,22,24,31-35].

1.6 Клиническая картина состояния (группы состояний)

Четко очерченные симметричные пятна гиперпигментации от светло- до темно-коричневого цвета, иногда с желтоватым оттенком. Поверхностно (эпидермально) располагающийся пигмент имеет, как правило, чёткие границы и насыщенный коричневый цвет. При дермальной форме залегания пигмента пятна более светлого цвета, возможен голубовато-серый оттенок, контуры высыпаний - нечёткие, размытые. При смешанной форме высыпания могут иметь коричнево-серый цвет либо неравномерную окраску. Средний диаметр пигментированных участков от 2 до 8 мм, им свойственна округлая, полициклическая или

дугообразная форма. Мелкие пигментированные пятна склонны к слиянию в очаги с неправильными контурами. У 2/3 пациентов очаги располагаются в центральной части лица, включая лоб, нос, область над верхней губой и подбородок. Реже пятна встречаются на щеках, скулах и в области углов нижней челюсти, еще реже - на шее, разгибательных поверхностях рук, зоне переднего и заднего декольте. Слизистые оболочки в процесс не вовлекаются. В случае появления мелазмы во время беременности, возможна также пигментация сосков и ареол грудных желёз, белой линии живота, околопупочной области, наружных половых органов и краёв малых половых губ [1,3,4,5,7,15].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты предъявляют жалобы на пятна, цвет которых варьирует от светло-коричневого до темно-серого, расположенные на открытых участках лица и тела [30]. Обычно элементы не сопровождаются субъективной симптоматикой.

При сборе анамнеза следует учитывать генетическую предрасположенность, частоту солнечного воздействия, гинекологический анамнез (беременность, гормональная терапия, прием оральных контрацептивов), эндокринологический анамнез (наличие заболеваний щитовидной железы), прием лекарственных препаратов, обладающих фотосенсибилизирующей активностью (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, некоторые антибактериальные препараты, фенитоин и др.) [15,36,38,39,46].

2.2 Физикальное обследование

Для постановки диагноза основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента. Проявления заболевания подробно *описаны в разделе «Клиническая картина»*.

- **Рекомендуется** при необходимости дополнительной количественной оценки площади поражения и тяжести использовать индекс MASI (Приложение Г1), модифицированный индекс площади поражения и тяжести (mMASI) (Приложение Г2) и шкалу тяжести мелазмы (MSS) (Приложение Г3) [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: MASI является интегральным показателем, включающим балльную оценку шести объективных симптомов: площадь поражения (A), выраженность (D) и

гомогенность (H) пигментации с расчетом индекса и оценки тяжести от 0 до 48. Индекс tMASI – оценивает площадь поражения и выраженность пигментации с итоговым индексом от 0 до 24. Шкала оценки тяжести MSS – оценка интенсивности пигментации по шкале от 0 до 3.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные диагностические исследования не применяются.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** осмотр с помощью люминесцентной лампы Вуда (340-400 нм) для определения глубины расположения пигмента [40,41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: При эпидермальном типе под лучами лампы Вуда пигмент выделяется наиболее ярко и контрастно. При дермальном типе под лампой Вуда пигментация не усиливается, ее контраст в сравнении с непигментированными участками кожи не становится более выраженным. При смешанном типе под лампой Вуда некоторые области становятся более яркими и контрастными, а некоторые – наоборот.

Исследование менее информативно для высоких фототипов по Фицпатрику (IV, V и VI). При обычном свете пигментация у таких пациентов будет определяться как голубовато-серая, либо не будет определяться совсем [10].

- **Рекомендован** осмотр с помощью дерматоскопии [1,3,4,7,10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендована** консультация врача-эндокринолога с целью определения гормонального статуса и последующей коррекции при необходимости [39,46].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендована** консультация врача-акушера-гинеколога с целью определения и коррекции уровня половых гормонов [12,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала при необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при эпидермальном типе: меланоциты, расположенные в базальном и супрабазальных слоях эпидермиса, больших размеров, содержат увеличенное количество меланосом, отмечается усиление ветвления дендритных отростков. При дермальном типе: наблюдаются поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты, состоящие из меланофагов. Пенетрация меланоцитов и меланина в дерму. Присутствие признаков солнечного эластоза. Усиление васкуляризации. [30,43,44,45].*

3. Лечение, включая немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Выбор метода, в частности инъекционного или аппаратного, зависит от клинической картины пациента и может определяться оснащением кабинета врача-косметолога.

