

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

На правах рукописи

УДК 616.5-003.829.5-02-085

МИРЗОЕВА МАХПОРА ХУРСАНДМУРОДОВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ
ХЛОАЗМЫ У ЛИЦ С РАЗНЫМИ ФОТОТИПАМИ КОЖИ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, доцент

К.М. Мухамадиева

Душанбе-2024

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Современные представления о хлоазме	15
1.1. Этиопатогенетические факторы развития хлоазмы.....	15
1.2. Роль фототипа кожи в развитии хлоазм.....	27
1.3. Роль нарушений антиоксидантной системы и процессов микроциркуляции в развитии хлоазм.....	
1.4. Методы терапии хлоазмы.....	29
Глава 2. Материал и методы исследования	38
2.1. Характеристика обследуемых больных.....	45
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Определение фототипа кожи у пациентов с хлоазмам.....	51
2.2.2. Оценка выраженности пигментации у пациентов с хлоазмами.....	52
2.2.3. Определение гистологических типов хлоазмы лампой Вуда...	53
2.2.4. Определение функциональных параметров кожи.....	54
2.2.5. Оценка состояния микроциркуляции.....	55
2.2.6. Исследование состояния антиоксидантной системы.....	55
2.3. Лечение пациентов с хлоазмами.....	57
2.4. Статистическая обработка результатов.....	57
Глава 3. Полученные результаты	60
3.1. Клиническая характеристика обследуемых больных.....	62
3.2. Функциональные параметры кожи у пациентов с хлоазмами.....	62
3.3. Состояние микроциркуляции у пациентов с хлоазмами.....	76
3.4. Состояние антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами...	80
Глава 4. Результаты лечения пациентов с хлоазмами	84
Глава 5. Обзор результатов исследования	92
Выводы	114
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	132
Список литературы	134
Публикации по теме диссертации	135
	141
	151

Перечень сокращений, условных обозначений

- АК** - аскорбиновая кислота
- Акат** - активность каталазы
- АОС** - антиоксидантная система
- ГПТМ** – гиперемический тип микроциркуляции
- ДК** - диеновые конъюгаты
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ЗСТМ** – застойно-стазический тип микроциркуляции
- ИЭМ** - индекс эффективности микроциркуляции
- ЛДФ** – лазердоплерфлоуметрия
- МДА** - малоновый диальдегид
- НГТМ** – нормоциркуляторный тип микроциркуляции
- ПМ** – показатель микроциркуляции
- ПОЛ** - перекисное окисление липидов
- РКК** – резерв капиллярного кровотока
- СКО** - среднее квадратическое отклонение
- СПТМ** – стазический тип микроциркуляции
- УФО** – ультрафиолетовое облучение
- ФПК** - функциональные параметры кожи
- ЭП** - эндокринная патология

Введение

Актуальность темы диссертации.

Хлоазма, или мелазма является наиболее часто встречающимся видом гиперпигментации, представляющей собой приобретенный вид дисхромии, локализуемой преимущественно в области лица и характеризующейся резистентностью к проводимой терапии. [Адаскевич В.П., 2013; Алиева Н.А., 2014; Иконникова Е. В. и др., 2017]. Удельный вес хлоазмы составляет 1,5 до 33,3% случаев среди лиц с гиперпигментациями, а последние составляют 22,3% случаев в структуре дерматозов. [Алиева Н.А., 2014; Ксейко Д.А. и др., 2014; Аравийская Е.Р., 2013]. В связи с тем, что хлоазмы в 50-70 % случаев встречаются у лиц женского пола в возрасте от 20 до 52 лет, данный вид дисхромии является эстетически значимым дефектом кожи, негативно влияющим на качество жизни. Доказано, что хлоазмы встречаются во всех этнических группах, но наиболее высокая распространенность наблюдается среди более пигментированных фенотипов [Mahmoud В.Н.,2010; Kumar S. et al.,2014]

Среди основных факторов, влияющих на развитие хлоазмы выделяют наследственную предрасположенность и повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам, которая, по данным литературы заложена на генетическом уровне [Ксейко Д.А. и др., 2014., Mahmoud В.Н.,2010]. Несмотря на то, что хлоазму многие авторы называют «маской» беременности, провоцирующими факторами ее возникновения у 25- 32% женщин являются гормональный дисбаланс, у 18-24% - воспалительные заболевания со стороны женских половых органов, в 60% случаях - заболевания гепатобиллиарной системы, а в 77%- заболевания щитовидной железы. Доказано, что в 15 - 35% случаях хлоазма встречается у лиц, проживающих в тропических странах, причем чаще всего данный вид гиперпигментации развивается у лиц с темными фототипами [Круглова Л.С., 2017]. Считается, что ультрафиолетовое излучение вызывает воспалительный процесс в коже, в результате чего развивается ответная реакция в виде активизации функции меланоцитов.

Грамова И.И. (2017) в своих исследованиях указывает на то, что причиной хлоазм является повреждение сети капилляров, происходящее под воздействием ультрафиолетовых лучей, что становится причиной стимуляции тучных клеток, выделяющих биологически активные вещества, которые, в свою очередь стимулируют выработку меланина [Воронцова Т.С., 2013; Королькова Т.Н., 2019]. Роль сосудистых нарушений в патогенезе хлоазм доказывается воспалительными и деструктивными изменениями стенок сосудов в очагах поражения у лиц, подвергающихся длительному ультрафиолетовому облучению, что отражается не только на функции эпидермиса, но и на глубоких структурах кожи [Глаголева Е.Н., 2021]. Кроме того, на этом фоне выявлена избыточная выработка дезоксигемоглобина, за счет которого усиливается степень пигментации [Королькова Т.Н., 2014; Круглова Л.С., 2017].

Среди причин, вызывающих появление хлоазмы, одно из важных мест занимает нарушение процессов пероксидации, проявляющееся усиленной выработкой свободных кислородных радикалов и медиаторов воспаления, которые стимулируют пролиферацию дендритов и увеличивают активность тирозиназы [Королькова Т.Н., 2014; Круглова Л.С., 2017]. В других исследованиях указывается роль нарушений апоптоза, которые приводят к нарушениям гемодинамики в очагах поражения и неадекватной реакции меланоцитов [Грамова И.И. и соавт., 2017; Громова О.И. и соавт., 2017].

В настоящее время в косметологической практике применяется множество методов коррекции различных видов гиперпигментации, таких как химические пилинги, мезотерапия, лазерные шлифовки, а также используются многочисленные наружные средства с содержанием гидрохинона и аскорбиновой кислоты. Однако, как показывает практика, на фоне применения данных методов могут возникнуть такие виды вторичной гиперпигментации, которые намного хуже поддаются терапии, характеризуется хроническим течением и резистентностью к терапии. В большинство отбеливающих программ на сегодняшний день входит применение аскорбиновой кислоты, что доказывается ее мощными антиоксидантным и вазопротекторным действием, а

также положительным влиянием на устранение воспалительного процесса в тканях [Михайлова Н. П., 2012; Касихина Е.И.,2013; Лучина Е.А., 2013; Прохоров Д.В., 2017]. Осветляющий эффект аскорбиновой кислоты основан на восстановлении витамина Е и развитием реакции с супероксид-анионом, гидроксильным радикалом и липидными гидроперекисями. В других исследованиях доказано осветляющее действие аскорбиновой кислоты, развивающееся за счет ингибирования тирозиназы и восстановления окрашенных продуктов меланогенеза. Введение аскорбиновой кислоты в очаги гиперпигментации проводится в виде наружных суспензий и кремов, аппликаций, а также путем инъекционного введения, однако не во всех случаях эти методы оказывают желаемый результат, так как лишь в 6% случаев приводят к ремиссии а в 30% случаев сопровождаются нежелательными последствиями в виде усиления гиперпигментации, а в некоторых случаях приводят к образованию рубцовых деформаций.

В связи с вышеизложенным, хлоазмы являются актуальной проблемой дерматологии и косметологии, так как имеют мультифакториальные этиопатогенетические факторы, а лечение данной патологии представляет трудности в связи с развитием вторичной гиперпигментации и резистентностью к проводимой терапии. Изучение эффективности применения аскорбиновой кислоты в терапии хлоазм у лиц с разными фототипами с учетом состояния микроциркуляции и перекисного окисления липидов в Таджикистане не проводилось, в связи с чем данная работа является актуальной.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Доказана клиническая эффективность применения нелокальной селективной и неселективной фотодеструкции, которая выявлена соответственно, у 80,3% и 65,3% пациентов с хлоазмами и лентиго [Селиванова О.Д., 2011]. В комплексной терапии меланозов при разных фототипах кожи доказана эффективность применения холекальциферола, который в 2 раза повысил эффективность лечения по сравнению с традиционными методами, то есть в 58,5 % против 26,6 % случаев [Шелемба Е. И.,2018] Доказана взаимосвязь

тяжести течения хлоазмы с активностью процессов неоангиогенеза, а также влияние отбеливающего крема, содержащего альфа-арбутин, гликолевую кислоту и дипальмитат койевой кислоты на ее клиническую эффективность [Шаруханова А. А., 2017]. Выявлена эффективность местного применения 15% геля азелаиновой кислоты для лечения хлоазмы у женщин в период беременности и выявлено отсутствие общетоксических эффектов от применения данного препарата [Шперлинг Н. В., 2018]. Доказана высокая эффективность транснекамовой кислоты в терапии хлоазмы, в связи с воздействием ее на систему плазминогена [Вашкевич Ю. И., Крумкачев В. В., 2021].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Распространённость, особенности клинического течения хронических дерматозов и косметических дефектов кожи, оптимизация терапии (срок выполнения 2018-2022 гг., ГР № 0118ТJ00858), а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика работы

Цель исследования: Оптимизация терапии хлоазмы у лиц с разными фототипами кожи.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений хлоазмы в зависимости от фототипа кожи и сопутствующих заболеваний.
2. Изучить функциональные параметры кожи и состояние микроциркуляции у больных с хлоазмами при разных фототипах кожи
3. Изучить содержание аскорбиновой кислоты в крови больных с хлоазмами и оценить у них состояние антиоксидантной защиты.
4. На основании полученных данных разработать комплексную терапию хлоазм

с применением аскорбиновой кислоты и оценить ее клиническую эффективность.

Объект исследования

Объектом исследования служили 232 пациента в возрасте от 30 до 50 лет, которые находились на амбулаторном лечении в кожном отделении Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» и в косметологической клинике «Мерлен» в период с 2018 по 2021 годы. Среди пациентов с хлоазмами 167 (72,0%) человек составили женщины, а 65 (28,0%) мужчины.

Предмет исследования

Предметом исследования явилось изучение функциональных параметров кожи, состояния микроциркуляции и антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами при разных фототипах кожи и разработка комплексной поэтапной терапии

Научная новизна исследования. Впервые выявлено, что хлоазма составляет 232 (19,4%) случая из числа пациентов, обратившихся за косметологической помощью. Установлено, что у лиц с темными фототипами хлоазма встречается в 3,4 раза чаще и отличается более тяжелым клиническим течением, чем у лиц со светлым фототипом. Выявлено, что у 221 (95,3%) пациентов с хлоазмами наблюдаются сопутствующие заболевания внутренних органов, причем при центрофациальном типе хлоазмы чаще наблюдаются заболевания ЖКТ, а при молярном и мандибулярном типах хлоазмы - эндокринная патология. Доказано, что в 89,7% случаях у пациентов с хлоазмами наблюдаются нарушения антиоксидантной системы, в 85,3% - нарушения состояния микроциркуляции, в 72,8% случаях - нарушения функциональных параметров кожи. Выявлено, что у 89,7% пациентов с хлоазмами наблюдаются низкие уровни в крови аскорбиновой кислоты, что отражается на состоянии антиоксидантной системы, особенно у пациентов с темными фототипами кожи. Доказано, что применение на первом этапе лечения хлоазм лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой и системного применения

аскорбиновой кислоты в 61,8% случаев приводит к выраженному улучшению и в 3 раза уменьшает частоту рецидивов в отдаленном периоде.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов. При ведении пациентов с хлоазмами необходимо учитывать, что центрофациальная локализация гиперпигментации указывает на наличие у них заболеваний ЖКТ, а молярная и мандибулярная – на эндокринную патологию. У лиц с темными фототипами наблюдается наиболее тяжелое клиническое течение хлоазм, в связи с чем необходимо на первом этапе проводить наиболее щадящий метод терапии в виде лекарственного электрофореза аскорбиновой кислоты который в комплексе с его системным применением.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хлоазма в 232 (19,4%;1196) случаях является причиной обращения за косметологической помощью и встречается в 3 раза чаще у лиц с темными фототипами кожи. В 221 (95,3%) случаях хлоазма развивается у больных с сопутствующими заболеваниями внутренних органов. У пациентов с заболеваниями ЖКТ в 70,3% случаях наблюдается центрофациальный тип хлоазмы, в 90,0% пациентов с эндокринной патологией наблюдается молярный и мандибулярный типы хлоазмы.
2. У пациентов с темными фототипами кожи, по сравнению со светлыми в 1,2 раза чаще, наблюдаются нарушения ФПК и в 1,5 раза чаще – патологические типы микроциркуляции.
3. Низкие показатели аскорбиновой кислоты в крови и нарушения АОС наблюдаются у 162 (86,6%; 187) пациентов с хлоазмами, причем у пациентов с темными фототипами в 3 раза чаще выявляется истощение АОС, чем у пациентов со светлыми фототипами кожи (70/137;51,1% против 8/50;16,0%)
4. Проведение первого этапа терапии хлоазмы с применением лекарственного электрофореза и системной терапии аскорбиновой кислотой в 3,2 раза чаще

способствует достижению клинического эффекта у пациентов со светлыми фототипами кожи и в 1,5 раза –с темными фототипами, а также в 3 раза уменьшает частоту рецидивов в отдаленном периоде.

Степень достоверности результатов

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии хлоазмы у пациентов с разными фототипами кожи, функциональных параметров кожи, состояния микроциркуляции и антиоксидантной системы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности по специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни. Подпункт 3.2 Эпидемиология и статистика дерматозов в меняющихся условиях жизни. Возрастные и гендерные особенности дерматозов. 3.3 Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Совершенствование диагностики патологических состояний кожи с использованием современных инструментальных, клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. 3.4 Совершенствование лечения кожных и венерических болезней на основе современных исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения заболеваний кожи новыми лекарственными средствами, методами физиотерапии, наружными препаратами.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования

Автором лично выполнен весь объем клинических исследований, подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования, самостоятельно проведена оценка степени течения хлоазм с помощью индекса MASI и шкалы тяжести хлоазмы MSS, а также оценка фототипа по шкале Т. Фицпатрика, изучены функциональные параметры кожи, оценены типы микроциркуляции, показатели

антиоксидантной системы у лиц с разными фототипами кожи, проведен статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Теоретические, методологические и практические результаты исследования докладывались и были опубликованы на международных, республиканских, региональных, межвузовских, вузовских научно-практических конференциях, проводившихся как в Таджикистане, так и за его пределами в 2019-2022 гг.

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки», посвященные годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021) (Душанбе, 2020) и ежегодной XXVI- научно-практической конференции ГУ ИПОСЗ РТ «Новые направления развития медицинской науки и образования» (Душанбе, 2020).

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в их числе 3 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации Диссертация изложена на 149 страницах компьютерного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследований, главы обсуждения результатов, заключения и списка используемой литературы. В диссертации имеется 23 таблицы и 20 рисунков.

Глава 1. Современные представления о хлоазме

1.1. Этиопатогенетические факторы развития хлоазмы

Нарушения пигментации кожи представляют собой актуальную проблему дерматологии и косметологии, так как имеют многочисленные этиопатогенетические механизмы развития и характеризуются резистентностью к проводимой терапии [4,61]. Среди гиперпигментаций кожи, одним из часто встречающихся состояний является хлоазма, представляющая собой приобретённый вид дисхромии и локализуемая преимущественно в области лица [61,90]. Термин «хлоазма» произошел от греческого слова “cloazein”, что переводится, как «зеленоватый». В сообщениях Гиппократ (470-360 до н.э.) при описаниях гиперпигментных пятен используется термин «хлоазма», а среди причин их появления указывались воздействия солнца, жары, холода и воспалений кожи [4,8,20,90]. Некоторые авторы придерживаются термина «мелазма», что в переводе с греческого “melas” означает «чёрный». Джозеф Пленк в своей книге «Doctrine of Morbiscutaneis» называл данный вид гиперпигментации «Ephelis» (от греческого: маленькое пятно) и описал семь вариантов гиперпигментации: solyaris, ignealis, vesticario, gravidarum, hepatica, dismenorrhoealise и haemorrhoidalis. В 1934 и 1961 годах в зарубежной медицинской литературе появились первые научные сообщения, где при описании гиперпигментных пятен использовался термин «мелазма» [8,90]. В одном из них автор описывает случай 20-летней женщины из Лондона, у которой коричневатое поражение кожи над верхней губой усилилось после пребывания на солнце [90]. Во втором - авторы подробно описали случаи 15 пациентов в возрасте от 25 до 43 лет из Лос-Анджелеса, которые имели симметричную гиперпигментацию лица неизвестной этиологии, но у четырех из них, данный вид гиперпигментации развился во время беременности. То есть, в русскоязычной и иностранной литературе данный вид гиперпигментации встречается как в виде «мелазма», так и «хлоазма». Указывается, что в большинстве случаев первопричиной данного состояния является беременность [134]. Однако, некоторые авторы считают, что не у всех пациентов с хлоазмой

удается выявить анамнестические сведения о дебюте гиперпигментации во время беременности, тем более что данная патология встречается также у лиц мужского пола [139]. По мнению некоторых исследователей, приравнение мелазмы к хлоазме объясняется тем, что оба состояния представляют одну и ту же патологию с одинаковыми этиологическими факторами, но в отличие от хлоазмы, мелазма характеризуется более агрессивным течением, и не всегда провоцируется беременностью [36, 39]. Хотя другие авторы считают, что подходы к терапии хлоазмы и мелазмы разные, так как у них имеются различные механизмы этиопатогенеза. [46,47].

Подсчитано, что удельный вес хлоазмы составляет 15,3% в структуре пигментсодержащих образований кожи, которые составляют 22,3% случаев в структуре дерматозов [90]. Европейские исследователи указывают, что гиперпигментации на коже лица встречаются от 1,5 до 33,3% случаев в популяции, причем в 13,6% -29,9% случаях данное состояние наблюдается у мужчин, а в 50-70 % - у женщин [134,135]. По данным других исследователей, частота встречаемости данной патологии отличается в разных странах и достигает 25–30% среди женщин репродуктивного возраста, и в 10% случаев - среди мужчин [65]. Практический опыт показал, что ежедневно к врачу-дерматокосметологу обращаются не менее 10 пациентов с данным видом гиперпигментации [70,78,107]. Как показывают данные зарубежных исследователей, частота встречаемости хлоазмы зависит от национальной принадлежности пациента и в зависимости от этого составляет от 8,8% до 40% случаев в популяции [93,95,110].