- Всем пациентам независимо от клинической формы, тяжести заболевания и выбранной тактики терапии **рекомендовано** ежедневное применение солнцезащитных средств наружно [49, 50, 24, 51, 52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *использование солнцезащитных средств на ежедневной основе с фактором защиты не менее SPF 30 PA++++ (Broad-spectrum). Солнцезащитное средство должно наноситься в достаточном количестве (2 мг/см² или по правилу «чайной ложки» (Приложение Г5)), за 15–30 минут до выхода на солнце, необходимо обновлять солнцезащитное средство каждые 2-3 часа нахождения на солнце или сразу после контакта с водой. После проведения процедур, сопровождающихся нарушением целостности кожного*

барьера (химические пилинги, лазерные вмешательства) предпочтительно использование солнцезащитных средств на физических фильтрах (оксид цинка, диоксид титана) [1,114].

3.1. Консервативное лечение

Эпидермальный тип

Наружная терапия

- **Рекомендуется** для наружной терапии мелазмы:

азелаиновая кислота 20% крем для наружного применения, 1-2 раза в день наружно. [49,50,58,59,60,61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *длительность лечения индивидуальна и зависит от тяжести заболевания.*

#азелаиновая кислота 15% гель для наружного применения, 1-2 раза в день наружно. [49,50,58,59,60,61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *длительность лечения индивидуальна и зависит от тяжести заболевания.*

#адапален 0,1% гель, крем для наружного применения [94]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендовано** применение наружных средств с веществами, влияющими на меланогенез:

наружные средства с гидрохиноном 2% 1-2 раза в сутки 2-4 месяца до 6 месяцев или до достижения желаемого результата с последующим переходом на поддерживающую терапию в течение 6 месяцев или более [24,50,51,54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Наиболее частые побочные эффекты, связанные с применением гидрохинона: ирритантный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, поствоспалительная гиперпигментация, гипопигментация [57].*

наружные средства на основе койевой кислоты 1%-4% 1-2 раза в сутки 2 до достижения желаемого результата [41, 61, 63, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

наружные средства на основе ниацинамида 2%-5% 1-2 раза в сутки 2 до достижения желаемого результата [66,67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

наружные средства на основе аскорбиновой кислоты, аскорбил-2-фосфат магния, аскорбил-6-пальмитат 1-2 раза в сутки 2 до достижения желаемого результата [68,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

наружные средства на основе рудинола 0,3% 1-2 раза в сутки 2 до достижения желаемого результата [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

наружные средства на основе транексамовой кислоты 3%-6,5% 1-2 раза в сутки 2 до достижения желаемого результата [71,72,73,74,75,76,77,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

наружные средства с арбутином 2 раза в сутки до достижения желаемого результата [].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

• **Рекомендовано** проведение процедур поверхностных химических пилингов курсом 4-6 процедур 1 раз в 7-10 дней или до полного восстановления [79,80,81,82,83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пилинги, содержащие гликолевую кислоту 30%-50%, молочную кислоту 10%-30%, миндальную кислоту 10%-40%, пировиноградную кислоту 50%, азелаиновую кислоту, салициловую кислоту 30%, раствор Джесснера, ретиноевую кислоту, трихлоруксусную кислоту 10%-30%.

Аппаратная терапия

• • **Рекомендовано** лекарственный ультрафонофорез кожи с использованием препаратов, влияющих на меланогенез [120-122].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: на меланогенез будет оказывать супрессивное воздействие средства на основе аскорбиновой кислоты, арбутина, ниацинамида, койевой кислоты, транексамовой кислоты, глутатиона, отбеливающих пептидов [41,49,50,58-61,63-78].