По данным российских авторов, средний возраст выявленных лиц с хлоазмой составляет 32,5 года и варьирует от 20 до 52 лет [79]. Однако, по данным индийских исследователей, средний возраст составил 33,5 у лиц мужского пола и 31,5 - женского пола [129]. Авторами было показано, что продолжительность заболевания у мужчин и женщин соответственно составила 3,5 и 32 года. В других исследованиях доказано, что с проблемой хлоазмы обращаются за медицинской помощью 60% пациентов лиц в возрасте 30-35 лет

[83]. Среди азиатских женщин хлоазма встречается в 80–100% случаях [125,140]. В литературе российских и иностранных авторов описано немного эпидемиологических данных, характеризующих заболевание у мужчин. Было показано, что данный меланоз среди женщин регистрируется в 7-9 раз чаще, чем у мужчин, а в некоторые авторы [145,148,150,156] отмечают, что мужчины составляют до 10% больных с хлоазмой. В другом исследовании, проведенном в Индии, из 120 пациентов с хлоазмой, мужчины составили 25,8% случаев [129]. Кроме того, авторы показали, что солнечная экспозиция вызвала появление пигментации у 58,1% лиц, работающих на открытом воздухе и имеющих привычку использовать наружные растительные масла после купания в водоемах [139].

Доказано, что хлоазма встречается во всех этнических группах, однако эпидемиологические исследования показали высокую распространенность среди более пигментированных фенотипов, то есть, среди жителей восточноазиатских, стран, Индии, Пакистана, Ближнего востока и средиземно-африканских регионов [129,133]. В Северной и Южной Америке данный вид гиперпигментации распространен среди латиноамериканцев и бразильцев, которые живут в межтропических районах, где существует более сильное воздействие ультрафиолетового излучения. В литературе имеются сведения о проведенных исследованиях по изучению распространенности хлоазм в двух группах мексиканских и гватемальских рабочих мужского пола, которые проживали в Северной Каролине (США) [134,138]. Выявлено, что распространенность хлоазмы была высокой у лиц старше 30 лет, но в мексиканской группе было выявлено 70% случаев, а в гватемальской – у 36% мужчин [148,150]. Авторы связывают это с тем, что на развитие и распространенность заболевания влияют не только географические, но и генетические факторы [142,145].

Среди основных факторов, влияющих на развитие хлоазмы выделяют наследственную предрасположенность и повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам [152]. Считается, что предрасположенность к

повышенной чувствительности к УФ-излучению заложена на генетическом уровне [131]. Это объясняется тем, что у пациентов с различными видами гиперпигментации (хлоазма, поствоспалительная гиперпигментация, солнечное лентиго) были выявлены различные значения шифров аллелей генов, а идентификация полиморфизма генов позволила выявить у них генетические факторы высокого риска возникновения дисхромий и прогнозировать эффективность проведенного вида терапии [38]. На наследственную предрасположенность данного вида гипермеланоза указывают выявленные семейные случаи развития хлоазмы, которые по данным разных авторов варьируют от 10,2% до 61,0% случаев [38,47,64]. На основании эпидемиологических исследований, выявлена тесная взаимосвязь между отягощённым семейным анамнезом и развитием гиперпигментных пятен [70,98,157]. В других исследованиях, из всего количества пациентов с хлоазмой, в 48% случаев данная патология встречалась у родственников, причём в 97% случаев они являлись родными братьями или сёстрами [156]. Однако, некоторые авторы отрицают наследственную предрасположенность к хлоазме, так как выявили низкую частоту семейных случаев, которые по результатам их исследований составляют до 10% [3,160], что, может указывать на роль различных экзо и эндогенных факторов в развитии данного вида дисхромии [149,151,152]. В то же время, транскриптомное сравнительное исследование, проведенное среди пациентов с меланодермией, по сравнению с группой лиц без явлений гиперпигментации, выявило у больных с хлоазмой гены-модуляторы, стимулирующие меланогенез [151,152]. По данным авторов, у пациентов с хлоазмой отмечается высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, которые являются генетическими предикторами повышенного риска возникновения гиперпигментации [3,114,148,157]. В других исследованиях, у пациентов с хлоазмой выявлено снижение экспрессии гена H19, который, как известно, вызывает перенос меланина в кератиноциты [112,117]. При попытке воспроизведения экспериментальной гиперпигментации, авторы не выявили генетических признаков, что, по их

мнению подтверждает роль гена H19 в развитии меланодермии и укрепляет гипотезу об участии кератиноцитов в его физиопатогенезе [8,16,26]. Основными факторами риска, выявленными у мужчин, были солнечное облучение, которое было зарегистрировано в 48,8% случаях и семейный анамнез, выявленный в 39,0% случаях. Для женщин факторы риска были связаны с беременностью (45,3%), воздействием солнца (23,9%) и использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (19,4%).

Во многих литературных источниках хлоазму называют «маской беременных», так как высокие уровни эстрогена, прогестерона и меланокортина являются провоцирующими факторами развития меланодермии во время беременности [9,11,20]. Подсчитано, что примерно у 40-50% пациенток заболевание вызывается беременностью или применением оральных контрацептивов. По другим данным, хлоазма развивается у 8-34% женщин, принимающих комбинированные гормональные оральные контрацептивы. По мнению некоторых исследователей, хлоазма, вызванная беременностью проявляется вовлечением более крупных зон лица, без поражения кожи других локализаций, а не связанные с беременностью гиперпигментные пятна имеют более мелкие размеры [38,46,47]. Взаимосвязь хлоазм с беременностью связывают с тем, что данный вид дисхромий полностью исчезает в послеродовой период с возобновлением менструаций [50,64]. Некоторые исследователи считают, что связанная с беременностью гиперпигментация, обычно полностью исчезает (при лечении) в течение одного года после родов, а у 6% беременных наблюдается спонтанная ремиссия [136]. Однако, по мнению других исследователей, у 30% женщин хлоазма сохраняется в течение нескольких лет после родов [57,116]. Некоторые исследования выявили, что увеличение частоты рецидивов хлоазмы пропорционально увеличению количества беременностей, указывая на то, что вероятность развития меланодермии увеличивается с каждой последующей беременностью [69]. Однако, существует и другое мнение, указывающее, что наиболее высокий риск развития хлоазмы во время беременности имеют женщины с тёмным цветом

кожи, которые до беременности применяли оральные контрацептивы [132]. Заболевание более устойчиво к лечению у женщин, которые использовали оральные контрацептивы и имеют более интенсивную пигментацию. По мнению авторов, рецидивы хлоазмы часто встречаются при последующих беременностях, а вероятность их развития увеличивается при многоплодной беременности [131,132,146]

Выявлено, что распространенность меланодермии во время беременности значительно варьирует в разных странах. В перекрестном исследовании в южной части Бразилии выявлена меланодермия в 10,7% случаях из 224 беременных женщин. В Иране меланодермия была выявлена у 16% беременных женщин; в Марокко – у 37%; в Пакистане у 46% беременных [83,87]. Это усиливает доказательства участия гормонов в генезе заболевания, так как высокие уровни эстрогена, прогестерона и меланокортина являются возможными триггерирующими факторами развития меланодермии во время беременности. В то же время, исследования, проведенные во Франции в 1994 году выявили хлоазму всего у 5% из 60 беременных женщин. По мнению авторов, возможной причиной этого несоответствия между исследованиями может быть разница в типах кожи, что подтверждает гипотезу о том, что меланодермия чаще встречается у более меланизированных типов кожи. Поэтому был сделан вывод о том, что хлоазма, вызванная беременностью связана с наличием у них сопутствующих патологических состояний со стороны внутренних органов [139].

Несмотря на то, что хлоазму многие авторы называют «маской» беременности, и считается, что она возникает почти у каждой женщины во время беременности, среди других причин развития хлоазм выделяют такие как патология матки или придатков, а также приём контрацептивных препаратов. Однако выявлено, что у 25-32% женщин провоцирующим фактором данного вида гиперпигментации явился гормональный дисбаланс, не связанный с беременностью [57]. У 18-24% женщин с хлоазмами были выявлены воспалительные заболевания со стороны женских половых органов. [12]. В

литературе имеются данные, доказывающие, что одной из наиболее доказанных причин возникновения хлоазмы является изменения гормонального статуса, особенно проявляющегося в повышении уровня женских половых гормонов. Согласно некоторым исследованиям, у 51% пациенток с хлоазмой была обнаружена патология женских половых гормонов [50,57], а другие авторы выявили у пациенток с хлоазмой значительное повышение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов на 7-й день менструального цикла [46,47]. Этот фактор связывают с активацией бета и альфа эстрогенов, локализующихся в меланоцитах и вызывающих повышение синтеза меланина. Кроме того, у лиц, страдающих хлоазмами выявлен высокий уровень лютеинизирующего гормона. Следует отметить, что у мужчин с хлоазмой также отмечается повышение лютеинизирующего гормона на фоне сниженного уровня тестостерона [9]. Однако, другие исследователи не поддерживают гормональный фактор в развитии хлоазмы, так как выявили нормальные уровни этих гормонов у лиц разного пола, страдающих данной патологией [104]. Доказано, что наиболее частое развитие хлоазмы наблюдается в течение репродуктивного периода жизни женщины, причем выявлена её взаимосвязь с приёмом комбинированных оральных контрацептивных препаратов [90]. По мнению авторов, изменение показателей уровня эстрогена и прогестерона может быть провоцирующим фактором не только появления хлоазм, но и их рецидивов. Доказано, что стимуляция пигментообразования связана с взаимодействием эстрогенов с рецепторами меланоцитов [95]. В других исследованиях, методами иммуногистохимического анализа в гиперпигментированных участках кожи выявлено увеличение экспрессии рецепторов к эстрогенам [57]. В тоже время, существуют разноречивые мнения в отношении роли прогестерона в развитии хлоазм [16, 23, 31, 32, 35]. По данным одних авторов, в зонах гиперпигментации кожи выявлено увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону, по сравнению с участками здоровой кожи [50]. По мнению других авторов, связь с овариальными дисфункциями и гормональными нарушениями прослеживается

только у больных с пигментным околоротовым дерматитом Брока, который встречается преимущественно у женщин среднего возраста. В связи с этим, авторы рекомендуют проведение комплексного лечения данного состояния, с учетом коррекции основной патологии [61,149,153]

Среди других причин, длительный приём лекарственных средств, обладающих фотосенсибилизирующим эффектом, а также патология эндокринной и гепатобилиарной систем [4,8,20,64,79]. При этом выявлено, что у мужчин выявляются такие же нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, как и у женщин. Исследования, проведенные в Пуэрто-Рико показали, что хлоазма была выявлена у 10% мужчин, а гистопатологические признаки были такие же, какие были выявлены у лиц женского пола. Это указывает на то, что женские половые гормоны не могут быть существенным причинным фактором для развития заболевания [25,38,41,82].

Некоторые авторы являются сторонниками влияния климатических факторов и неблагоприятной экологической обстановки региона проживания больных на формирование хлоазм. По мнению некоторых авторов, тропический климат страны способствуют развитию болезни, так как среди жителей различных регионов с таким климатом было выявлено от 15 до 35% взрослых бразильских женщин, страдающих хлоазмой [28]. По данным Кругловой И.С. (2017) к развитию хлоазм предрасположены лица, проживающие в странах с жарким климатом и имеющие тёмные фототипы кожи [46]. Кроме того, наиболее важное значение в развитии хлоазм имеет значение такой климатический фактор, как повышенная инсоляция. По данным Задионченко Е.В. и соавторов (2015), хлоазмы могут носить преходящий или хронический характер, так как чаще всего гиперпигментация проявляется временно в весенне-летний период [36]. При обследовании больных с гипермеланозами кожи лица, проживающих в Объединенных Арабских Эмиратах, то есть, в стране с жарким климатом, хлоазмы были выявлены у 100% мужчин и 26,8% женщин [112]. По мнению авторов, большее количество мужчин объясняется тем, что они в силу своих профессий целый день находились вне дома, а

женщины являлись не работающими и редко подвергались ультрафиолетовому облучению. Эпидемиологические исследования, проведенные А.С. Handel и соавторами (2014) показали более высокую распространенность хлоазмы среди более пигментированных фенотипов, таких как восточноазиатские (японские, корейские и китайские), индийские, пакистанские, ближневосточные и средиземноморско-африканские [106]. При этом, в Северной и Южной Америке данный вид гиперпигментации распространён среди латиноамериканцев и бразильцев, которые живут в межтропических районах, где существует более сильное воздействие ультрафиолетового излучения [110]. В литературе имеются сообщения о роли ароматических полициклических углеводов, содержащихся в загрязнённом воздухе, которые в виде мельчайших частиц проникают в кожные покровы и активизируют свободнорадикальные процессы, отражающиеся на увеличении выработки металлопротеиназ, которые приводят к патологическим изменениям кожных покровов, в том числе, к развитию гиперпигментации [7]. В доказательство данной теории авторы предлагают именовать данный вид дисхромий, как «лентиго, индуцированное окружающей средой». По мнению исследователей, под действием ультрафиолетовой радиации активируются арил-углеводородные рецепторы, которые поддерживают нарушенные взаимодействия между меланоцитами, кератиноцитами и фибробластами, что отражается на устойчивом течении патологического процесса и резистентностью к проводимой терапии [8,27]. В исследованиях Базиной В.В. и соавторов (2012), доказано что ультрафиолетовое излучение является лишь триггерным фактором развития хлоазмы, а основной причиной хлоазм в 52–63% случаях у этих пациентов являются гормональные нарушения [8].

Доказано, что ультрафиолетовое воздействие способно вызвать появление гиперпигментных пятен у лиц, принимающих те или иные гормональные препараты с целью контрацепции [123]. Другие исследователи также доказали наиболее частое появление хлоазм у женщин, принимавших прогестеронсодержащие контрацептивные препараты [124]. Другие

исследователи также доказали, что хлоазмы выявляются у 8-34% женщин, принимающих комбинированные гестагенсодержащие оральные контрацептивы в качестве заместительной гормональной терапии [9,11,19]. Однако, эти данные противоречат другим исследованиям, в которых доказано, что появление хлоазм выявлено среди мужчин, принимавших антиандрогенный препарат финастерид, который подавляет выработку прогестерона, без изменения содержания эстрогена [25]. Этот факт подтверждают исследования, в которых доказана защитная роль прогестерона, так как выявлено снижение пролиферации меланоцитов под воздействием прогестеронсодержащих препаратов [26,36]. То есть, роль прогестерона в развитии хлоазм остается спорной. В то же время, роль женских половых гормонов доказывается тем, что хлоазма чаще наблюдается у женщин в период беременности [36].

По мнению некоторых исследователей, в развитии хлоазмы мала роль органов репродуктивной системы, а важным является наличие патологии печени и желчевыводящих путей и выраженное солнечное облучение. На роль патологии гепатобилиарной системы в развитии хлоазмы указывают исследования, проведенные Шелемба Е.И. и соавторами (2018), в которых повышение печёночных проб выявлены у 60 % мужчин и 25% женщин с данным видом дисхромии [79]. По мнению некоторых авторов, локализация хлоазм в периорбиккулярной и периорбитальной зоне указывает на патологию со стороны печени и желчевыводящих путей [82], хотя другие исследователи считают, что периоральная локализация гиперпигментации является признаком только овариальных дисфункций у женщин среднего возраста [70,78].

Одной из причин хлоазмы считается патология со стороны эндокринных органов [56]. В литературе приводятся результаты обследования 94 больных с заболеваниями щитовидной железы, у 77,0% которых были выявлены локальная гиперпигментация в виде хлоазмы и сетчатой формы гипермеланоза в области век [36]. Доказано, что у пациентов с хлоазмой в четыре раза чаще встречаются заболевания щитовидной железы [38,39]. Высказана роль аутоиммунного тиреоидита в развитии гиперпигментных пятен [39]. В этих

исследованиях показано, что у больных, страдающих хлоазмой часто выявляются нарушения функции щитовидной железы на фоне сопутствующих изменений показателей иммунитета. Однако, в других исследованиях, сравнительная оценка уровня гормонов щитовидной железы у лиц с хлоазмой и здоровых лиц, не выявила каких-либо отличий, что не подтверждает роли заболеваний щитовидной железы в патогенезе хлоазм [23]. Хотя, имеются доказательства того, что гормоны щитовидной железы прямым и опосредованным действием влияют на пигментные клетки, так как меланин, и гормоны щитовидной железы, так же как и катехоламины мозгового слоя надпочечников имеют общего биохимического предшественника, представленного аминокислотой тирозином [23,37]. Мельник А.П. и соавторы (2009), при исследовании гипофизарно-тиреоидной системы у больных с расстройствами пигментации кожи выявили у 92,1% пациента наличие патологии щитовидной железы, причём у 34,9% этих пациентов нарушения функции щитовидной железы характеризовались гипертиреозом, а у 57,2% - гипертиреозом. Авторами выявлено, что у больных с тиреотоксикозом наблюдались ограниченные формы хлоазмы [56].

В литературе имеются исследования, доказывающие роль нервной системы в развитии хлоазмы. Авторы уделяют внимание на повышенную концентрацию проопиомеланокортинов в крови, являющихся гормонами, связанными со стрессом, которые, по мнению исследователей могут активировать рецепторы меланокортинов в меланоцитах, вызывая усиление меланогенеза. Кроме того, пациенты с хлоазмами указывали на возникновение гиперпигментных пятен после стрессовых факторов и период аффективных расстройств [8,21]. На роль участия нервной системы в развитии хлоазмы указывают исследования, проведенные в Южной Корее, в которых сравнили результаты биопсии пигментированной и здоровой кожи, и выявили, что в пораженной коже наблюдается увеличение числа кератиноцитов, экспрессирующих рецептор фактора роста нервов, нервную эндопептидазу и нервные волокна [90]. То есть, авторы доказывают роль нейропептидов в развитии хлоазмы, хотя в других

публикациях указана роль данного фактора в патогенезе гипопигментных пятен [25,41].

В литературе приводятся данные о роли локализации и интенсивности окраски хлоазм в диагностике сопутствующих заболеваний внутренних органов. По мнению авторов, при заболеваниях печени хлоазмы имеют «грязно» серую окраску и располагаются на скулах и вокруг глаз, при заболеваниях щитовидной железы – имеют слабовыраженную гипепигментацию с островками депигментации в очагах поражения не только на коже лица, но и в других экстрафациальных локализациях. А при заболеваниях почек появляются темно-коричневые пятна на коже век, кистей и туловища [58, 60].

В литературе имеются работы, доказывающие генотипическую роль в выработке меланина у лиц с разной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам, то есть с разными фототипами кожи [70,78,118].

1.2. Роль фототипа кожи в развитии хлоазм

Известно, что фототип кожи, то есть, способность кожи реагировать на ультрафиолетовое излучение подразделяется на светлые и темные фототипы. Светлые фототипы (I и II) отличаются от темных тем, что они имеют более светлый цвет, легко обгорают под воздействием УФО и слабо подвергаются загару. Темные фототипы (III,IV, V) по цвету темнее светлых фототипов, отличаются устойчивостью к солнечным лучам и быстро подвергаются загару. У людей с разными фототипами кожи количество меланоцитов одинаково, но отличие заключается в функции меланоцитов и частоте распределении меланиновых пигментов. Известно, что основная функция меланина – это естественный фильтр УФ лучей. Однако выявлено, что меланин под воздействием солнечных лучей меланин окисляется и вызывает усиление активности свободных радикалов, которые, в свою очередь обладают повреждающим действием на клетки. Доказано что свойство вырабатывать пигмент сформировалось в процессе эволюции, и с одной стороны эта функция меланина заключается в защите от солнечного ожога, а с другой стороны – в

снижении пенетрации ультрафиолетовых лучей и защите от свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток кожи. Более высокие защитные свойства меланина у лиц с темными фототипами кожи связаны с размером и функцией меланосом, типа меланина и активности его передачи рядом расположенным кератиноцитам [79,84].

Существует мнение, что меланин является хорошим фильтром только для лиц с темными фототипами, а при светлых фототипах меланин увеличивает риск повреждения ДНК, за счет продукции активных форм кислорода [38,60, 46]. По данным литературы, меланоциты людей с темной кожей или способностью получать загар темного оттенка обладают большей способностью синтезировать меланин и транспортировать его в окружающие кератиноциты. Однако меланоциты лиц со светлой кожей и слабым эффектом загара имеют очень ограниченную способность к синтезу и транспортировке меланина. В литературе приводятся данные о том, что развитие хлоазмы отличается у лиц с разными фототипами кожи. Несмотря на то, что склонность к развитию хлоазмы отмечается независимо от расовых и этнических особенностей, наиболее часто данная патология наблюдается у лиц темными фототипами кожи. [18,19]. По мнению авторов, для пациентов со светлыми I и II фототипами кожи, характерна наследственно обусловленная выработка феомеланина, быстро окисляющегося под действием ультрафиолетовых лучей и обладающего слабыми и кратковременными защитными свойствами. В отличие от этого, лица с темными III–VI фототипами, наследственно предрасположены к выработке эумеланина, являющегося устойчивой формой пигмента и обеспечивающего нормальную физиологическую защиту от ультрафиолетовых лучей [5,17]. В выборке из 302 бразильских пациентов 34,4% обследованных имели III фототип кожи, 38,4% - IV фототип и 15,6% пациентов имели V фототип кожи. Проведенные исследования по изучению у 180 женщин влияния фототипа кожи на развитие хлоазмы показали, что 14% из них имели III фототип кожи, 45% - IV и 40% лиц относились к V фототипу. Аналогично, многоцентровое исследование с участием 953 пациентов из трех

различных бразильских регионов выявило, что 13% имели II фототип кожи, 36% - III, 40% относились к IV, а 10% к V фототипу кожи. Предполагается, что люди с I типом кожи не способны производить дополнительную пигментацию, а лица с VI типом кожи производят ее с максимальной эффективностью. Таким образом, типы кожи I и VI характеризуют фенотипы устойчивой пигментации. Об этом также свидетельствует небольшое количество случаев меланодермии среди населения Европы с преимущественно светлым фототипом кожи [90]. Существуют доказательства того, что пациенты с более низкими фототипами имеют тенденцию к развитию заболевания в более раннем возрасте. Это говорит о том, что меланин играет фотозащитную роль и задерживает возникновение мелазмы.

Показано, что тёмные фототипы кожи редко подвергаются данному состоянию из-за повышенного содержания у них пигмента эумеланина, обладающего антиоксидантными свойствами [20,21]. В то же время, фототип является важным фактором, определяющим чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению [19,21]. По мнению авторов, лица со светлыми фототипами более чувствительны к ультрафиолету, в связи с чем риск развития последствий фотоповреждения у них выше, чем у лиц с тёмными фототипами [17,22]. Это говорит о том, что меланин играет фотозащитную роль и задерживает возникновение гиперпигментации. Но в литературе имеются и противоречивые сообщения о роли фототипа в развитии хлоазмы. В одних исследованиях указывается, что гипермеланозы чаще наблюдаются у лиц со светлыми фототипами, в связи с их высокой чувствительностью к солнечным лучам [11,24], а у лиц с тёмными фототипами отмечается устойчивость к ультрафиолету [24,25]. В других исследованиях приводятся данные о том, что частота встречаемости гипермеланозов увеличивается в зависимости от увеличения фототипа кожи, то есть, от 0,26% у лиц II-м фототипом кожи до 2,6% - с III-м, 11,6% -с IV-м и 33% V-м фототипом кожи [11, 24, 25]. То есть, роль фототипа в развитии хлоазмы остаётся спорной.

Авторы, доказывающие роль фототипа кожи в развитии хлоазмы

указывается [78,79,80] демонстрируют связь гиперпигментации с уровнем содержания витамина Д, который, по мнению авторов, у лиц с темным фототипом вырабатывается меньше, чем при светлых фототипах. В связи с этим, авторы рекомендуют постоянно контролировать уровень витамина Д у лиц, пользующихся солнцезащитными кремами.

Несмотря на изученные триггерные факторы, в патогенезе гипермеланозов до сих пор не определены их отличия при разных фототипах кожи. Не установлены особенности залегания пигмента при различных видах гипермеланозов у пациентов с темными (IV-VI) и светлыми (I-III) фототипами кожи, что необходимо для выбора программ лечения.

1.3. Роль нарушений антиоксидантной системы и процессов микроциркуляции в развитии хлоазм

Данные литературы указывают, что одной из причин гиперпигментации может быть задержка обмена веществ в эпидермисе. Известно, что ультрафиолетовый свет может изменять обмен веществ в коже путем инактивации ферментов и способствовать отрыву кератиноцитов и шелушению рогового слоя. Все эти изменения приводят к активизации функции меланоцитов и приводят к накоплению поздних продуктов усиленной гликации [5,6], которая представляет собой не ферментативную реакцию связывания глюкозы и белков, липидов и нуклеиновой кислоты. Значительную роль в этом процессе играет так называемая реакция Майяра, представляющая собой выработку конечных продуктов усиленной гликации (advanced glycation end products – AGEs), которые образуются в больших количествах в организме при заболеваниях эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта, выявляющихся у женщин с гипермеланозами [2]. Избыточное накопление продуктов гликации, усиливает свободнорадикальные процессы и приводит к различным патологическим состояниям к коже [95]

Установлено, что пусковым механизмом формирования хлоазмы служат ультрафиолетовые лучи, которые вызывают фотоповреждение открытых участков кожи. По данным некоторых исследователей, под действием

ультрафиолетового излучения происходят физиологические реакции взаимодействия между структурными элементами кожи, характеризующиеся усилением выработки медиаторов воспаления и активных форм кислорода, что вызывает развитие воспалительного процесса, играющего важную роль в гиперпигментации. Доказано, что фотоповреждение приводит к высвобождению меланоцитстимулирующего гормона, который действует на меланоциты, стимулируя активность меланосом [18,19,21]. По мнению авторов, при высоком уровне фотоповреждения, гранулы меланина могут мигрировать в дермальный слой кожи, что приводит к стабильной пигментации и формированию устойчивого косметического дефекта. По данным Гориславской, (2019), под воздействием ультрафиолетового излучения пигментация усиливается при эпидермальном типе хлоазмы, и не изменяется при дермальном [25]. Однако, другие исследования не подтвердили данную гипотезу, так как гистологические исследования показали, что пораженные участки кожи, подвергшиеся солнечному излучению отличаются от прилегающей нормальной кожи повышенной плотностью как дермального и эпидермального меланина. По мнению авторов, усиление гиперпигментации в данном случае вызвано усилением меланогенеза в результате медиаторов воспаления и активных форм кислорода, которые стимулируют пролиферацию дендритов и увеличивают активность тирозиназы. В связи с чем, авторы рекомендуют при дермальном типе гипермеланозов применять более щадящие методы терапии в виде топического гидрохинона или 1% ретиноевой кислоты [25].

По мнению Чеккарелли М. (2017), стабильная гиперпигментация при дермальном типе хлоазмы объясняется тем, что дерма в отличие от эпидермиса не подвергается регулярному обновлению [77]. Это приводит к формированию устойчивого эстетического дефекта кожи, который можно устранить лишь удалив слой дермы, содержащий меланосомы. Роль ультрафиолетового излучения в развитии хлоазм доказывается и другими исследователями, по мнению которых данный вид дисхромии является признаком хронического

повреждения солнцем [12,17,22].

В литературе имеются данные о влиянии хронического ультрафиолетового излучения на синтез коллагена IV и VI типа, с последующим нарушением базальной мембраны и проникновением меланоцитов в дерму. По мнению исследователей, главная роль в этом процессе принадлежит матриксным металлопротеиназам, усиление синтеза которых происходит под влиянием ультрафиолета. Авторы считают, что именно с этим связаны рецидивы хлоазмы [5,9,11]. Выявлено, что под действием ультрафиолетового излучения происходит разрушение структуры гиалуроновой кислоты, что приводит к нарушению проницаемости сосудов и микроциркуляции в зоне повреждения [28]. Доказано, что ультрафиолетовые лучи способны активировать пептид проопиомеланокортин, который усиливает действие α -меланоцитстимулирующего гормона, приводящего к выработке меланокортин 1- рецепторного белка, под действием которого сигнальные механизмы запускаются не только внутри клетки, но и в непосредственной близости от них [14,16]. По мнению некоторых исследователей, степень воздействия ультрафиолета на синтез меланина зависит от функции кератиноцитов, которые под действием данного фактора вырабатывают цитокины, факторы роста и эндотелин-1 [3,19]. Однако, другие авторы считают, что под действием ультрафиолетовых лучей активизируются дермальные фибробласты, которые вырабатывая растворимые факторы, влияют на взаимодействие с эпидермальными и мезенхимальными отделами кожи, и таким образом, влияют на её пигментацию [29]. Указывая на роль фибробластов в развитии гиперпигментации, авторы приводят данные о том, выработка фибробластами меланоцитостимулирующих факторов происходит под действием стимулирующего эффекта таких цитокинов, как интерлейкин 1 α (IL-1 α) и фактор некроза опухоли α (ФНО α).

Несмотря на важную роль ультрафиолета в развитии хлоазмы, по мнению некоторых исследователей, под воздействием ультрафиолетового облучения развивается только эпидермальный тип хлоазмы, а дермальный тип не зависит

от ультрафиолетового воздействия. Кроме того, результаты биопсии кожи, пораженной хлоазмой, не подтвердили зависимости уровня локализации пигмента от степени воздействия ультрафиолета.

Среди причин, вызывающих появление хлоазмы, одно из важных мест занимает нарушение процессов пероксидации, так как доказано, что ультрафиолетовые лучи усиливают выработку свободных кислородных радикалов, что является провоцирующим фактором в усилении гиперпигментации [41,42]. По мнению других авторов, в результате нарушения процессов пероксидации усиливается неферментативное гликирование с образованием токсичных соединений и накапливается желто-коричневый пигмент – липофусцина, содержащий каротиноиды, которые усиливают пигментацию кожи. [42,43]. По мнению Болотной Л.И. (2013) при воспалении в коже появляется окись азота, которая синтезируется макрофагами из аминокислоты аргинин. Кроме того, макрофаги производят большое количество активных форм кислорода в виде супероксида и перекиси водорода [61]. При взаимодействии окиси азота с активными формами кислорода образуются высокотоксичные молекулы, которые в условиях *in vitro* ингибируют окислительные реакции. Доказано, что по мере расходования окиси азота происходит накопление темного пигмента [10]. Другие авторы также поддерживают роль свободнорадикального окисления в патогенезе хлоазм, указывая на то, что приводит к задержке обмена веществ в эпидермисе и развитию деструктивных изменений в тканях [43]. Другим механизмом влияния нарушений процессов пероксидации на развитие гиперпигментации является инактивация белков, происходящая под влиянием ультрафиолетового излучения, вследствие чего за счёт окисления аминокислот происходит нарушение выработки коллагена и эластина, что также приводит к патологическим изменениям кожных покровов [41]. Окислительное повреждение клеток, приводящее к деградации ферментативных белков, компенсируется такими жирорастворимыми антиоксидантами, как токоферолы, которые локализуясь в мембранах клеток, не только ингибируют процессы окисления, но и сами подвергаются фоторазрушению. То есть, под действием

длительного ультрафиолетового облучения, происходит декомпенсация антиоксидантной системы, что становится причиной формирования еще более усиленных процессов пероксидации [11]. В других исследованиях указывается, что в патогенезе хлоазмы особую роль играют нарушения апоптоза, развивающегося на фоне гиперпродукции активных форм кислорода [26,27], которые ингибируются витаминами А, Е и аскорбиновой кислотой, являющимися важными компонентами антиоксидантной защиты. [23,43]. Возможно, именно с этой целью при лечении хлоазмы широко используются различные методики терапии аскорбиновой кислотой.

Выявлено, что такой антиоксидант, как аскорбиновая кислота, особенно в сочетании с флавоноидами принимает активное участие в образовании основного вещества соединительной ткани, тем самым, укрепляя сосудистую стенку. Кроме того, аскорбиновая кислота, выполняя антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, регулирует процессы свертываемости крови, образования стероидных гормонов и регенерации тканей, а также принимает участие в синтезе коллагена, нормализует проницаемость капилляров [3, 7, 10, 11]. Некоторые авторы выявили, что при длительном применении противомаларийных препаратов и глюкокортикостероидов развивается дефицит витамина С, поэтому пациентам, находящимся на длительном применении иммуносупрессивной терапии, необходимо получать большие дозы аскорбиновой кислоты.

Выявлено влияние гормональных средств на сосудистые компоненты кожи, что проявляется развитием пролиферативно - деструктивных васкулитов, которые формируются за счет отложений на эндотелии сосудов циркулирующих иммунных комплексов [2,7,13,14]. В связи с этим, обязательным компонентом лечебной программы больных, находящихся на длительной гормональной терапии являются ангиопротекторы. Доказано, что аскорбиновая кислота является мощными вазопротекторным веществом и оказывает положительный эффект на укрепление сосудистой стенки [14]

Роль воспалительного процесса в развитии хлоазм доказывает и тем, что в

большинстве случаев данный вид гиперпигментации развивается как ответная реакция меланоцитов на травматизацию кожи, что влечет за собой нарушения ангиогенеза и изменения микроциркуляции в очагах поражения. [12,44]. При наличии нарушений общего и местного кровотока поддерживается посттравматическая воспалительная реакция кожи, что отражается на хроническом течении гиперпигментации [6,17,22]. Некоторые исследователи после проведения иммуногистохимических исследований в участках кожи, пораженных хлоазмой, выявили выраженные сосудистые изменения, характеризующиеся значительным увеличением количества кровеносных сосудов в дерме. [21,23,26]. Усиление ангиогенеза в зоне хлоазм доказано в работе Dessinioti С. и соавторов (2011), где приводятся результаты обследования женщин с данным видом гиперпигментации, у которых было выявлено увеличение количества и размеров сосудов в очагах поражения по сравнению с нормально пигментированными окружающими участками кожи [95]. Грамкова В.В., (2017) указывает, что причиной хлоазм быть повреждение сети капилляров, происходящее под воздействие ультрафиолетовых лучей, становится причиной стимуляции тучных клеток, выделяющих биологически активные вещества, которые, в свою очередь стимулируют выработку меланина [26].

Другие авторы также подтвердили связь между числом сосудов и интенсивностью пигментации в очагах мелазмы. Ими выявлено, что усиление микрокровоотока в очагах хлоазмы у пациентов, страдающими гормональными нарушениями, при воздействии ультрафиолетового излучения или других травмирующих экзогенных факторов приводит к чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов и усиливает процессы воспалительной реакции в коже [142]. Эти данные подтвердили и другие исследователи, которые методом конфокальной микроскопии выявили значительное увеличение количества сосудов в зоне локализации хлоазм [24]. Другие исследования также подтвердили роль сосудистых нарушений в патогенезе хлоазм, которые, по мнению авторов, связаны с высоким содержанием дезоксигемоглобина, за счет

которого усиливается степень пигментации. [45,46,47]. Доказано, что негативное воздействие на сосудистую систему кожи оказывает длинноволновое ультрафиолетовое излучение в субэритемных дозах, что отражается не только на функции эпидермиса, но и на глубоких структурах кожи [22]. Влияние субэритемных доз длинноволновых лучей на состояние кожных покровов было доказано на добровольцах, у которых на кожных покровах, подвергшихся воздействию этих лучей были выявлены значительные изменения структуры кожи, характеризующихся утолщением рогового и истончением зернистого слоёв, а в дерме были выявлены признаки воспаления в виде расширения сосудов микроциркуляторного русла и уменьшения количества эластических волокон. Данные признаки отличались от признаков утолщения рогового слоя и проявлений активации меланогенеза, характерных для врождённых механизмов защиты от ультрафиолета [42,47]. Было выявлено, что главным признаком меланодермии является увеличение количества сосудов с экспрессией ангиогенных факторов. Некоторые исследователи с помощью методов лазердоплерфлоуметрии также выявили у пациентов с хлоазмами повышенную плотность расположения функционирующих капилляров и более глубокое расположение сосудистой сети по сравнению с участками здоровой кожи [31]. Кроме этого, было выявлено, что на коже лица наблюдается более высокая плотность сосудистой сети, по сравнению с кожей конечностей, чем авторы объясняют частую локализацию гиперпигментаций на коже лица [31]. Давыдова А. В. с соавторами (2012) в своих исследованиях выявили особенности микроциркуляции на различных участках кожного покрова. Так, наиболее высокие показатели кожного кровообращения были выявлены в области щек, более низкие - в области лба и самые низкие в области подбородка, что возможно, может быть причиной более частой встречаемости центрофациального типа хлоазмы. По мнению авторов, в таком же порядке изменяются и глубина залегания и плотность функционирующих капилляров [32].

По данным некоторых исследователей, большую роль в развитии

гиперпигментации кожи играет увеличение сосудистого эндотелиального фактора роста, приводящее к увеличению количества и диаметра периферических кровеносных сосудов [78,79, 92]. Это было доказано тем, что разрушение кровеносных сосудов после применения желтого лазера с целью коррекции гиперпигментации привело к усилению пигментации в очагах поражения. Такой же эффект наблюдался при использовании транснекамовой кислоты, которая являясь ингибитором плазмина привела к разрушению сосудов в очагах поражения и ухудшила результаты терапии. [100,137].

Доказано, что на формирование приобретённых гиперпигментных пятен могут влиять функциональные параметры кожи [6,48]. По данным Шарухановой А.А. и соавторов (2017) при эпидермальном типе хлоазмы наблюдается меньшее содержание меланина, чем при дермальном и смешанном типе. Кроме того, у пациентов с эпидермальным типом хлоазмы наблюдались более высокие показатели рН кожи и гидратации кожи, а также более усиленная выработка кожного сала, по сравнению с дермальным типом мелазмы [65]. В литературе приводятся данные о том, что имеются отличительные особенности микроскопических показателей, выявленных на коже, подверженной хроническому воздействию ультрафиолетового излучения, которая характеризовалась сухостью и снижением ее кислотности. Наблюдения показали, что в отдаленном периоде у этих лиц на коже лица были выявлены зоны гиперпигментации. По мнению авторов, у лиц более старшего возраста появившиеся хлоазмы характеризовались длительным течением и трудно поддавались терапии. [48,49]. На развитие гиперпигментных пятен у женщин старше 30-ти лет указывают результаты исследований, доказывающих роль нарушений влагоудерживающей способности эпидермиса и пониженной жирности кожи, что приводит к постепенному обезвоживанию матрикса дермы [22,42], ухудшению микроциркуляции, изменению проницаемости сосудистой стенки и трофическим изменениям кожи, что приводит к повышенной чувствительности кожи к различным факторам и склонностью развития гиперпигментации [22,42,48,49].