- **Рекомендовано** селективные короткоимпульсные лазеры, интенсивный импульсный свет IPL [41,84,85,86,87,88,89,90,91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Селективные короткоимпульсные лазеры:

- *Лазер на парах меди 511 нм. Не проникает в глубокие слои.*
- *Q-Switched Nd:YAG- лазер с удвоенной частотой (532 нм), KTP-лазер. Имеет очень высокую 3-х месячную частоту рецидивов (64-81%). В связи с высоким риском поствоспалительной гиперпигментации не рекомендован для терапии мелазмы [88, 92]*
- *QS рубиновый (694 нм). В связи с высоким риском поствоспалительной гиперпигментации не рекомендован для терапии мелазмы [88,90,92]*
- *QS александритовый лазер (755 нм). В связи с высоким риском поствоспалительной гиперпигментации не рекомендован для терапии мелазмы. В связи с высоким риском поствоспалительной гиперпигментации не рекомендован для терапии мелазмы [88].*

Интенсивный импульсный свет IPL:

- *IPL (500-550 нм).*

Выбор параметров энергии на аппарате определяется в зависимости от клинической картины, глубины залегания пигмента и используемого оборудования.

Пациента следует проконсультировать по поводу необходимости поддерживающей наружной терапии для минимизации рисков рецидива.

Дермальный тип

- **Рекомендовано** длинноимпульсный лазер на красителе PDL, интенсивный импульсный свет IPL, неаблятивные фракционные лазеры курсом 1-4 процедуры с интервалом 1-2 месяца [41,84,85,86,87,88,89,90,91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- *Длинноимпульсный лазер на красителе PDL (585-595 нм) - используется для коррекции сосудистых дефектов (усиленная васкуляризация играет важную роль в патогенезе мелазмы). В меньшей степени поглощается меланином [95].*

- *Интенсивный импульсный свет IPL (560-1200 нм).*
- *Неаблятивные фракционные лазеры:*
 - *Диодный лазер 1440 нм*
 - *Фракционный Nd:YAG-лазер*
 - *Er:Glass-лазер 1540/1550 нм*
 - *Тулиевый лазер 1927 нм*

Выбор параметров энергии на аппарате определяется в зависимости от клинической картины, глубины залегания пигмента и используемого оборудования.

Пациента следует проконсультировать по поводу необходимости поддерживающей наружной терапии для минимизации рисков рецидива.

- **Рекомендовано** проведение поверхностно-срединных и срединных химических пилингов курсом 4-6 процедур 1 раз в 10-14 дней или до полного восстановления [79,80,81,82,83].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *пилинги, содержащие гликолевую кислоту >50%, пировиноградную кислоту >50%, салициловую кислоту >30%, раствор Джесснера (более длительная экспозиция), ретиноевая кислота, трихлоруксусную кислоту >30%.*

Перед проведением пилингом необходима предпилинговая подготовка, которая обеспечит [96]:

- *увеличение репаративного потенциал;*
- *ослабление барьерных свойств кожи;*
- *выравнивание микрорельефа кожи для наилучшего проникновения пилинг-агента;*
- *снижение активности меланоцитов для последующего уменьшения риска поствоспалительной гиперпигментации.*

Препараты и ингредиенты, используемые для предпилинговой подготовки:

- *препараты, содержащие альфа-гидроксикислоты (АНА) в концентрации до 20% и рН не менее 3,0;*
 - *препараты, содержащие ретинол в концентрации порядка 0,02%;*
 - *хелаторы ионов кальция (например, фитиновая кислота и ЭДТА)- для уменьшения когезии корнеоцитов;*
 - *антиоксиданты и противовоспалительные средства.*
- **При отсутствии эффекта от терапии рекомендовано:**

#транексамовая кислота таб. 250 мг 2 раза в сутки не более 6 месяцев [49,97,98,99,100,101,102,104]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Синтетическое производное лизина, которое препятствует связыванию пламиногена с его рецепторами, экспрессируемые на кератиноцитах. За счет этого снижается индуцированная ультрафиолетом активность плазмينا, концентрация свободной арахидоновой кислоты, продукция простагландинов, активность тирозиназы в меланоцитах и уровень меланоцитстимулирующего гормона. Также, транексамовая кислота снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелина-1 (стимуляторы ангиогенеза) [9,24,103].