В результате проведенного анализа у женщин в возрасте 30-40 лет с явлениями гиперпигментации кожи лица были выявлены основные клинико-морфологические изменения кожи лица, представленных нарушениями микрорельефа, уменьшения эпидермо-дермальной толщины, снижения эхогенности дермы и истончения контуров эпидермиса [9]. Были выявлены признаки дегидратации кожи в очагах хлоазм. [62]. По данным Бариновой Ю.А. и соавторов (2012) у лиц с темным фототипом, наблюдается равномерное распределение меланина по всему эпидермису от базального до рогового слоя, а внутри каждого кератиноцита он располагался в виде крупных меланосом эллиптической формы [9]. В отличие от этого, в коже европейцев меланосомальные комплексы, большей частью локализовались только в базальном слое, а в кератиноцитах меланосомы локализовались беспорядочно и неравномерно [8, 10]. Другие авторы [61,79] в своих исследованиях выявил, что при эпидермальном типе хлоазм выявлено меньшее содержание меланина, чем при дермальном и смешанном. Сравнительный анализ клинических проявлений этих типов хлоазм показал, что эритема в зоне хлоазмы характерна только для пациентов с дермальным типом хлоазмы. Кроме того, авторы выявили, что при дермальном типе хлоазмы, наблюдается более высокий показатель рН кожи и повышенная гидратация кожи. Авторы выявили, что при эпидермальном типе хлоазмы наблюдается более высокая выработка кожного сала в очагах поражения, а при дермальном типе, напротив, наблюдается снижение выработки кожного сала. То есть, биофизические свойства кожи играют немаловажную роль в развитии хлоазмы.

Таким образом, хлоазма, представляет собой мультифакториальное заболевание с разнонаправленными патофизиологическими механизмами повреждения кожи. В связи с локализацией хлоазмы преимущественно на лице, для изучения особенностей функциональных параметров кожи у данного контингента больных, определения глубины залегания пигмента и особенностей микроциркуляции в зонах поражения необходимо применение неинвазивных методов. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения

патогенетических механизмов хлоазмы в зависимости от фототипа кожи, биофизических параметров кожи, состояния местного кровотока, антиоксидантной защиты и сопутствующих заболеваний внутренних органов.

1.4. Методы терапии хлоазмы

Лечение хлоазмы является одной из сложных задач в дерматологии, так как в большинстве случаев наблюдается резистентность к проводимой терапии и рецидивы заболевания. С давних времен для лечения различного рода гипепигментаций использовали отбеливающие средства. До настоящего времени продолжает сохраняться принцип наружной терапии в виде применения таких отшелушивающих средств, как механическая и лазерная дермабразия, химический пилинг фруктовыми кислотами, ретиноидами и трихлоруксусной кислотой. С целью коррекции хлоазм применяются так называемые депигментанты, которые делятся на две группы: ингибиторы фермента тирозиназы и вещества, которые способны обратимо угнетать синтез меланина. К ингибиторам тирозиназы относятся гидрохинон, арбутин, койевая кислота, экстракт лакричника, витамин Е, а во вторую группу входят кислоты, поэтому их называют меланоцитотоксическими средствами, так как они оказывают антипролиферативное и цитотоксическое действие на меланоциты [70]. Кроме того, имеется широкий спектр косметических средств, в состав которых входит гидрохинон и различные кислоты [61].

В целом при лечении хлоазм придерживаются двух направлений. Одним из которых является отшелушивание рогового слоя с помощью альфагидроксикислот или аппаратных методов, а другим – применение специфической депигментирующей терапии с целью уменьшения продукции меланина (арбутин, койевая кислота, производные аскорбиновой кислоты) [61]. Однако, существующие методы лечения хлоазм не во всех случаях приводят к желаемому результату, в 6% случаев приводят к ремиссии, а в 30% случаев сопровождаются нежелательными последствиями в виде усиления гиперпигментации, а в некоторых случаях приводят к образованию рубцовых деформаций [87]. По мнению некоторых авторов, при устранении хлоазмы

могут возникнуть такие виды вторичной гиперпигментации, которые гораздо хуже поддаются терапии и характеризуется хроническим течением и резистентностью к терапии [89,95].

Препараты наружного применения при лечении хлоазмы хотя и оказывают положительный эффект, но некоторые из них сопровождаются побочными эффектами. Так, применение гидрохинона приводит к развитию аллергического контактного дерматита, поствоспалительной гиперпигментации, а также сопровождаются депигментацией окружающей очаги поражения кожи. Поэтому его рекомендуют применять в течение двух-трех месяцев и затем переходить на другие отбеливающие средства. Кроме того, гидрохинон, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими отбеливающими препаратами отличается своей повышенной чувствительностью к окислению и к нагреванию, что отражается на эффективности терапии. По данным некоторых авторов, гидрохинон вызывает такой побочный эффект, как развитие поствоспалительных гипермеланозов и явлений охроноза. В связи с этим, авторы рекомендуют применение комбинированной смеси, содержащей гидрохинон, ретиноид и солнцезащитный фильтр в форме водно-спиртового геля, который улучшает результаты терапии в 1,5 раза без указанных побочных эффектов. Основным недостатком койевой кислоты — ее сильная аллергенность, поэтому при первых признаках дерматита использование препарата следует прекратить. Азелаиновая кислота оказывает отшелушивающий эффект за счет подавления синтеза ДНК и РНК в гиперактивных меланоцитах и ингибирования тирозиназы. Несмотря на то, что эффективность терапии азелаиновой кислотой составляет по данным литературы 63,0%, но 22,0% случаях данный препарат приходится отменять за счет таких побочных эффектов, как зуд, жжение и эритема в очагах поражения с развитием у 17,3% пациентов поствоспалительной гиперпигментации [61].

Применение третиноинсодержащих препаратов улучшает эффективность лечения у 68,0% пациентов с хлоазмами. Эффект третиноина основан на неселективном подавлении меланогенеза, так как отшелушивающий эффект

связан с ускорения клеточного деления и оборота эпидермиса. Однако, применение данного препарата ограничивается за счет его побочных эффектов в виде выраженной эритемы и обильного шелушения [4,8,20,30].

В терапии резистентных форм хлоазмы нередко используют местные кортикостероиды, которые ингибируют синтез меланина путем подавления общей секреторной и метаболической активности меланоцитов, не вызывая их разрушения. Однако, побочные эффекты данной терапии, характеризующиеся явлениями стероидного дерматита развиваются на 6-й неделе их применения [36,47]. С успехом применяется тройная комбинированная терапия, именуемая как рецепт Клигмана, который состоит из комбинации 0,1% третиноина, 5,0% гидрохинона и 0,1% дексаметазона. Эффективность применения рецепта Клигмана связан с подавлением секреторной функции меланоцитов, однако в связи с наличием в составе кортикостероида не позволяет применять его в течение длительного времени [64,67].

В последние годы широкое применение в лечении гиперпигментных пятен нашел метод мезотерапии, который сопровождается нарушением целостности кожного покрова. В связи с инвазивностью данного метода среди побочных эффектов мезотерапии выделяют специфические (связанные с препаратом) и неспецифические (связанные с техникой проведения). К специфическим побочным эффектам относятся кожно-аллергические реакции, а к неспецифическим - боль, эритема и кровоизлияния.

Лазерное лечение при мелазме является одним из усовершенствованных методов лечения хлоазм. Его применение основано на разрушении гранул меланина в верхней дерме, которые в дальнейшем поглощаются макрофагами [48]. В связи с тем, что меланин, являясь одним из основных хромофоров, которые поглощают свет, а затем преобразующих световую энергию в тепло, для лечения гиперпигментных образований часто применяются лампы вспышки IPL систем с диапазоном длин волн 600–900 нм [60]. Наиболее часто используется СО-2-лазер с шелковым касанием мощностью 5 Вт, который по

данных многочисленных исследований показал длительный эффект в 78- 83% случаев с центрофациальным типом хлоазмы. Также широко используется лазер на парах меди, однако данный метод показал меньшую эффективность, чем СО2 лазер [86]. Применение лазерной терапии хлоазмы в 42,0% случаев осложняется поствоспалительной де и, гипо или гиперпигментацией, поэтому данный метод рекомендуют использовать только при рефрактерной меланодермии. Кроме того, побочные эффекты лазерной терапии включают атрофию, гипертрофическое рубцевание, гипопигментацию и гиперпигментации [89]. Поэтому, абсолютными противопоказаниями к применению лазерной терапии являются применение оральных ретиноидов, склонность к образованию патологических рубцов кожи, наличие в очагах поражения воспалительных процессов и новообразований, аутоиммунные заболевания соединительной ткани [95].

Важную роль в терапии хлоазмы играет антиоксидантная терапия, которая широко используется в виде такого препарата, как аскорбиновая кислота, которая входит в состав наружных косметических средств. Известны многочисленные функции аскорбиновой кислоты, такие как регуляция иммунной, нервной систем, стимулирование деятельности эндокринных органов, особенно надпочечников, улучшение функции печени. Доказано, что витамин С в организме человека не синтезируется. Ученые –генетики провели исследования и доказали, что человеческий организм в процессе своей эволюции утратил способность синтезировать витамин С [1, 27].

Этот витамин обладает уникальной способностью потенцировать образование мукополисахаридов соединительной ткани, таких как гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты, что имеет важное значение в сохранении эстетических свойств кожи. Считается, что дефицит витамина приводит к развитию относительной надпочечниковой недостаточности и сопровождается усиленной сухостью кожи и появлением гиперпигментных пятен.

Доказано, что аскорбиновая кислота, также известная другим названием

которой является витамин С, являясь мощным антиоксидантом, так как через 30 дней его применения было выявлено ингибирующее действие на процесс ПОЛ и усиление активности антиоксидантной системы. [18]. По данным некоторых исследователей, аскорбиновая кислота обладает способностью тормозить меланогенез, подавляя активность тирозиназы за счет связывая меди в активном центре тирозиназы. Кроме того, обладая сильными восстанавливающими способностями, аскорбиновая кислота восстанавливает ДОФА-хром (dihydroxyphenylalanine) до ДОФА-хинона [46].

Одни авторы считают, что витамин С обладает депигментирующими свойствами благодаря своей способности хелатировать ионы меди, используемые на клеточных ферментативных стадиях, необходимых для пигментации. Это гидрофильная и нестабильная молекула, поэтому имеет плохое проникновение в кожу из-за гидрофобного характера рогового слоя [88]. Другие авторы считают, что корректирующий эффект аскорбиновой кислоты заключается в предохранении от окислительного повреждения и восстановления метаболических процессов в коже.

Исследования показали, что к назначению аскорбиновой кислоты следует подходить дифференцированно в зависимости от состояния антиоксидантного состояния организма в целом. Витамин С способен восстанавливать антиоксидантную систему организма за счет путем превращения витамина Е в активную форму после его взаимодействия со свободными радикалами. Восстановление витамина Е является основным этапом в механизме действия аскорбиновой кислоты, которая помимо этого, входит в реакцию с супероксид-анионом, гидроксильным радикалом и многочисленными липидными гидроперекисями, в связи с чем оказывает выраженный эффект в коррекции гиперпигментных пятен [58]. В других исследованиях доказано осветляющее действие аскорбиновой кислоты за счет ингибирования тирозиназы и восстановления окрашенных продуктов меланогенеза. Выявлено регенерирующее действие аскорбиновой кислоты, а также его способность укреплять сосудистую стенку [41].

В исследованиях Прохорова Д.В. (2018), доказано, что с целью лечения гиперпигментных пятен рекомендуется мезотерапевтическое введение аскорбиновой кислоты в концентрации 10-20% [70]. Авторы выявили, что L-аскорбиновая кислота восстанавливает бесцветный предшественник меланина (ДОФА-хром до ДОФА-хинона) и угнетает активность тирозиназы. Альтернативным методом является фонофорез аскорбиновой кислоты, который имеет ряд преимуществ, так как является неинвазивным и безболезненным, а отбеливающий эффект достигается за счет пенетрации аскорбиновой кислоты в эпидермальные и дермальные слои кожи, активного пиноцитоза меланосом кератиноцитами. По данным авторов, клиническая эффективность данного метода выше в сравнении с мезотерапией. Препараты с модификациями аскорбиновой кислоты используются не только с целью осветления гиперпигментных пятен, но и в коррекции увядающей кожи, так данный препарат стимулирует регенерацию тканей за счет активизации образования коллагена и проколлагена. В некоторых исследованиях доказано, что аскорбиновая кислота способна трансформировать лизин в оксилизин, который укрепляет поперечные сшивки эластина и коллагена и сетчатый матрикс соединительной ткани [27]. Это способствует более быстрому заживлению ран, формированию опорного слоя кожи и позволяет целенаправленно использовать витамин С в период реабилитации после проведения агрессивных эстетических процедур: пластических операций лица и тела, липосакции, установки имплантатов, а также включать в состав коктейлей мезотерапии для омоложения. Доказано влияние аскорбиновой кислоты на восстановление стенки капилляров и восстановление местного иммунитета. По данным литературы, в терапии хлоазмы необходима не только наружная, но и комплексная антиоксидантная терапия, которую необходимо проводить одновременно [88].

Таким образом, хлоазмы являются актуальной проблемой дерматологии, так как имеют мультифакториальные этиопатогенетические факторы, развиваются на фоне нарушенного состояния свободнорадикальных процессов,

сопровождаются нарушениями функциональных показателей кожи с развитием резистентности к проводимой терапии и рецидивами данного эстетического дефекта.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика обследуемых больных

За период с 2019 по 2021 годы в ГУ «ГКБКБ» и в клинику ООО «Мерлен» за косметологической помощью обратилось 1196 пациентов с эстетическими дефектами на лице, из которых у 232 (19,4%) были выявлены хлоазмы. Среди пациентов с хлоазмами 167 (72,0%) человек составили женщины, а 65 (28,0%) мужчины. Средний возраст обследуемых пациентов $42,5 \pm 3,5$ лет.

Критериями включения в исследование явились:

1. Пациенты с гиперпигментными пятнами на коже лица
 2. Добровольное согласие на участие в исследовании;
 3. Отсутствие тяжелых заболеваний со стороны внутренних органов
- Критерии исключения больных из исследования:

1. Беременные и кормящие женщины
2. Пациенты с высоким уровнем кортизола и наличием гиперпигментации на слизистой оболочке полости рта
3. Наличие новообразований на коже лица
4. Наличие вирусных, бактериальных и грибковых инфекций
5. Применение гормональных препаратов и ретиноидов в течение последних 12 месяцев
6. Психические заболевания
7. Наличие соматической патологии в стадии обострения и декомпенсации
8. Наличие онкологических заболеваний
9. Наличие аутоиммунных заболеваний соединительной ткани

Больные были распределены в зависимости от пола и возраста. Разделение пациентов по возрастным категориям было проведено согласно классификации Р. Глогау (1996) с учетом признаков фотостарения кожи. Чаще всего хлоазмы наблюдались у лиц в возрасте 30-40 лет, так как в этом возрасте они встречались в 103 (44,4%;232) случаях, то есть в 1,2 раза чаще, чем в возрасте 40-50 лет, в котором их насчитывалось 87 (37,5%;232) человек.

Меньше всего хлоазмы наблюдались в возрасте 20-40 лет, где их частота была в 2,4 раза меньше, чем в возрасте 30-40 лет, то есть в 103 (44,4%) против 42(18,1%) случаев и в 2 раза меньше, чем в возрасте 40-50 лет, то есть в 87(37,5%) против 42 (18,1%) случаев. (таблица 2.1)

Таблица 2.1. - Пол и возраст пациентов с хлоазмами

Пол	Возраст, лет			Всего
	20-30	30-40	40-50	
Женщины n (%)	31 (18,6%)	62 (37,1%)	74 (44,3%)	167 (72,0%)
Мужчины n (%)	11 (16,9%)	41 (63,1%)	13 (20,0%)	65 (28,0%)
Всего	42 (18,1%)	103 (44,4%)	87 (37,5%)	232 (100%)

Как видно из таблицы, среди лиц мужского пола хлоазмы чаще встречались в возрасте 30-40 лет, где их число составило 41 (63,1%) человек, что оказалось в 3,7 раза больше, чем 11 (16,9%) пациентов в возрасте 20-40 лет и в 3 раза больше, чем 13 (20,0%) пациентов в возрасте 30-40 лет.

То есть, среди всего количества обследованных пациентов хлоазмы чаще всего наблюдались в возрасте 30-40 лет, но основной контингент в этом возрасте составили мужчины, число которых было в 1,7 раза больше, чем женщин, то есть составило 41 (63,1%) против 62 (37,1%) случаев. При этом, среди лиц женского пола чаще всего хлоазмы встречались в возрасте 40-50 лет, где их насчитывалось в 2,2 раза больше, чем лиц мужского пола, то есть в 74 (44,3%) против 13 (20,0%) случаев.

Изучение региона проживания пациентов с хлоазмами и рода их деятельности показало, что большинство обследованных пациентов явились жителями города Душанбе, число которых составило 93 (40,0%) случая. На втором месте явились пациенты с хлоазмами, проживающими в районах республиканского подчинения (РРП), где их число составило 81 (35,0%) человек, что оказалось в 2,5 раза больше, чем 33(14,2%) пациента, проживающих в Согдийской области и в 3,2 раза больше, чем 25 (10,8%) пациентов, проживающих в Хатлонской

области (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Распределение пациентов с хлоазмами в зависимости от рода деятельности и региона проживания

Род деятельности	Регион проживания				Всего
	Душанбе	РРП	Согдийская область	Хатлонская область	
Гос. служащие	43 (48,3%)	32 (36,0%)	9 (10,1%)	5 (5,6%)	89 (38,4%)
Работники бизнеса	31 (33,3%)	27 (29,0%)	21 (22,6%)	14 (15,1%)	93 (40,0%)
Домохозяйки	19 (38,0%)	22 (44,0%)	3 (6,0%)	6 (12,0%)	50 (21,6%)
Всего	93 (40,0%)	81 (35,0%)	33 (14,2%)	25 (10,8%)	232 (100%)

Как видно из таблицы, в 93 (40,0%) случаях пациенты с хлоазмами явились работниками бизнеса, а реже всего данная патология встречалась у домохозяек, число которых было в 1,7 раза меньше, чем государственных служащих, то есть составило 50 (21,6%) против 89 (38,4%) случаев и в 1,8

раза, чем работников бизнеса, то есть составило 50 (21,6%) против 93 (40,0%) случаев. То есть, хлоазмы чаще встречались среди работников бизнеса и среди лиц, проживающих в городе Душанбе, а меньше всего – среди домохозяек и среди лиц, проживающих в Хатлонской области. Этот факт можно объяснить тем, что жители города Душанбе чаще обращаются за медицинской помощью из-за доступности медицинских учреждений, занимающихся косметологической практикой, большинство из которых расположены в городе Душанбе. Наименьшее число пациентов с хлоазмами, являющиеся домохозяйками, можно объяснить их редким пребыванием под действием солнечных лучей.

Данные анамнеза выявили давность наличия хлоазму обследованных пациентов. В 87 (37,5%) случаях наличие хлоазм отмечали в течение двух лет,

а27 (12,0%) пациентов отметили, что страдают хлоазмами в течение трех лет. В 39 (17,0%) случаях пациенты с хлоазмами обратились в течение одного года после их появления (рисунок 2.1.).

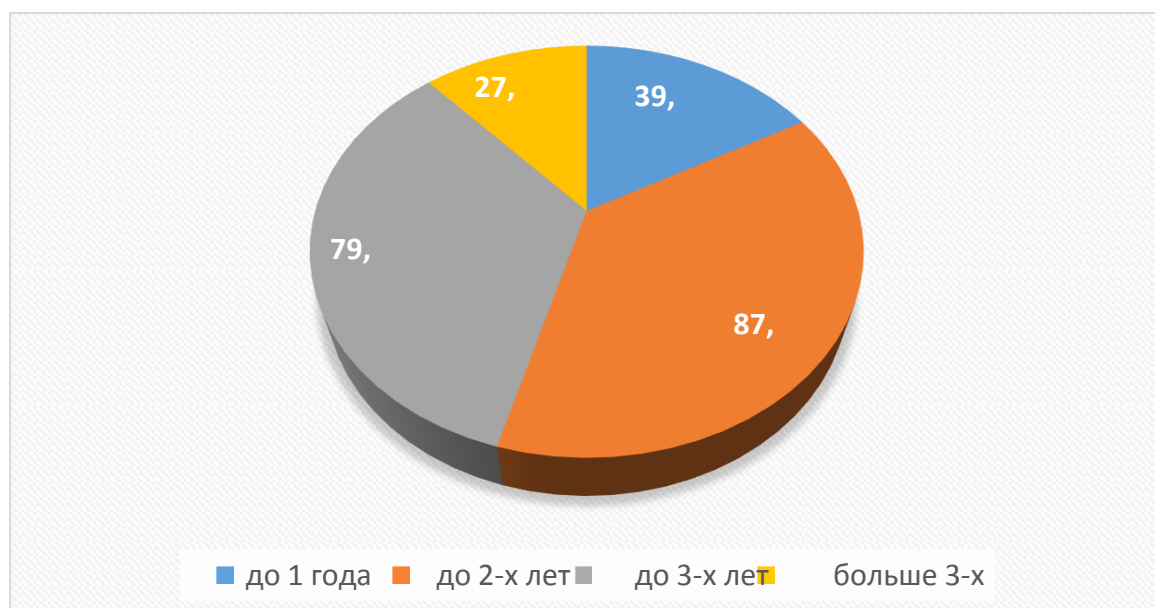


Рисунок 2.1. - Давность наличия хлоазм у обследованных пациентов (n=232)

Как видно из рисунка, чаще всего пациенты отмечали давность наличия хлоазм в течение двух лет (87/37%), а реже всего – до трех лет (27/12%)

При сборе анамнеза было выяснено, имелись ли случаи хлоазмы среди членов семьи. Оказалось, что хлоазма наблюдалась у 111 (47,8%) членов семьи пациентов, причем 91 (39,2%) являлись представителями первой степени родства (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Наличие хлоазмы среди членов семьи

Степень родства/ число случаев	Абс	%
Родители	49	21,1
Братья и сестра	42	18,1
Тети и дяди, двоюродные сестра и братья	20	8,6
Не наблюдалось среди членов семьи	121	52,2
Всего	232	100

Как видно из таблицы, в 49 (21,1%) случаях хлоазмы наблюдались у родителей и в 42 (18,1%) – у родных братьев и сестер. Со слов пациентов, среди членов второй степени родства (тети, дяди и двоюродные братья и сестра) наличие гиперпигментных пятен на лице наблюдались лишь у 20 (8,6%) человек. У 121 (52,2%) пациентов с хлоазмами не прослеживался семейный анамнез, так как с их слов, у членов их семьи и близких родственников на коже лица не было гиперпигментации

Детальное изучение анамнеза позволило со слов пациентов выявить триггерные факторы появления хлоазм (таблица 2.4)

Таблица 2.4. - Триггерные факторы появления хлоазм

Факторы	Число пациентов	
	абс.	%
Беременность	59	25,4
Длительное пребывание на солнце	52	22,4
Прием оральных контрацептивов	11	4,7
Воспалительный процесс кожи, обусловленный местными косметическими средствами	8	3,4
Не выявлено	102	44,0
Всего	232	100

Как видно из таблицы 2.4, провоцирующие факторы были выявлены у 130 (56,0%) пациентов, а в 102 (44,0%) случаях пациенты считали, что гиперпигментация появилась без причины.

Наиболее часто первые проявления хлоазмы 59 (25,5%) лиц женского пола связывали с беременностью, причем у 41/59; 69,4% женщины хлоазмы появились после первой беременности, у 9/59;15,3% - после второй

беременности, у 9/59;15,3% после третьей беременности.

На втором месте причин появления хлоазм явилось чрезмерное длительное нахождение под действием ультрафиолетовых лучей. Из 52-х пациентов с хлоазмами, указывающих на влияние солнечных лучей на формирование хлоазм, 37/52;71,1% явились работниками бизнеса (продавцы на рынке), 8/52;15,4% - являлись госслужащими, специфика работы которых заключалась в разъездах по различным регионам страны, а 4/52;7,7% лиц мужского пола работали в строительных организациях, а 3 /52;5,8% отметили появление пятен после отпуска на море.

Прием оральных контрацептивов, как фактор, спровоцировавший появление первых гипепигментных пятен на лице отметили 11/232; 4,7% женщин. В 7-ми случаях пациентки применяли препарат Линдинет-30, в 4-х случаях препарат Регулон. Средняя длительность применения контрацептивных препаратов составила $5 \pm 3,5$ лет

В 8/232;3,4% случаях пациенты отметили до появления первых пигментных пятен появление отечности и покраснения после применения наружных средств ухода за кожей: в 3-х случаях после скрабов, в 3-х случаях – после отбеливающего крема, в 2-х случаях – после домашнего пилинга.

То есть, из 232 пациентов с хлоазмами триггерные факторы были выявлены у 130 (56,0%) пациентов, а основными причинами их появления являлась беременность и длительное нахождение на солнце.

Изучение методов проведенной ранее терапии у обследованных пациентов показало, что все пациенты до обращения получали какие-либо методы лечения. Ранее проведенная заключалась в применении различных отшелушивающих препаратов. пациенты применяли как монотерапию, которая заключалась в применении химических пилингов, мезотерапии, отшелушивающих кремов, так и комбинированные методы терапии. В 60 (25,9%) применялось комбинированное лечение в виде химических пилингов и мезотерапии. В 4 (1,7%) случаях пациенты использовали топические кортикостероиды. (таблица 2.5)

Таблица 2.5.– Ранее проведенная терапия у пациентов с хлоазмами (n=232)

Метод терапии	Результат проведенной терапии	
	Без эффекта	Временный эффект
Химические пилинги + мезотерапия (n=60)	41 (17,7%)	19 (8,2%)
Химические пилинги (n=49)	32 (13,8%)	17 (7,3%)
Препараты гидрохинона + химические пилинги (n=33)	19 (8,2%)	14 (6,0%)
Мезотерапия (n=21)	14 (6,0%)	7 (3,0%)
Отшелушивающие кремы (n=19)	11 (4,7%)	8 (3,4%)
Препараты гидрохинона + фототерапия (n=15)	11 (4,7%)	4 (1,7%)
Плазмотерапия (n=13)	7 (3,0%)	6 (2,6%)
Криомассаж (n=8)	6 (2,6%)	2 (0,9%)
Кремы с гидрохиноном (n=5)	3 (1,3%)	2 (0,9%)
Фототерапия (n=5)	1 (0,4%)	4 (1,7%)
Топические кортикостероиды (n=4)	4 (1,7%)	0
Всего (n=232)	149 (64,2%)	83 (35,8%)

Как видно из таблицы 2.5., из физиотерапевтических методов обследованные пациенты использовали только фототерапию, а методы фоно и электрофореза не применялись. Было выяснено, что проведенное ранее лечение оказалось эффективным у 83 (35,8%) пациентов, однако хлоазмы рецидивировали у них в течение двух месяцев после проведенной терапии. Не отметили эффекта от проведенной терапии 149 (64,2%) пациентов.

2.2. Методы исследования

Обследование больных с хлоазмами включало общеклинические методы исследования (общий анализ крови и мочи, анализ кала на кишечную инфекцию, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы), и при необходимости, консультации терапевта, эндокринолога, невропатолога.

Для оценки клинического течения хлоазм применяли визуальный осмотр, оценка фототипа по шкале Т. Фицпатрика (1975), определение площади и

степени поражения гиперпигментными пятнами с помощью индекса MASI и шкалы тяжести хлоазмы MSS. Всем пациентом проводилось исследование крови с целью оценит состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС).

В работе применялись инструментальные методы исследования: люминисцентная лампа ВУДа для определения гистологического типа хлоазмы, многофункциональный анализатор кожи второго поколения Skinobservedsystem 2,0 (China) с целью исследования функциональных параметров кожи, аппарат лазердоплерфлоуметр (ЛДФ) ЛАЗМА ПФ (Россия) с целью исследования местного кровотока в очагах поражения.

2.2.1 Определение фототипа кожи у пациентов с хлоазмами

Фототипы оценивались по ответной реакции кожи на солнечное облучение по классификации Томаса Фитцпатрика (1975 год), в которой предусмотрены следующие признаки (таблица 2.6):

Таблица 2.6. – Оценка фототипа кожи (Т.Фитцпатрик, 1975)

Фототип	Цвет кожи	Признаки	Ответная реакция на солнечное облучение
I	Белый	Очень светлая кожа молочно-белого оттенка, цвет волос светлый, голубые или светло-серые	Всегда развивается ожог кожи, никогда не наблюдается загар
II	Белый	Кожа светлая, цвет волос от светло-русых до светлых каштановых, голубого, серого или зеленого оттенка.	Часто развивается ожог кожи, наблюдается слабый загар
III	Слоновая кость	Кожа смугловатая или цвета слоновой кости. Цвет глаз – светло-карий; цвет волос – от темно-русого блондина до светлого или темного шатена.	Иногда появляется ожог кожи, наблюдается средний загар

	Коричневый	Кожа смуглая; цвет глаз темный (карий или черный); цвет волос коричневый или черный.	Очень редко наблюдается ожог кожи, кожа легко загорает
	Темно-коричневый	Кожа темно-коричневая желтоватым оттенком темно- карие или черные глаза; темные черные волосы.	Редко наблюдается ожог, кожа очень легко загорает
VI	Черный	Очень темный, иссиня-черный цвет кожи; черные глаза и волосы.	Ожогов кожи не бывает, кожа очень легко загорает

2.2.2 Оценка выраженности пигментации у пациентов с хлоазмами

Оценка выраженности пигментации проводилась при помощи расчета (Melasma Area and Severity Index)

Для подсчета индекса MASI оценивались такие факторы, как площадь поражения, интенсивности гиперпигментных пятен, гомогенность гиперпигментации. Расчеты проводились для каждой из четырех частей лица, площадь которых вычислялась от общей площади хлоазмы: лоб (30%), правая, левая скуловые области (30%+30%) и подбородок (10%). При отсутствии гиперпигментных пятен результат оценивался как 0, при поражении < 10% площади – число 1; при поражении 10–29% площади – 2; при 30–49% - 3;

при 50–69% - 4; при 70–89% - 5; при 90–100% - число 6. Оценка интенсивности

и гомогенности производилась по шкале от 0 до 4: 0 = отсутствует; 1 = незначительно; 2 = умеренно; 3 = заметно; 4 = сильно. Индекс MASI рассчитывался для каждой из частей лица суммированием полученных оценок степени интенсивности и гомогенности, умноженной на величину площади

поражения в процентах: $MASI = 0.3A(f)[D(f) + H(f)] + 0.3A(lm)[D(lm) +$

$H(lm)]$

$+ 0.3A(rm)[D(rm) + H(rm)] + + 0.1A(c)[D(c) + H(c)]$, где A – площадь мелазмы на участке; D – темнота мелазмы на участке; H – гомогенность мелазмы на участке; f – лоб; lm – левая скуловая область; rm – правая скуловая область; c – подбородок. Показатель MASI рассчитывался для каждой из четырех зон по формуле: $P = (D+H) \times A$. Затем использовалась формула: $MA SI = 0.3 \times P$ лоб +

$0.3 \times P$ правая щека и скула + $0.3 \times P$ левая щека и скула + $0.3 \times P$ подбородок.

Полученные значения интерпретировались, как 0–11 – легкая пигментация, 12– 23 – умеренная, 24–36 – выраженная и 37–48 – сильная пигментация.

После подсчета индекса MASI оценивали тяжесть течения хлоазмы оценивалось по шкале тяжести MSS по трехбалльной системе: при отсутствие гиперпигментных пятен - 0 баллов, при наличии гиперпигментации немного темнее по сравнению с участками окружающей нормальной кожи - 1 балл, то есть, легкая степень тяжести; при наличии умеренно выраженных очагов гиперпигментации - 2 балла, то есть средняя степень тяжести; при наличии сильно выраженных очагов гиперпигментации - 3 балла, то есть, тяжелая степень тяжести.

2.2.3. Определение гистологических типов хлоазмы лампой Вуда

Люминесцентный метод оценки гистологического типа хлоазмы производился с помощью лампы Вуда, длина волны которой составляет 365 нм. Осмотр проводили в темной комнате. Предварительно кожа в очагах поражения очищалась при помощи геля для умывания и тоника. После этого на расстоянии 15-20 см в течение 2-х минут направляли люминесцентный свет на очаги поражения. Оценка гистологического типа хлоазмы проводилась по следующим критериям: усиление под лампой Вуда яркости гиперпигментных пятен и усиление их контрастности указывало на эпидермальный тип хлоазмы; отсутствие контрастирования пигментных очагов на фоне здоровых участков кожи указывало на дермальный тип; наличие в очагах поражения как контрастных, так и не контрастируемых участков в очагах поражения

указывало на смешанный тип, характеризующийся локализацией избыточного пигмента как в эпидермисе, так и в дерме.

2.2.4 Определение функциональных параметров кожи

Использовали многофункциональный анализатор кожи второго поколения Skinobservedsystem 2,0 (China), при помощи которого оценивали следующие показатели: пигментацию Pigmentation (P), влажность кожи Moisture(M), жирность Oil (O), текстуру (T), коллаген Collagenfiber (CF), чувствительность Sensitivity (S). Измерительный датчик помещался строго перпендикулярно на кожу с лёгким нажатием. При контакте с кожей автоматически начинались измерения, а результат измерений отображался на экране монитора компьютера. Параметры пигментации (P) считались нормальными при значениях 16-68%, сниженными при 0-16%, усиленными – 68-90%, выраженными – 90-100%. Параметры влажности (M): норма – 75- 100%, легкая степень сухости 46-75%, средняя степень сухости 17-46%, выраженная сухость 0-17%. Параметры жирности (O): норма 13-37%, снижение жирности 0-13%, средняя степень жирности кожи 37-79%, повышенная жирность кожи 79-100%. Текстура кожи (T): нормальная 0-12%, сниженная 12- 24%, повышенная 24-46%, выраженные нарушения текстуры >66%. Параметры коллагена (CF): норма 78-100%, незначительное снижение коллагеновых волокон 43-78%, выраженное снижение коллагена 12-43%, расщепление волокнистых структур (0-12%). Параметры чувствительности (S): норма 16-68%, снижение чувствительности при 0-16%, повышенная чувствительность – 68-90%, выраженное усиление чувствительности – 90-100%

2.2.5 Оценка состояния микроциркуляции

Оценку состояния местного кровотока проводили при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата Российского производства ЛАЗМА ПФ. С целью проведения сравнительного анализа состояния микроциркуляции в очагах хлоазмы и для оценки его динамики в процессе лечения, исследования проводили не только в очагах хлоазмы, но на участках кожи лица без наличия гиперпигментации (не менее

3-х измерений за одно исследование с последующим вычислением среднего значения). После записи доплерограммы компьютер автоматически выдавал данные: показатель микроциркуляции (ПМ-перф.ед), амплитудно-частотный спектр ЛДФ-грамм, представляющий собой отношение амплитуды колебаний (А) к среднеквадратическому отклонению (СКО). Регистрировались медленные волны колебаний (Аmax LF), характеризующие миогенную активность вазомоторов, быстрые волны колебаний (Аmax HF), характеризующие флуктуацию кровотока, связанную с дыхательными ритмами, пульсовые волны колебаний (АmaxCF), характеризующие флуктуацию кровотока, связанную с кардиоритмами. По формуле $ИЭМ = \frac{A_{maxLF}}{(A_{maxHF} + A_{maxCF})}$ вычислялся индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) в перфузионных единицах. При выявлении сниженного показателя ИЭМ оценивалось как преобладание пассивных регуляций микрокровотока, то есть колебаний вне системы микроциркуляции (Неймарк А.И., Раздорская М.В., 2013) Для определения показателя резерва капиллярного кровотока (РКК) запись ЛДФ проводили после 30-секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха (дыхательная вазоконстрикторная проба). В это время происходило кратковременное снижение показателя микроциркуляции с дальнейшим восстановлением кривой до исходного уровня (Бабошкина Н.В., 2016). Оценка типа микроциркуляции проводилась по критериям гемодинамических типов микроциркуляции по В.И.Козлову (2006) (таблица 2.7)

Таблица 2.7 – Критерии гемодинамических типов микроциркуляции

Типы микроциркуляции	ПМ (перф.ед)	РКК, %
НЦТМ - Нормоциркуляторный тип микроциркуляции - без признаков нарушения кровообращения	4,5-6,0	200-300

ГПТМ – Гиперемический тип микроциркуляции – увеличение притока крови в микроциркуляторное русло, увеличение ПМ и уменьшение РКК	>6,0	<200
СПТМ - Спастический тип микроциркуляции - снижение притока крови в микроциркуляторное русло за счёт спазма резистивных сосудов и снижение ПМ, увеличение РКК.	<4,5	>300
ЗСТМ - Застойно-стазический тип микроциркуляции - замедление и стаз крови в компонентах микроциркуляторного русла, снижение ПМ, снижение РКК.	<4,5	<200

2.2.6. Исследование состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы

Состояние антиоксидантной системы изучали у 97 пациентов с хлоазмами. С целью оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) использовали следующие критерии: компенсированным состоянием считалось при выявлении сниженных показателей активности каталазы (Акат) и аскорбиновой кислоты (АК) на фоне нормальных показателей малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а высокие показатели МДА и ДК на фоне низких значений Акат и АК указывали на истощение антиоксидантной системы организма (Н.В. Болотова и соавт., 2006). При этом, МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, а ДК определяли с помощью спектрофотометрии при длине волны 233 нм. С целью оценки содержания аскорбиновой кислоты в сыворотке крови использовали метод титрометрии (Пушкина Н.Н., 1964г).

2.3. Лечение пациентов с хлоазмами

С целью усовершенствования терапии хлоазм нами была предложена

поэтапная терапия, заключающаяся в стартовой терапии щадящими методами введения аскорбиновой кислоты с использованием лекарственного электрофореза. Для этого были сформированы 2 группы пациентов: основная группа: основная - 97 пациентов, контрольная – 90 пациентов. Лечение пациентов основной группы отличалось от контрольной группы тем, что на первом этапе им проводили лекарственный электрофорез очагов поражения и в процессе всех этапов назначалась системная терапия аскорбиновой кислотой. Лечение сопутствующей патологии проводилось по заключению соответствующего специалиста. Пациентам обеих групп рекомендовали применение солнцезащитных кремов, так как наличие в их составе оксида цинка и диоксида титана, способствует отражению лучей солнца, а таких соединений как оксibenзон, мексорил, октокрилен и авобензон – к нейтрализации ультрафиолетовых лучей (таблица 2.8.).