Перед назначением необходимо проведение исследования системы свертывания крови (коагулограмма).

Возможно назначение в комплексной терапии с интенсивным импульсным светом (IPL) [105].

#глутатион капс. 500 мг 1 раз в сутки [24,106,107]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: глутатион — это трипептид, состоящий из аминокислот глутамина, цистеина и глицина. Ингибирует тирозиназу, эндогенный антиоксидант, снижает воспаление, увеличивает синтез феомеланина.

Смешанный тип

- При смешанной форме **рекомендовано** начинать терапию с коррекции пигментных нарушений, находящихся в эпидермисе, с переходом на коррекцию пигментных нарушений, находящихся в дерме [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Инъекционные методы

Все типы

- **Рекомендовано** проведение процедуры биоревитализации препаратами, влияющими на меланогенез, 6 процедур с интервалом 7-14 дней [115]

Комментарии: курс процедур с препаратами на основе каротиноида Фукоксантин F-199, витамина С, койевой кислоты, ретинола, транексамовой кислоты, глутатиона, отбеливающими пептидами.

- **Рекомендовано** проведение процедур мезотерапии препаратами, влияющими на меланогенез, курсом 6 процедур 1 раз в 7 дней [108,109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: курс процедур с препаратами на основе витамина С, койевой кислоты, ретинола, транексамовой кислоты, глутатиона, отбеливающими пептидами.

- **Рекомендовано** внутрикожное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) курсом 4-5 процедур с интервалом 2-4 недели [110,111,112,113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не проводится.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Для профилактики формирования и усиления мелазмы, а также рецидивов после терапии необходимо снизить частоту солнечного воздействия и наружно применять солнцезащитные средства.

6. Организация медицинской помощи

Лечение мелазмы осуществляется амбулаторно.

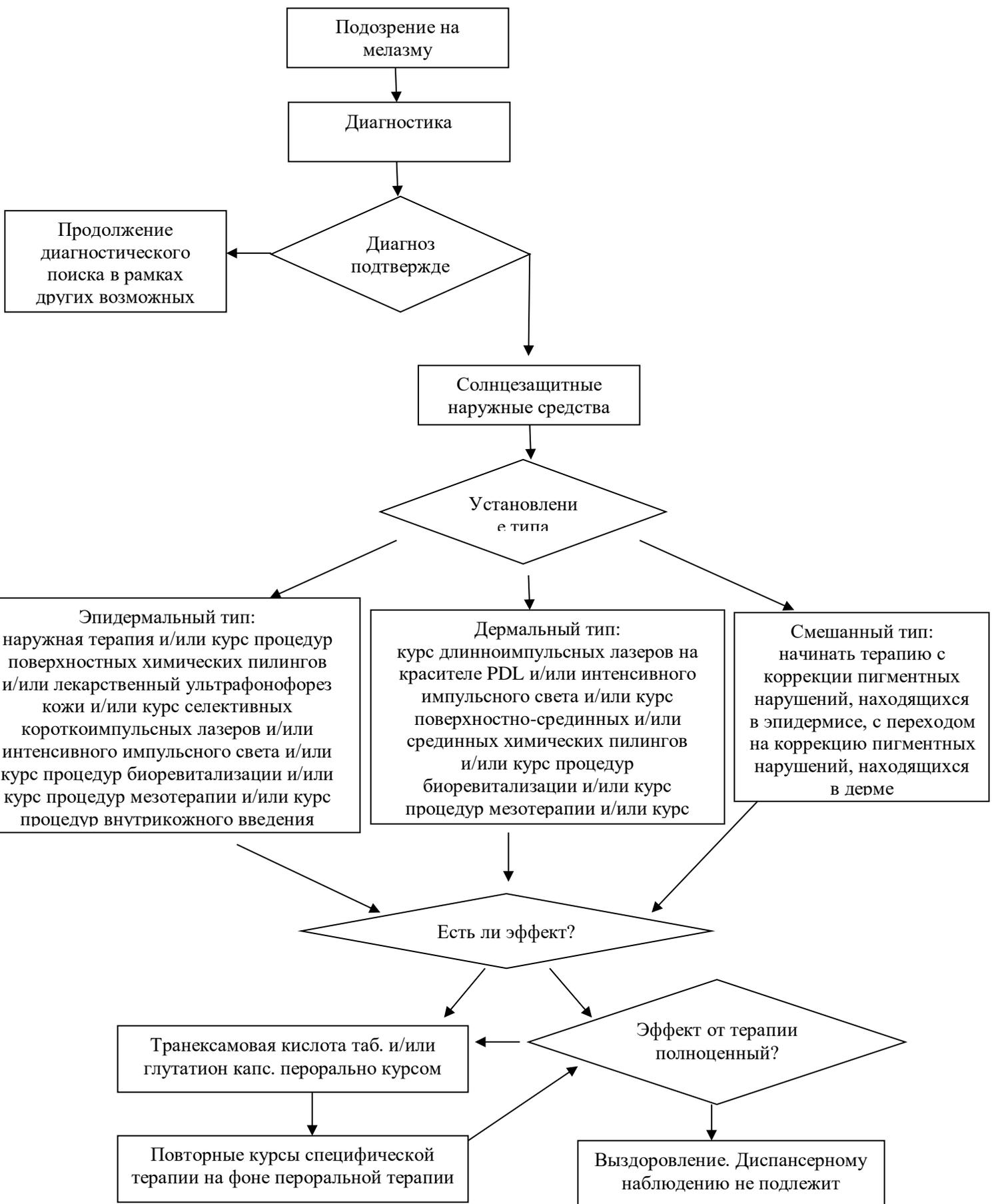
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