Таблица 2.8.- Методы терапии пациентов с хлоазмами

Основная группа (n=97)	Контрольная группа (n=90)
Постоянное применение солнцезащитных средств с SPF не ниже 30 независимо от сезона	
<p>I этап – электрофорез с аскорбиновой кислотой. Через каждые две процедуры длительность их увеличивали на 2 мин, а силу тока – на 1–2 мА. Начиная с 3 мин - 3 мА, доходили до 12 мин - 12 мА. Курс лечения состоял из 10–12 процедур ежедневно</p>	<p>I этап – химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней</p>
<p>II этап – химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней</p>	<p>II этап - мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней</p>
<p>III этап мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней</p>	

Системное применение аскорбиновой кислоты в лечебных дозах: внутримышечно 5%-2мл – 10 дней; перорально 100мг три раза в день до	
окончания всех этапов лечения	

Как видно из таблицы, в контрольной группе пациентов, в отличие от основной группы не проводилась системная терапия аскорбиновой кислотой и на первом этапе сразу начиналось применение химического пилинга без предварительного применения лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой.

Применение аскорбиновой кислоты (витамин С) связано не только с антиоксидантными свойствами препарата, но и с ее способностью сокращать фотоиндуцированные повреждения [3]. Применение на первом этапе терапии пациентов основной группы лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой основано на его щадящем эффекте, что имеет важное значение в профилактике поствоспалительной гиперпигментации, которая часто развивается в ответ на химические пилинги и инъекционные методы лечения хлоазмы. Кроме того, при использовании лекарственного электрофореза отбеливающий эффект достигается за счет пенетрации аскорбиновой кислоты в эпидермальные и дермальные слои кожи, образуют депо ионов в эпидермисе и дерме и может сохраняться в тканях от нескольких часов до двух-трех недель, обеспечивая постепенную диффузию в очагах поражения. Кроме того, данный метод обеспечивает доставку активного вещества в патологические очаги даже в места капиллярного стаза или тромбоза микрососудов, то есть способен воздействовать на состояние микроциркуляции.

Мезотерапия относится к малоинвазивным методам, нарушающим целостность кожного покрова. Активные вещества попадают в живые слои кожи напрямую через прокол в роговом слое

Гликолевая кислота относится к α -гидроксикислотам и относится к

производным аскорбиновой кислоты растительного происхождения. Механизм действия гликолевой кислоты заключается в ускорении эпидермального ремоделирования и шелушения, а также с уменьшением образования меланина в меланоцитах путем ингибирования тирозиназы.

Системное применение аскорбиновой кислоты в лечебных дозах основано на воздействии на сосудистую стенку и улучшение микроциркуляции, а также в связи с ее регенерирующим эффектом.

В основной группе лечение проводилось в три этапа: I этап - лекарственный электрофорез с аскорбиновой кислотой. II этап- химический пилинг с гликолевой кислотой. III этап - мезотерапия с аскорбиновой кислотой.

Помимо этого, пациентам основной группы назначали системное применение аскорбиновой кислоты в лечебных дозах: внутримышечно. в дозе 100 мг (2 мл 50 мг/мл раствора) в сутки 10 дней, после чего 100мг перорально три раза в день до окончания всех этапов лечения

Пациентам контрольной группы в отличие от основной группы не проводился электрофорез с аскорбиновой кислотой и не применялось системное применение аскорбиновой кислоты.

Средняя продолжительность проведения трех этапов терапии составляла 3-4 месяца.

Критерии эффективности терапии: при снижении индекса MASI более, чем на 75% оценивалось как выраженное улучшение, при снижении MASI от 50% до 75% - как хорошее улучшение, при снижении MASI от 25% до 50% средняя эффективность, при снижении MASI меньше чем на 25% как отсутствие эффекта.

2.4. Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки материала использовалась программа «Statistica 10» (StatSoftInc., США).

Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных величин вычисляли их среднее значение и стандартную ошибку, для качественных величин

вычислялись проценты.

При парных сравнениях между количественными группами применялся U-критерий Манна-Уитни, при парных сравнениях зависимых групп использовался T-критерий Вилкоксона. Качественные показатели в случае трех групп сравнивались по критерию χ^2 для произвольных таблиц, а в парных случаях – по критерию χ^2 Пирсона, в том числе поправкой Йетса и точный критерий Фишера, в зависимых группах использовался критерий МакНемара. Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$

Глава 3. Полученные результаты

3.1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

При изучении особенностей клинического течения хлоазм у обследуемых пациентов изучали фототип кожи, форму и тяжесть течения хлоазм и данные о сопутствующих заболеваниях.

Выявление фототипа кожи показало, что среди всех пациентов с хлоазмами наблюдались II, III, IV и V фототипы, но в большинстве случаев хлоазмы были выявлены у пациентов с IV фототипом (рисунок 3.1.).

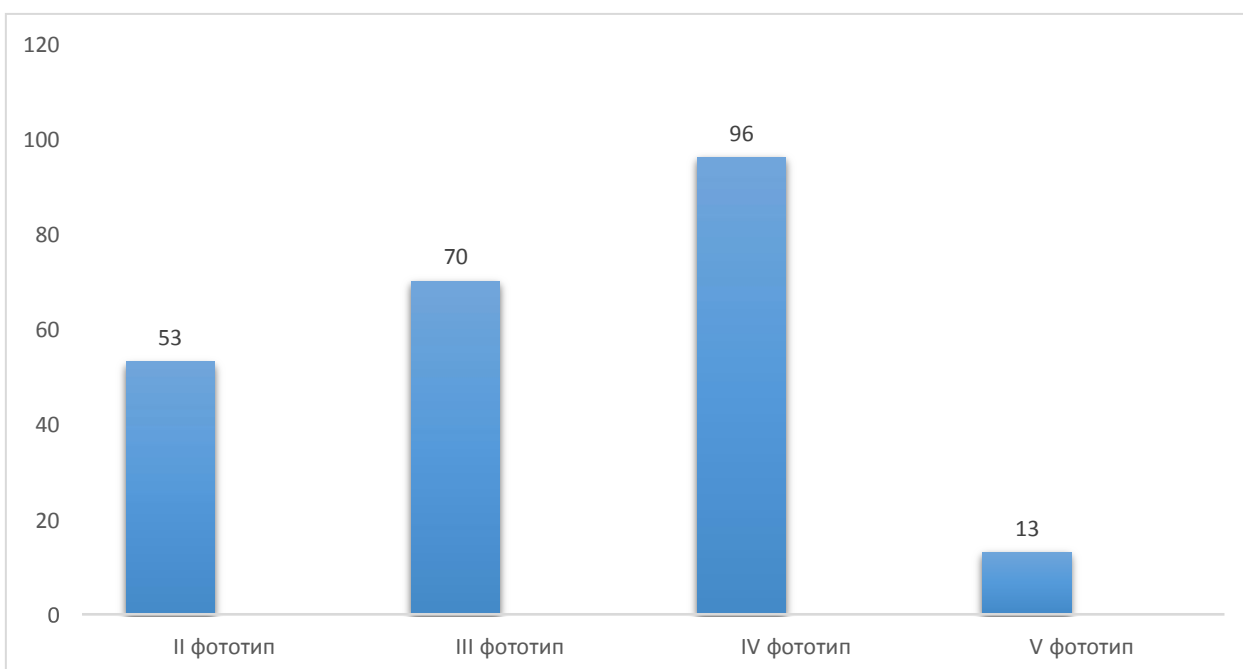


Рисунок 3.1. - Фототипы у пациентов с хлоазмами (n=232)

Как видно из рисунка, в 179/232;77,2% случаях были выявлены темные фототипы кожи, среди которых 70/179;39,1% - III фототип, 96/179;53,6% - IV фототип и 13/179;7,3% - V фототип. А светлый фототип был выявлен в 3,4 раза реже, чем темные фототипы, то есть составил 53/232;22,8% против 179/232;77,2% случаев.

Чаще всего у пациентов с хлоазмами наблюдался IV фототип кожи, при котором ответная реакция на солнечное облучение характеризуется легким загаром и быстрым развитием ожога кожи. IV фототип был выявлен в 96/232;41,4% случаях, что оказалось в 1,4 раза чаще по сравнению с встречаемостью пациентов с III фототипом у 70/232; 30,2% пациентов и в

1,8

раза чаще, по сравнению с пациентами, имеющих Пфототип, которые составили 53/232;22,8% случая. Меньше всего хлоазмы были выявлены у пациентов с Vфототипом, число которых составило 13/232;5,6% случаев.

То есть, в 77,2% случаях хлоазмы наблюдались среди лиц с темными фототипами, а 22,8% - со светлым фототипом. У лиц с темными фототипами хлоазмы в 53,6% случаях наблюдались при IVфототипе и в 5,6% случаях при Vфототипе.

Изучение клинической картины пациентов с хлоазмами позволило выявить клинические типы в зависимости от локализации очагов гиперпигментации. Было выявлено 3 клинического типа хлоазмы (рисунок 3.2).

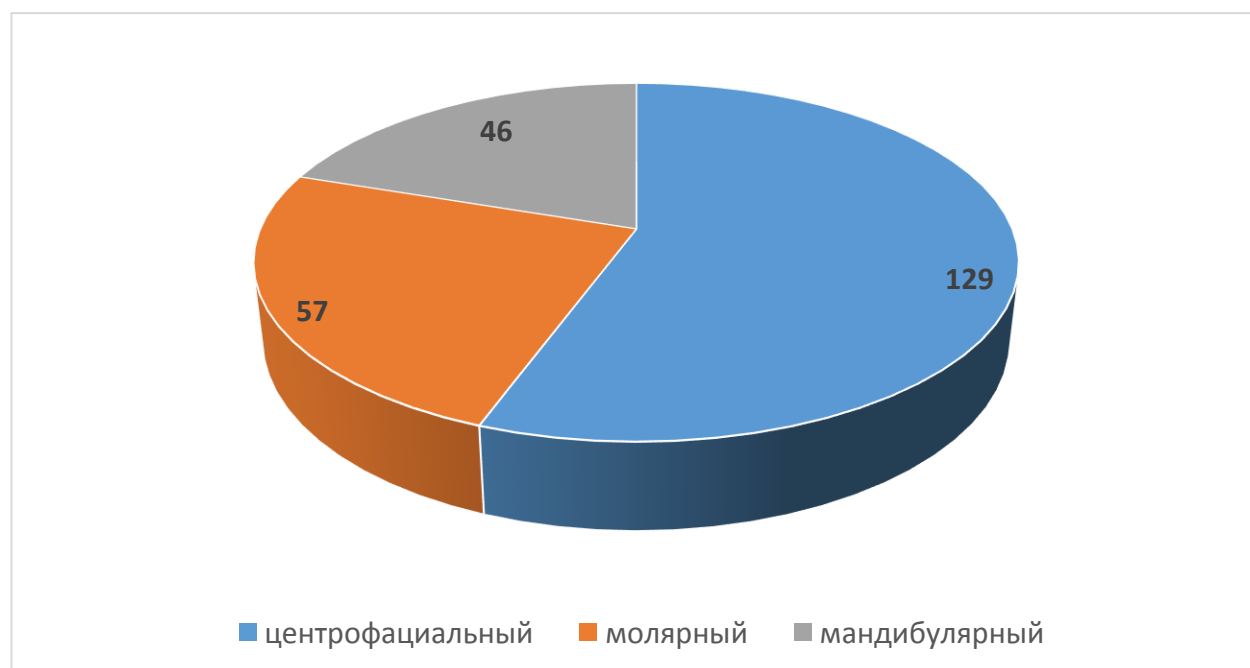


Рисунок 3.2. - Типы хлоазмы в зависимости от их локализации

Наиболее часто наблюдался центрофациальный тип хлоазм, который характеризовался расположением очагов гиперпигментации на коже лба, щек, скуловых областей, верхней губы, носа и подбородка. Данный тип хлоазмы был выявлен у 129/232;55,6% пациентов. Молярный тип хлоазмы проявлялся очагами гиперпигментациями, расположенными коже щёк и носа. Данный тип был выявлен в 2,3 раза реже по сравнению с центрофациальным типом, то

есть в 57/232;24,6% против 129/232;55,6% случаев. Мандибулярный тип хлоазмы

характеризовался локализацией очагов гиперпигментации на коже вокруг губ и подбородка. Этот тип хлоазмы встречался в 2,8 раза реже, чем центрофациальный тип, то есть в 46/232;19,8% против 129/232;55,6% случаев и в 1,2 реже, чем молярный тип, то есть, в 46/232;19,8% против 57/232;24,6% случаев.

Было выявлено, что у пациентов с разными фототипами кожи отмечались особенности клинических типов хлоазмы (рисунок 3.3).

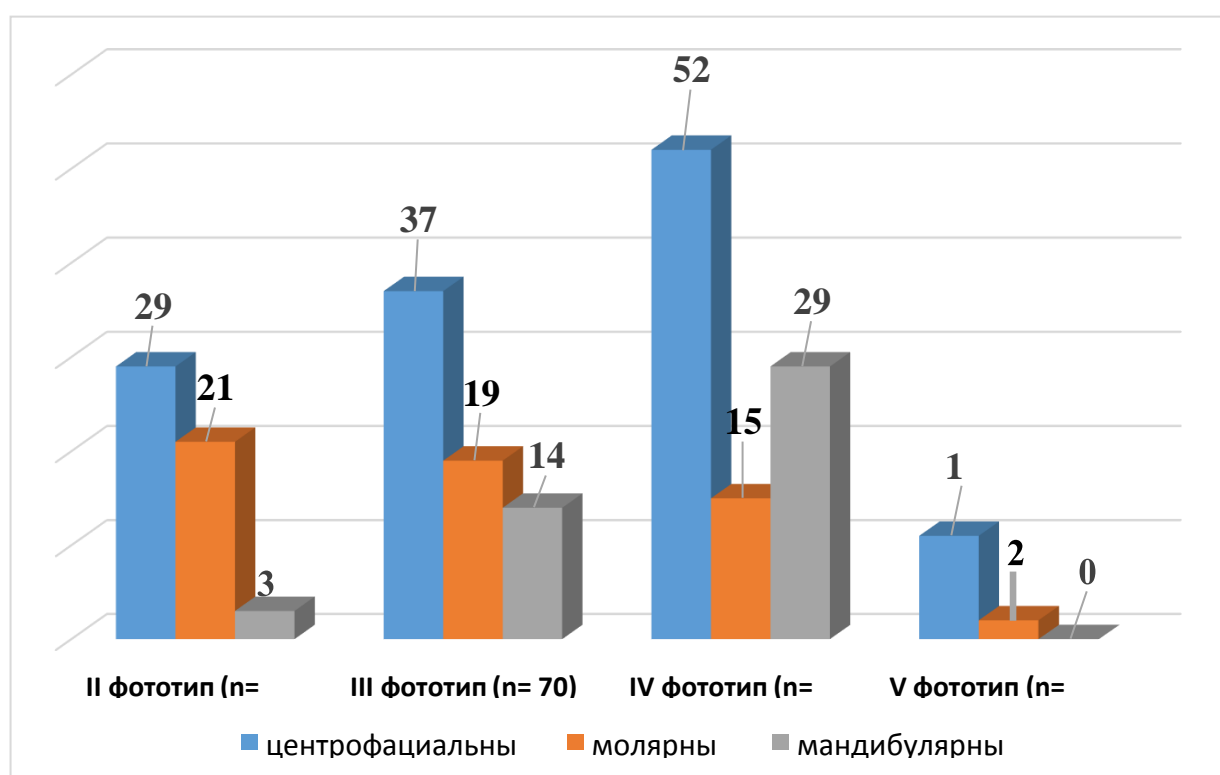


Рисунок 3.3. - Клинические типы хлоазмы у пациентами с разными фототипами

Как видно из рисунка 3.3., при всех фототипах кожи превалировал центрофациальный тип хлоазмы, когда очаги поражения локализовались на коже лба, щек, верхней губы, носа и подбородка. Было выявлено, что данный тип хлоазмы чаще всего он наблюдался у пациентов с IV фототипом, где число сданным клиническим типом хлоазмы составило 52/96;54,2% случая, а при III фототипе составило 37/70;52,9% случаев, при II фототипе составило 29/53; 54,7% случая, то есть незначительно ниже, по сравнению с IV фототипом.

Молярный тип хлоазмы, когда очаги гиперпигментации локализовались на коже щеки и носа, чаще всего наблюдался у пациентов с II фототипом, то есть со светлым фототипом кожи, число которых составило 21/53;39,6% случаев, что в 1,5 раза чаще по сравнению с 19/70;27,1% случаями встречаемости молярного типа хлоазмы у пациентов с III фототипом и в 1,4 раза чаще, по сравнению с 15/52;28,8% случаями данного типа хлоазмы у лиц с IV фототипом.

Мандибулярный тип хлоазмы, при котором очаги гиперпигментации локализовались на коже подбородка и вокруг губ чаще встречался у пациентов с IV фототипом кожи, число которых составило 29/96;30,2% случаев, что в 1,5 раза больше, чем 14/70;20% пациентов с мандибулярным типом хлоазмы у лиц с III фототипом и в 5,3 раза больше, чем 3/53;5,7% с данным типом хлоазмы у лиц со светлым II фототипом кожи.

Отличительной особенностью течения центрофациального типа хлоазмы у пациентов со светлыми и темными фототипами кожи явилось наличие четких границ хлоазмы у лиц с темными фототипами и размытыми границами у лиц со светлыми фототипами. (рисунок 3.4)



Рисунок 3.4. - Центрофациальный тип у пациентов с II и III фототипом
У 37 (38,9%) - молярный тип, при локализации очагов поражения в области носа и щек.

Отличительной особенностью течения молярного типа хлоазмы у пациентов со светлыми и темными фототипами кожи так же как и при центрофациальном типе хлоазмы явилось наличие четких границ хлоазмы у лиц с темными фототипами и размытыми границами с разбросанными островками гиперпигментации за пределами очагов поражения у лиц со светлыми фототипами. У пациентов со светлыми фототипами на фоне очагов хлоазм наблюдались островки здоровой кожи, чего не наблюдалось у лиц с темными фототипами. (рисунок 3.5)



Рисунок 3.5. - Молярный тип у пациента с II и V фототипом

Мандибулярный тип хлоазмы при светлых фототипах кожи характеризовался небольшими размерами, не выходил за пределы околоротовой области и подбородка. При темных фототипах кожи мандибулярный тип характеризовался чередованием очагов с четкими границами и разбросанными островками гиперпигментации со склонностью к распространению на вышележащие участки кожи (рисунок 3.6)



Рисунок 3.6. - Мандибулярный тип у пациента с II и IV фототипом

Расчет индекса MASI

у обследованных пациентов выявил

различныестепени пигментации при разных клинических типах хлоазмы (таблица 3.1)

Таблица 3.1.- Средние значения индекса MASI при разных типах хлоазмы

Степень пигментации	Индекс MASI			p
	Центро фациальный (n=129)	Молярный (n=57)	Мандибуляр- ный(n=46)	
13,16±5,3 (умеренная)	19 (14,7%)	8 (14,0%)	2 (4,3%)	>0,05
19,62±4,5 (умеренная)	22 (17,1%)	2 (3,5%)	7 (15,2%)	<0,05
22,12±2,1 (умеренная)	22 (17,1%)	5 (8,8%)	10 (21,7%)	>0,05
27,13±2,2 (выраженная)	24 (18,6%)	7 (12,3%)	12 (26,1%)	>0,05
27,51±2,3 (выраженная)	22 (17,1%)	11 (19,3%)	9 (19,6%)	>0,05
31,11±3,3 (выраженная)	15 (11,6%)	13 (22,8%)	3 (6,5%)	<0,05
35,18±3,3 (выраженная)	5 (3,9%)	11 (19,3%)	3 (6,5%)	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Как видно из таблицы 3.1., ни в одном случае у обследованных пациентов не наблюдалось легкой степени хлоазм, так как наименьший показатель MASI составил 13,16±5,3 баллов, что соответствовало умеренной степени гиперпигментации. Число пациентов с умеренной степенью пигментации составило 114 (49,1%) случаев, с выраженной пигментацией 118 (50,9%) человек. Следует отметить, что умеренная пигментация у пациентов с центрофациальным типом хлоазмы наблюдалась в 48,8% (63/129) случаях, то есть в 1,3 раза чаще, чем у пациентов с молярным типом - 26,3% (15/57) случаев (p<0,01), и в 1,2 раза чаще, чем у пациентов с мандибулярным типом хлоазмы – 41,3% (19/46) случаев. В то же время, выраженная пигментация чаще наблюдалась у пациентов с молярным типом хлоазмы – 73,7% (42/57) случаев, что в 1,4 раза чаще по сравнению с пациентами с центрофациальным

типом хлоазмы – 51,2% (66/129) случаев ($p < 0,01$), и в 2 раза по сравнению с пациентами с мандибулярным типом хлоазмы - 37,0% (17/46) случаев ($p < 0,001$).

То есть, показатели индекса MASI указывают на то, что среди обследованных пациентов не наблюдалось легкой и сильной пигментации, а хлоазмы были представлены у 114 (49,1%) пациентов умеренной степенью пигментации, а у 118 (50,9%) человек - выраженной пигментацией. При этом, умеренная пигментация чаще наблюдалась у пациентов с центрофациальным, а выраженная пигментация – чаще при молярном типе хлоазмы.

Диагностика гистологического типа хлоазмы, проведенного люминисцентным облучением очагов поражения в темном помещении показало яркое и контрастное свечение очагов гиперпигментации у 61 (26,3%) пациента, что указывало на эпидермальный тип хлоазмы у этих пациентов. У 92 (39,7%) пациентов под лампой Вуда пигментация очагов гиперпигментации не усиливалась и ее контраст по сравнению с непигментированными участками кожи был незначительным, что указывало на наличие у них дермального типа хлоазмы. У 79 (34,0%) пациентов был выявлен смешанный тип хлоазмы, при котором наблюдалось чередование ярких и бледных очагов гиперпигментации. У всех обследуемых пациентов в зависимости от фототипа пациентов были выявлены гистологические типы хлоазмы (таблица 3.2.)

Таблица 3.2. – Гистологические типы хлоазмы у пациентов с разными фототипами (n=232)

Гистологический тип хлоазмы	Фототипы пациентов с хлоазмами			
	II (n=53)	III (n=70)	IV (n=96)	V (n=13)
Эпидермальный (n=61)	47 (88,7%)	14 (20,0%)	0	0
Дермальный (n=92)	2 (3,8%)	20 (28,6%)	59 (61,5%)	11 (84,6%)
Смешанный (n=79)	4 (7,5%)	36 (51,4%)	37 (38,5%)	2 (15,4%)
p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между типами хлоазмы (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Как видно из таблицы 3.2., в результате люминисцентной диагностики у 61 (26,3%) пациента был выявлен эпидермальный тип хлоазмы, а дермальный тип встречался в 1,5 раза чаще, чем эпидермальный и составил 92 (39,7%) случая. Смешанный тип хлоазмы встречался в 1,3 чаще, чем эпидермальный тип, то есть наблюдался в 79 (34,1%) против 61 (26,3%) случая, и в 1,2 раза реже, чем дермальный тип хлоазмы, то есть в 79 (34,1%) против 92 (39,7%) случаев. Было выявлено, что эпидермальный тип хлоазмы чаще наблюдался у пациентов со II фототипом - в 88,7% (47/53) случаях, что в 4,4 раза больше, чем при III фототипе ($p < 0,001$), а у пациентов с IV и V фототипом эпидермальный тип хлоазмы не выявлялся ни в одном случае. При этом, у пациентов с V фототипом чаще выявлялся дермальный тип хлоазмы - в 84,6% (11/13) случаев, что в 1,4 раза больше, чем у пациентов с IV фототипом - в 61,5% (59/96) случаев ($p < 0,001$). Кроме того, наименьшее число пациентов с дермальным типом хлоазмы относились к II фототипу, где их число составило 2 (3,8%) случая. Было выявлено, что с усилением фототипа кожи увеличивается число пациентов с дермальным типом хлоазмы, то есть от 2 (3,8%) случаев при II фототипе до 11 (84,6%) случаев при VI фототипе. Смешанный тип хлоазмы чаще встречался при III фототипе кожи и составил 36 (51,4%) случаев, что в 1,3 раза больше, чем у 37 (38,5%) пациентов с IV фототипом, то есть, у 37 (38,5%) пациентов.

Таким образом, при II, то есть светлом фототипе кожи чаще наблюдался эпидермальный тип хлоазмы, а при наиболее высоком темном VI фототипе чаще выявляется дермальный тип, а эпидермальный тип хлоазмы не встречается как у пациентов с V, так и с VI фототипом.

Результаты оценки индекса MASI у обследованных пациентов выявили различные степени тяжести течения хлоазмы при разных гистологических

типах хлоазмы. Легкая степень хлоазмы была выявлена у 94 (40,5%) пациентов, средняя степень – у 87 (37,5%) пациентов, тяжелая степень – у 51 (22,0%) пациентов (рисунок 3.6).

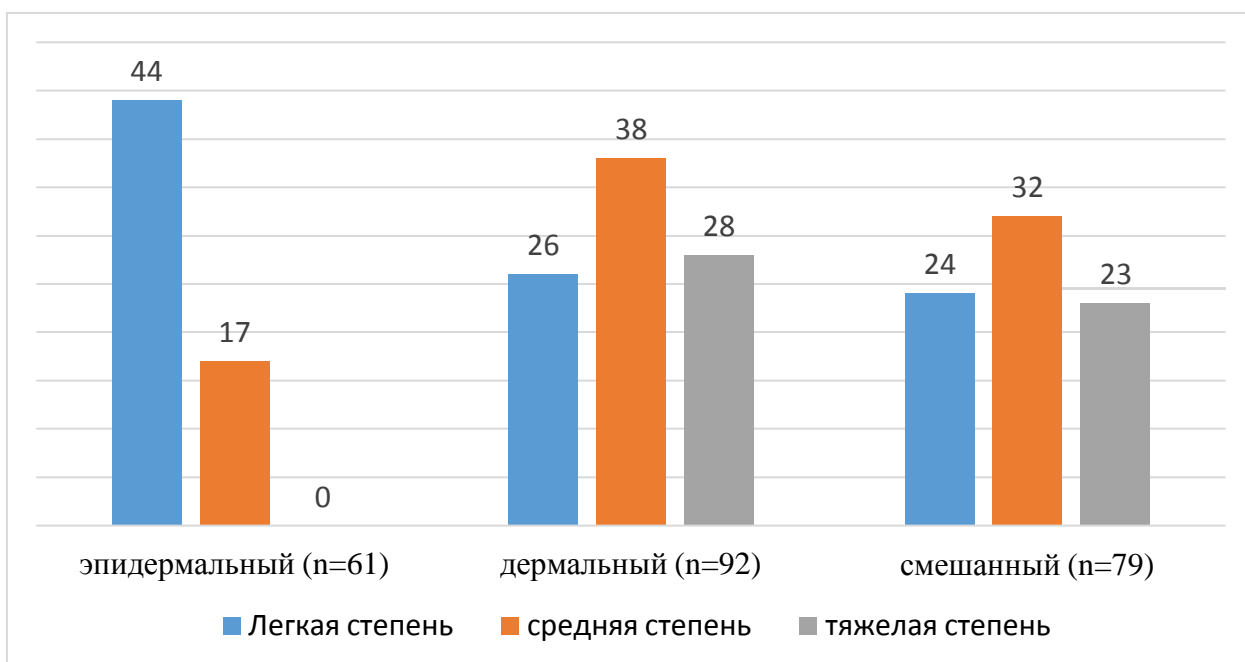


Рисунок 3.7.-Тяжесть течения хлоазмы в зависимости от гистологического типа(n=232)

Как видно из рисунка, у пациентов с эпидермальным типом хлоазмы легкая степень хлоазмы наблюдалась в 2,6 раза чаще, чем средняя степень тяжести хлоазмы, то есть в 44 (72,3%) против 17 (27,9%) случаев. При этом, среди пациентов с эпидермальным типом хлоазмы не выявлялась тяжелая степень тяжести хлоазмы. При дермальном типе хлоазмы чаще всего наблюдалась средняя степень тяжести хлоазмы, где число больных составило

38 (41,3%), что в 1,4 раза больше, чем 28 (30,4%) пациентов с тяжелой степенью тяжести и в 1,5 раза больше, чем 26 (28,3%) пациентов с легкой степенью тяжести хлоазмы. У пациентов со смешанным типом хлоазмы также чаще всего наблюдалась средняя степень тяжести хлоазмы, где число пациентов составило 32 (40,5%), что 1,3 раза больше, чем 24 (30,4%)

пациента с легкой степенью тяжести и в 1,4 раза больше, чем 23 (29,1%) пациента с тяжелой степенью тяжести хлоазмы.

То есть, легкая степень хлоазмы при эпидермальном типе хлоазмы встречается в 2,5 раза чаще, чем при дермальном типе, то есть в 44 (72,3%) против 26 (28,3%) случаев, и в 2,3 раза чаще, чем при смешанном типе, то есть в 44 (72,3%) против 24 (30,4%) случаев. Средняя степень тяжести хлоазмы при дермальном и смешанном типе наблюдается 38 (41,3%) и 32 (40,5%) случаях, то есть в 1,5 раза чаще, чем при эпидермальном типе хлоазмы (17 (27,9%)). Тяжелая степень тяжести хлоазмы не наблюдается при эпидермальном типе хлоазмы, а наблюдается при дермальном и смешанном типе хлоазмы, то есть, соответственно, в 28 (30,4%) и 23 (29,1%) случаях.

Была выявлена тяжесть течения хлоазм при разных фототипах кожи (рисунок 3.7)

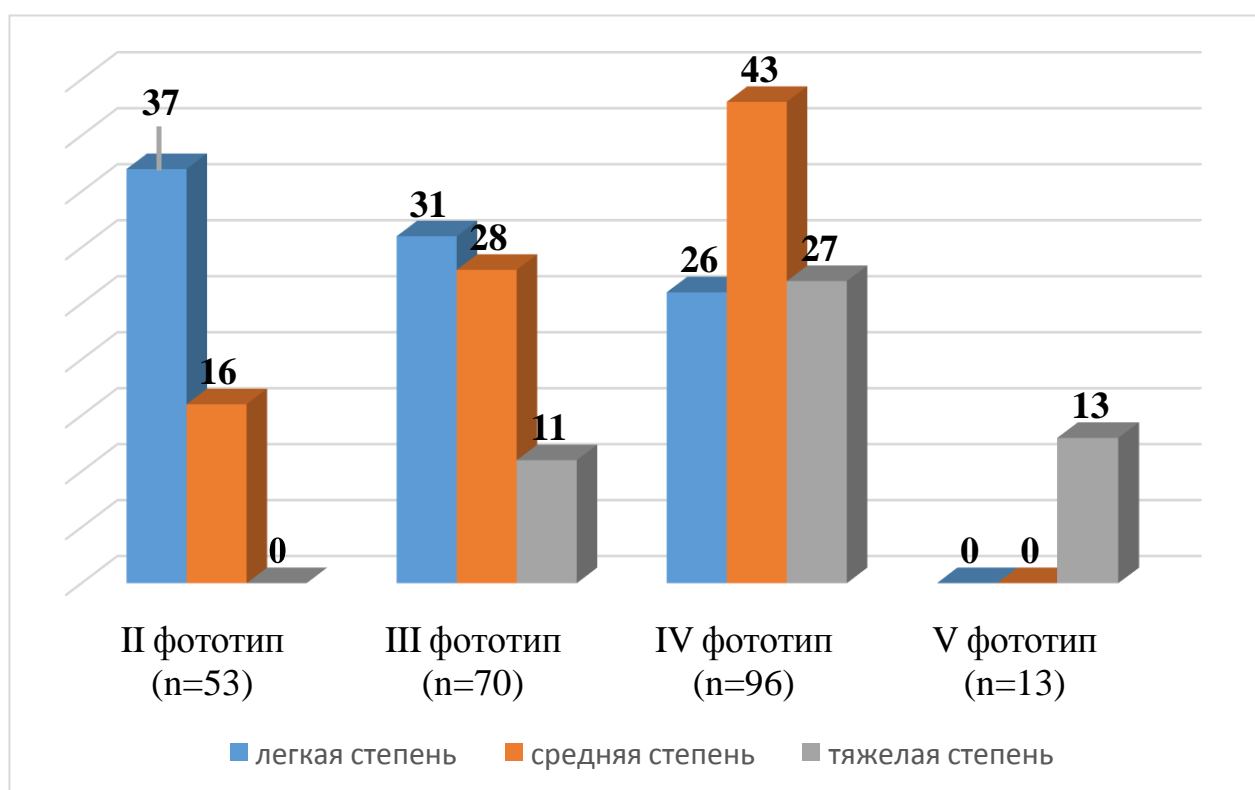


Рисунок 3.8. - Тяжесть течения хлоазмы у пациентов с разными фототипами кожи

Как видно из рисунка 3.7., из всего количества обследованных пациентов легкая степень наблюдалась у 94 (40,5%) пациентов, средняя – у 87 (37,5%),

тяжелая – у 51(22,0%). Легкая степень тяжести течения хлоазм у 37 (69,8%) пациентов с II фототипом кожи, то есть, в 1,6 раза чаще, чем у пациентов с III фототипом кожи (31 (44,3%)) и в 2,6 раза чаще, чем при IV фототипе (26 (27,1%)). Средняя тяжесть хлоазмы наиболее часто встречалась у пациентов с III и IV фототипом кожи и составила соответственно, 28 (40,0%) и 43 (44,8%) пациентов, то есть в 1,3 и в 1,5 раза чаще чем у 16 (30,2%) пациентов с II фототипом кожи. Тяжелая степень тяжести хлоазмы чаще наблюдалась у 13 (100%) пациентов с V фототипом, у 27 (28,1%) пациентов с IV фототипами у 11 (15,7%) – с III фототипом. А при II фототипе тяжелого течения хлоазмы не наблюдалось ни в одном случае. Выявлено, что чем темнее фототип кожи, тем тяжелее тяжесть течения хлоазмы, так как число больных с тяжелой степенью тяжести хлоазмы увеличивалось соответственно от 11 (15,7%;70) и 27 (28,1%;96) случаев у пациентов с III и IV фототипами кожи до 13 (100%;13) случаев у пациентов с V фототипом кожи. Такая же закономерность выявлена у пациентов со средней степенью тяжести хлоазмы, число случаев которой увеличивалось от 16 (30,2%;53) пациентов с II фототипом кожи до 28 (40,0%;70) и 43 (44,8%;96), соответственно, у пациентов с III и IV фототипами. Кроме того, чем светлее фототип, тем легче тяжесть течения хлоазмы, так как число пациентов с легкой степенью тяжести течения хлоазмы уменьшалось от 37 (69,8%;53) пациентов с II фототипом до 31 (44,3%;70) и 26 (27,1%;96) случаев соответственно, при III и IV фототипе. То есть, у лиц с темными (IV и V) фототипами хлоазма встречается в 3,4 раза чаще, чем у лиц со светлыми (II и III) фототипами (179/232;77,2% против 53/232;22,8%), но при светлых фототипах в 2,6 раза чаще наблюдается легкая степень хлоазмы (68/94,72,3% против 26/94,27,7%), а при темных фототипах в 3,6 раза чаще встречается тяжелая степень (40/51, 78,4% против 11/51, 21,6%).

Выявление сопутствующей патологии со стороны внутренних органов у пациентов с хлоазмами выявило у 221 (95,3%) заболевания со стороны различных органов и систем организма. При этом, у 11 (4,7%) пациента не было выявлено никаких заболеваний со стороны внутренних органов. Чаще

всего у пациентов с хлоазмами наблюдались заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые были выявлены у 108 (48,9%;221) пациентов (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Сопутствующие патологии у пациентов с хлоазмами

Сопутствующее заболевание		Локализация хлоазм			Всего (n=232)
		Центрофац (n=129)	Молярный (n=57)	Мандибу- лярный (n=46)	
Заб ЖКТ (n=108)	Холецисто- панкреатит	26 (20,2%)	10 (17,5%)	0	36 (15,5%)
	Дискинезия ЖВП	21 (16,3%)	5 (8,8%)		26 (11,2%)
	Гастрит	12 (9,3%)	4 (7,1%)	13 (28,3%)	29 (12,5%)
	Гепатоз	8 (6,2%)	0	0	8 (3,4%)
	Сочетания заб ЖКТ	9 (6,9%)	0	0	9 (3,9%)
Эндокр. Патология (n=60)	Эндемический зоб	5 (3,9%)	28 (49,1%)	11 (23,9%)	44 (19,0%)
	Поликистоз яичников	0	6 (10,5%)	9 (19,6%)	15 (6,5%)
	Сахарный диабе- т II типа	1 (0,8%)	0	0	1 (0,4%)
ВЗОМТ (n=12)	Эндометрит	9 (6,9%)	0	0	9 (3,9%)
	Аднексит	3 (2,3%)	0	0	3 (1,3%)
Кишечные инфекции (n=16)	Лямблиоз	9 (7,0%)	0	2 (4,3%)	11 (4,7%)
	Аскаридоз	3 (2,3%)	0	0	3 (1,3%)
	Карликовый цепень	2 (1,6%)	0	0	2 (0,9%)
Сочетание заб внутренних органов (n=25)	Заб ЖКТ + эндем зоб + ЖДА	4 (3,1%)	0	6 (13,0%)	10 (4,3%)
	Заб ЖКТ + эндем зоб	3 (2,3%)	4 (7,0%)	0	7 (3,0%)
	Заб ЖКТ + кишечные инфекции + ЖДА	8 (6,2%)	0	0	8 (3,4%)
Не выявлены (n=11)		6 (4,7%)	0	5 (10,9%)	11 (4,7%)

Как видно из таблицы 3.3, из заболеваний ЖКТ наиболее часто у пациентов с хлоазмами наблюдался холецистопанкреатит, который был выявлен в 36 (33,3%;108) случаях, то есть в 1,2 раза чаще, чем гастриты, выявленные у 29 (26,9%;108) пациентов, в 1,4 раза чаще, чем дискинезия

ЖВП, выявленная у 26 (24,1%;108) пациентов и в 4,5 раза чаще, чем гепатозы, выявленные в 8 (7,4%;108) случаях. Второе место по частоте встречаемости занимала эндокринная патология, которая была выявлена в 60 (27,1%;221) случаях, среди которых в 44 (73,3%) случаях выявлен эндемический зоб, который наблюдался в 3 раза чаще, чем поликистоз яичников (15 (25,0%) пациенток). У 1 (1,7%) больного был выявлен сахарный диабет. Среди других сопутствующих заболеваний в 16 (7,2%;221) случаях была выявлена кишечная инфекция, а в 25 (11,3%;221) - сочетания заболеваний ЖКТ и эндокринной системы.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) были представлены эндометритом и аднекситом, выявленных соответственно, у 9 (3,9%) и 3 (1,3%) пациенток с хлоазмами. Среди кишечных инфекций, выявленных в 16 (6,9%) случаях, чаще наблюдался лямблиоз - у 11 (4,7%) пациентов. Сочетанная патология, чаще всего была представлена заболеваниями ЖКТ, которые сочетались с эндемическим зобом и железодефицитной анемией, выявленные у 10 (4,3%) больных, что в 1,2 раза больше по сравнению с 8 (3,4%) пациентами, у которых заболевания с ЖКТ сочетались с ЖДА и кишечными инфекциями, и в 1,4 раза по сравнению 7 (3,0%) пациентами, у которых заболевания ЖКТ сочетались с эндемическим зобом.