На исход заболевания может оказывать влияние сопутствующие эндокринологические заболевания, прием лекарственных препаратов с фотосенсибилизирующей активностью.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Уровень убедительности рекомендаций | Уровень достоверности доказательств |
|----|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. | Проведен осмотр с помощью люминисцентной лампы Вуда и/или проведена дерматоскопия | А, В | 1, 3 |
| 2. | Рекомендована консультация у врача-эндокринолога и/или врача-акушера-гинеколога | А, В | 1, 4 |

| | | | |
|----|---|------|------|
| 3. | Рекомендовано ежедневное использование солнцезащитных топических средств | А | 1 |
| 4. | При эпидермальном типе проведена наружная терапия азелаиновой кислотой или адапаленом и/или другими наружными средствами, влияющими на меланогенез и/или проведен курс процедур поверхностных химических пилингов и/или проведена терапия селективными короткоимпульсными лазерами и/или интенсивным импульсным светом IPL и/или проведен курс биоревитализации препаратами, влияющими на меланогенез, и/или курс мезотерапии препаратами, влияющими на меланогенез | В, С | 2, 4 |
| 5. | При дермальном типе проведена терапия длинноимпульсным лазером на красителе PDL и/или интенсивным импульсным светом IPL и/или неаблятивными фракционными лазерами и/или проведен курс поверхностно-срединных и/или срединных пилингов и/или проведен курс биоревитализации препаратами, влияющими на меланогенез, и/или курс мезотерапии препаратами, влияющими на меланогенез | С | 4 |



Приложение В. Информация для пациента

1. С целью предупреждения усиления выраженности гиперпигментации показан наружный уход за кожей с использованием специализированных средств, адаптированных для чувствительной кожи, а также средств с отбеливающими компонентами.

2. С целью предупреждения усиления уже имеющихся и появления новых очагов гиперпигментации пациентам следует избегать провоцирующих факторов: высоких температур окружающего воздуха, разогревающих местных процедур (вапоризация, разогревающие компрессы, маски и т.п.) и ультрафиолетового излучения (нахождение под прямыми солнечными лучами, посещение соляриев) , а также необходимо использовать ежедневно солнцезащитные средства UVA + UVB50+.

3. После окончания курса лечения с использованием аппаратных методов коррекции необходимо избегать чрезмерного ультрафиолетового излучения (прямые солнечные лучи, посещение солярия) до полной регенерации кожных покровов, а также использовать солнцезащитные наружные средства UVA + UVB50+ на открытых для попадания солнечного излучения участках кожи, каждые 2 часа пребывания на солнце.

4. После окончания основного курса лечения необходимо получать поддерживающую терапию наружными средствами.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. MASI. Индекс площади и тяжести мелазмы.

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

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

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

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

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

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

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

Приложение Г2. mMASI. Модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы.

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

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

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

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

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

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

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

Приложение Г3. MSS. Шкала оценки тяжести мелазмы.

Индекс MSS предназначен для оценки степени тяжести протекания мелазмы, а также потенциального ответа на терапию.

Оригинальное название: melasma severity scale (MSS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: для оценки степени тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

Для использования этой шкалы необходимо сравнить оттенок пигментированных пятен с окружающей неизменной кожей.

0 – разницы не отмечается. Окраска очагов примерно соответствует оттенку окружающей кожи.

1 – пигментированные пятна слегка темнее окружающей кожи.

2 – пигментированные пятна умеренно темнее окружающей кожи.

3 – пигментированные пятна заметно темнее окружающей кожи.

Ключ (интерпретация): Результат оценивается по шкале от 0 до 3 (0 = нет, 1 = легкая степень, 2 = умеренная степень и 3 = тяжелая степень).

Приложение Г4. MELASQOL. Шкала качества жизни пациентов с мелазмой.

Индекс MELASQOL предназначен для оценки качества жизни пациентов с мелазмой.

Оригинальное название: the Melasma Quality of Life scale (MELASQOL).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, Feldman SR, Chren MM. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. Br J Dermatol. 2003 Sep;149(3):572-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x. PMID: 14510991.

Курадовец А.А. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника melasqol-рус для косметологической практики // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №4.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: для оценки качества жизни пациентов с мелазмой.

Содержание (шаблон):

Русскоязычная версия стандартизированного международного опросника MELASQOL-РУС.

| N | Вопрос в оригинале | Перевод на русский язык |
|---|---|---|
| 1 | The appearance of your skin condition | Внешний вид состояния Вашей кожи |
| 2 | Frustration about your skin condition | Разочарование от состояния Вашей кожи |
| 3 | Embarrassment about your skin condition | Смущение от состояния Вашей кожи |
| 4 | Feeling depressed about your skin condition | Чувство депрессии относительно состояния Вашей кожи |

| | | |
|----|---|--|
| 5 | The effects of your skin condition on your interactions with other people (e.g. interactions with family, friends, closerelationship, etc.) | Влияние состояния Вашей кожи на взаимоотношения с другими людьми (например, взаимодействие с семьей, друзьями, близкими, и т.д.) |
| 6 | The effects of your skin condition on your desire to be with people | Влияние состояния Вашей кожи на Ваше желание быть с людьми |
| 7 | Your skin condition making it hard to show affection | Состояние Вашей кожи, затрудняющее проявление привязанности |
| 8 | Skin discoloration making you feel unattractive to others | Изменение цвета кожи, заставляющее Вас чувствовать себя непривлекательным для других |
| 9 | Skin discoloration making you feel less vital or productive | Изменение цвета кожи, заставляющее Вас чувствовать себя менее жизненно важным или продуктивным |
| 10 | Skin discoloration affecting your sense of freedom | Изменение цвета кожи, влияющее на Ваше чувство свободы |

Ключ (интерпретация): Используя психометрическую шкалу Ликерта (от 1 до 7), можно рассчитать индекс шкалы MELASQOL путем суммирования баллов по каждому вопросу (7-70). Чем выше значение индекса, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента.

Трактовка значений индекса MELASQOL-РУС

| Значение индекса | Трактовка |
|------------------|---|
| 0-7 | кожное заболевание не влияет на жизнь пациента |
| 8-25 | заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента |
| 26-40 | заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента |
| 41-54 | заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента |
| 55-70 | заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента |

Приложение Г5. Метод «чайной ложки» при использовании солнцезащитных средств

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

Оригинальное название: The teaspoon rule of applying sunscreen.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

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

Назначение: для оценки определения необходимого количества наносимого средства.

Содержание (шаблон):



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

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