Были выявлены некоторые особенности в частоте встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с разными локализациями хлоазмы, то есть при разных клинических типах хлоазмы. У пациентов с центрoфациальным типом сопутствующие заболевания были выявлены в 123 (95,3%;129) случаях, с молярным в 57 (100%;57) случаях, а с мандибулярным – в 41 (89,1%;46) случаях. Для пациентов с центрoфациальным клиническим типом хлоазмы заболевания ЖКТ выявлялись в 1,8 раза чаще, чем при молярном типе хлоазмы, то есть в 76 (58,9%) против 19 (33,3%) случаев, и в 2 раза чаще, чем при мандибулярном типе, то есть в 76 (58,9%) против 13 (28,3%) случаев. Однако, при молярном типе хлоазмы, напротив, чаще всего

встречалась эндокринная патология, число больных с которой составило 34 (59,6%), что в 12,7 раза чаще, по сравнению с пациентами с центральнофациальным типом, то есть 34 (59,6%) против 6 (4,7%), и в 1,4 раза чаще, чем при мандибулярном типе, то есть, 34 (59,6%) против 20 (43,5%) (рисунок 3.8)

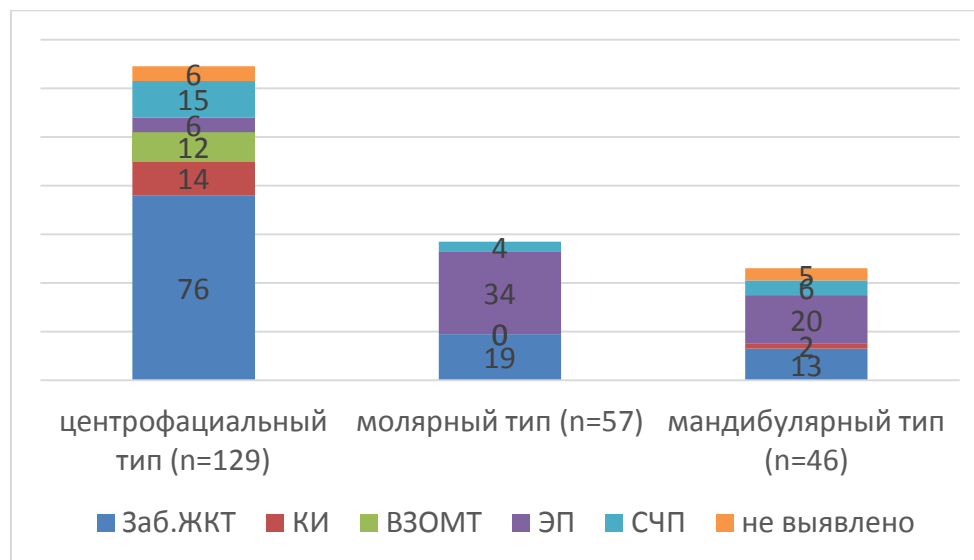


Рисунок 3.9. – Заболевания внутренних органов у пациентов с разными локализациями хлоазмы

Как видно из таблицы 3.8, сочетанные заболевания внутренних органов встречались меньше всего встречались при молярном типе, при котором число пациентов составило 4 (7,1%) случая, что в 1,8 раза меньше, чем при мандибулярном типе, то есть 4 (7,1%) против 6 (13,%) случаев и в 1,6 раза меньше, чем при центральнофациальном типе хлоазмы то есть, в 4 (7,1%) против 15 (11,6%) случаев.

То есть, при расположении хлоазмы в центральнофациальной зоне лица у пациентов наблюдаются патологические состояния со стороны эндокринных органов, кишечные инфекции, ВЗОМТ, сочетанная патология, но чаще всего встречаются заболевания ЖКТ – в 58,9% (76/129) случаев, а при молярном и мандибулярном типе на первом месте из сопутствующей патологии занимает эндокринная патология и составляет соответственно, 34 (59,6%) и 20 (43,5%) случаев.

3.2. Функциональные параметры кожи у пациентов с хлоазмами

Исследование функциональных параметров кожи в очагах поражения у

пациентов с хлоазмами не отличалось от окружающей кожи вокруг очагов поражения и выявило изменения со стороны 6 параметров кожи (Р- пигментация, М – влажность, О- жирность, Т- текстура, CF– состояние коллагена, S–чувствительность, которые отличались от таковых показателей наидентичных зонах лица у здоровых лиц контрольной группы. Причем, были выявлены изменения данных показателей у пациентов с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи (таблица 3.4).

Таблица 3.4 Функциональные параметры кожи у пациентов с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи (n=232)

Параметр кожи	Контрол-я группа (n=60)	II фототип (n=53)	III фототип (n=70)	IV фототип (n=96)	V фототип (n=13)
Р (%)	44,5±2,8	59,3±4,2**	67,3±3,2***	85,3±1,2***	92,7±1,2***
М (%)	77,3±1,2	53,4±1,4* *	49,7±1,2***	33,3±3,2***	29,1±3,2***
О (%)	35,7±0,2	64,2±5,2** *	61,4±1,4***	24,7±2,5**	21,3±2,5***
Т (%)	21,5±1,4	21,4±0,2	19,3±1,2	16,8±3,6*	11,3±3,6**
CF (%)	73,3±0,1	64,7±1,2**	56,8±0,9***	43,3±3,2***	41,2±3,2***
S (%)	35,4±1,3	38,7±1,7	39,9±1,5*	44,6±1,2**	48,3±1,2***

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 3.4, независимо от фототипа кожи, у пациентов с хлоазмами выявлялись отклонения всех 6 ФПК по сравнению с контрольной группой. Так, показатель Р был выше по сравнению с контрольной группой у пациентов с II фототипом в 1,3 раза, (59,3±4,2% против 44,5±2,8%) случаев, а при наиболее темном V фототипе – в 2 раза, то есть, в 92,7±1,2 против 44,5±2,8% случаев. Показатель пигментации (Р), указывающий на концентрацию меланина в дермальном слое кожи, увеличивается от 59,3±4,2% и 67,3±3,2%, выявленных у пациентов с II и III фототипами до

85,3±1,2% и 92,7±1,2% у пациентов с IV и V фототипами кожи. То есть, у пациентов с хлоазмами чем темнее кожа, тем глубже расположение меланина.

Показатель влажности кожи М был значительно снижен при всех фототипах кожи по сравнению с контрольной группой (77,3±1,2%), но наиболее низким М оказался у пациентов с IV и V фототипами кожи, у которых он составил соответственно, 33,3±3,2% и 29,1±3,2%, то есть были ниже по сравнению в 1,7 и 1,8 раза по сравнению с данным показателем у пациентов с II (53,4±1,4%) и III (49,7±1,2%) фототипами кожи. То есть, чем темнее фототип кожи, тем более выраженная сухость кожи.

Показатель О – жирность кожи также отличался у пациентов с различными фототипами кожи от такового в контрольной группе (35,7±0,2%). Однако, у пациентов со светлыми фототипами кожи показатель жирности был выше нормальных значений, а у пациентов с темными (IV и V) фототипами,

«О» был ниже контрольных значений. Так, при II и III фототипах кожи показатель «О» составил 64,2±5,2 и 61,4±1,4%, что в 1,8 и в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе (35,7±0,2%), а у пациентов с IV и V фототипами кожи «О» составил 24,7±2,5 и 21,3±2,5%, то есть был в 1,4 и 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе. То есть, у пациентов со светлыми фототипами кожи наблюдается повышенная жирность кожи, а у пациентов с темными фототипами сниженная жирность кожи.

Нормальная текстура кожи наблюдалась только у пациентов с II фототипом кожи, у которых показатель «Т» составил 21,4±0,2%, то есть незначительно отличался от контрольных значений (21,5±1,4%). Однако, у пациентов с III фототипом «Т» составил 19,3±1,2%, то есть был ниже, чем в контрольной группе, а у пациентов с IV фототипом кожи он был ниже по сравнению с группой контроля в 1,3 раза, то есть составил 16,8±3,6% против 21,5±1,4% случаев, а при V фототипе показатель «Т» был ниже в 2 раза, то есть составил 11,3±3,6% против 21,5±1,4%. То есть, чем выше фототип кожи, тем менее выражена текстура кожи.

При всех фототипах кожи у пациентов с хлоазмами наблюдалось снижение коллагена (CF), по сравнению с данным показателем в контрольной группе, где CF составил $73,3 \pm 0,1\%$. Однако, наиболее выраженное снижение коллагена наблюдалось при темных фототипах кожи (IV и V), при которых CF составил соответственно, $43,3 \pm 3,2\%$ и $41,2 \pm 3,2\%$, то есть был в 1,7 и 1,8 раза меньше по сравнению с контрольными значениями ($73,3 \pm 0,1\%$), а при светлых III фототипе кожи CF составил $44,7 \pm 1,2\%$, то есть был в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе. То есть, чем светлее кожа, тем, более лучше состояние коллагена и более лучше тургор кожи.

Параметр кожи (S) в очагах поражения, был выше контрольных значений ($35,4 \pm 1,3\%$) у пациентов с разными фототипами кожи, но наиболее выраженное усиление чувствительности кожи наблюдалось у пациентов с темными фототипами кожи (IV и V), у которых S составил соответственно, $44,6 \pm 1,2$ и $48,3 \pm 1,2\%$, что по сравнению с контрольными значениями выше 1,3 и в 1,4 раза, а при светлых фототипах кожи (II и III) данный показатель хотя и был выше контрольных значений, но незначительно отличался от них и составил $38,7 \pm 1,7$ и $39,9 \pm 1,5\%$. То есть, у пациентов с хлоазмами при темных фототипах кожи отмечается более высокая чувствительность кожи по сравнению со светлыми фототипами кожи.

То есть, было выявлено, что у больных с темными фототипами кожи хлоазмы развиваются на фоне глубокого расположения меланина, выраженной сухости и сниженной жирности кожи, а также на фоне менее выраженного тургора и высокой чувствительности кожи. У пациентов со светлыми фототипами кожи хлоазмы развиваются на фоне более поверхностной локализации меланина, недостаточной влажности, но повышенной жирности кожи.

Нарушения ФПК были выявлены у 169/232; 72,8% пациентов, причем чаще всего данные нарушения наблюдались у пациентов с темными фототипами кожи. Так, если у пациентов со светлым фототипом кожи (II) нарушения ФПК наблюдались соответственно, в 38 (71,7%) случаях, то при

темных (III, IV и V) фототипах они наблюдались соответственно, в 44 (62,9%), 76 (79,2%) и 11 (84,6%) случаях. То есть, у пациентов с темными фототипами кожи нарушения ФПК в 1,2 раза чаще, чем при светлом фототипе (131/179;73,2% против 44/53;62,9% случаев). Нормальные ФПК чаще всего наблюдались у пациентов со светлыми фототипами кожи, число которых при II фототипе составило 15 (28,3%) случая, а при III фототипе – 26 (37,1%) случая (рисунок 3.9).

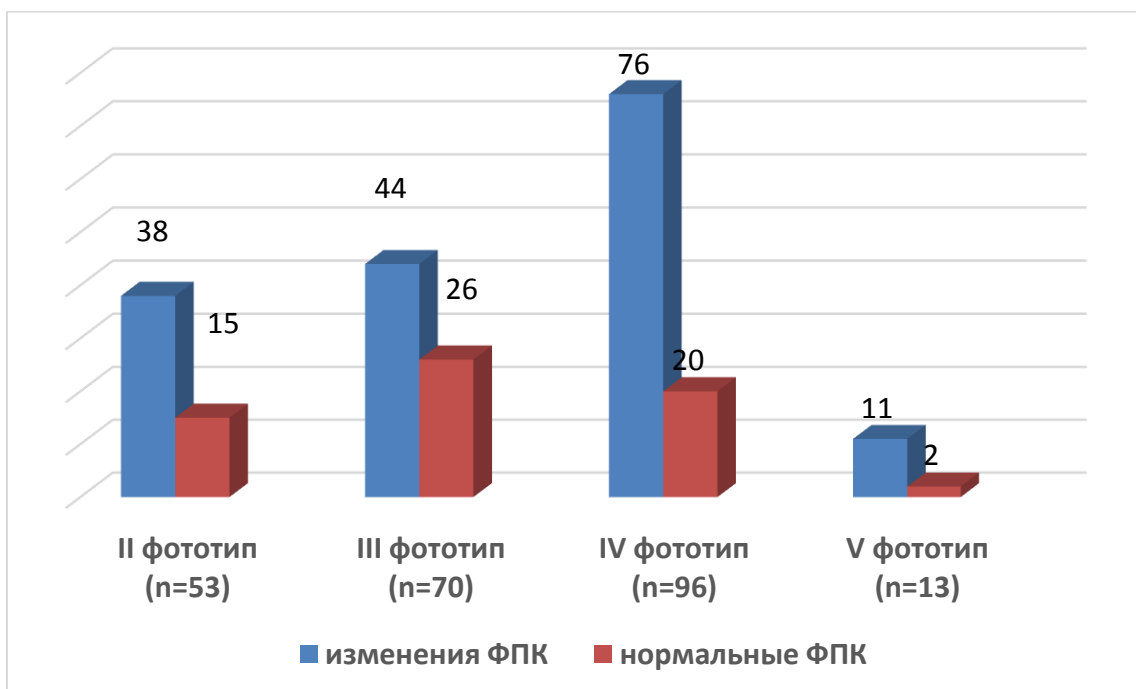


Рисунок 3.10. - Частота изменений ФПК у пациентов с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи (n=232)

Как видно из рисунка 3.9., меньше всего нормальные ФПК наблюдались при IV фототипе, при котором их число составило 2/96;15,4% случая и при III фототипе, при котором оно составило 20 (20,8%) случаев.

Таким образом, нарушения ФПК было выявлено у 87 (37,5%;232) с темными фототипами, то есть у 76 (79,2%) с IV и 11 (84,6%) с V фототипом кожи. Нарушения ФПК отличаются у пациентов с разными фототипами кожи тем, что при темных фототипах хлоазмы развиваются на фоне глубокого расположения меланина, выраженной сухости и сниженной жирности кожи, а у пациентов со светлыми фототипами кожи хлоазмы развиваются на фоне более поверхностной локализации меланина, недостаточной влажности, но

повышенной жирности кожи. Кроме того, у пациентов с темными фототипами кожи у пациентов наблюдается более высокая чувствительность кожи.

3.3. Состояние микроциркуляции у пациентов с хлоазмами

Исследование состояния микроциркуляции у пациентов с хлоазмами выявило их изменения по сравнению с контрольной группой (таблица 3.5)

Таблица 3.5. - Показатели микроциркуляции у пациентов с хлоазмами приразных фототипах кожи

Показ ЛДФ	Возраст	Кожа лица	Фототип кожи				Контроль (n=60)
			II(n=53)	III (n=70)	IV (n=96)	V(n=13)	
ПМ пф.ед	20-30	Зона поражения	6,21±1,3 ^{***}	3,51±0,1 ^{***}	3,18±0,2 ^{***}	2,18±0,2 ^{***}	5,45±1,8
		Окружающая кожа	6,01±1,2 [*]	4,42±0,1 [*]	4,36±0,3 [*]	3,26±0,3 [*]	
	30-40	Зона поражения	6,03±1,3 [*]	3,45±0,1 ^{***}	3,57±0,3 ^{***}	3,47±0,3 ^{***}	
		Окружающая кожа	5,77±1,2	4,11±0,1	4,61±0,3	4,12±0,3	
	40-50	Зона поражения	4,31±1,3	3,31±0,1 ^{***}	3,42±0,3 [*]	3,33±0,3 ^{***}	
		Окружающая кожа	4,27±1,2	4,24±0,1	4,11±0,2	4,02±0,3 [*]	
ИЭМ пф.ед	20-30	Зона поражения	1,3±0,01	1,2±0,02 [*]	0,9±0,01 [*]	0,9±0,01 [*]	1,4±0,19
		Окружающая кожа	1,4±0,02	1,4±0,01	1,2±0,02 [*]	1,2±0,02 [*]	
	30-40	Зона поражения	1,3±0,02	1,2±0,02 [*]	1,0±0,02 ^{**}	0,9±0,02 ^{**}	
		Окружающая кожа	1,3±0,01	1,3±0,01	1,2±0,02	1,2±0,02	
	40-50	Зона поражения	1,2±0,01	1,3±0,01	0,9±0,01 [*]	0,8±0,01 ^{**}	
		Окружающая кожа	1,3±0,01	1,2±0,01	1,2±0,01	1,2±0,01	
РКК(%)	20-30	Зона поражения	197±1,3	304±1,2 ^{***}	166±1,3 ^{**}	163±1,3 ^{**}	214±1,2
		Окружающая кожа	211±1,3	289±1,1 ^{**}	192±1,3 [*]	192±1,3 [*]	
	30-40	Зона поражения	193±1,3	310±1,2 ^{***}	163±1,3 ^{**}	161±1,3 ^{**}	
		Окружающая кожа	207±1,3	296±1,3 ^{***}	196±1,3	196±1,3	
	40-50	Зона поражения	186±1,3 [*]	322±1,2 ^{***}	156±1,3 ^{***}	156±1,3 ^{***}	
		Окружающая кожа	200±1,3	216±1,3	186±1,3	186±1,3	

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 3.5, изменения наблюдались по всем изучаемым параметрам кожи, то есть по показателям микроциркуляции (ПМ), индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) и резерву капиллярного кровообращения (РКК). Наиболее высокий ПМ наблюдался у пациентов с II фототипом кожи, который составил 6,21±1,3 пф.ед. в очагах поражения и 6,01±1,2 пф.ед. на коже окружающей очаги поражения. Эти показатели были выше, чем в контрольной группе (5,45±1,8 пф.ед.), но в 1,8 раза выше, чем в очагах поражения при III фототипе кожи, то есть составил 6,21±1,3 пф.ед.

против $3,51 \pm 0,1$ пф.ед., в 1,7 раза выше, чем при IV фототипе, то есть, составил $6,21 \pm 1,3$ пф.ед. против $3,18 \pm 0,2$ пф.ед. и в 2,8 раза выше, чем при V фототипе кожи, то есть $6,21 \pm 1,3$ пф.ед. против $2,18 \pm 0,2$ пф.ед..

Следует отметить, что несмотря на то, что ПМ имел тенденцию к снижению в зависимости от увеличения возраста лиц, входящих в контрольную группу, однако, ПМ у пациентов с хлоазмами данный показатель также отличался в соответствующем возрасте по сравнению с контрольными значениями. То есть с увеличением возраста пациентов с хлоазмами ПМ снижался при II фототипе кожи от $6,21 \pm 1,3$ пф.ед. в возрасте 20-30 лет, до $4,31 \pm 1,3$ пф.ед. в возрасте 40-50 лет не только в очагах поражения но и на окружающей кожи, где он составил $6,03 \pm 1,3$ пф.ед. в возрасте 20-30 лет и $4,27 \pm 1,2$ пф.ед. в возрасте 40-50 лет.

Показатель ИЭМ также снижался с увеличением возраста, как у лиц контрольной группы, так и у пациентов с хлоазмами. Однако, среди пациентов с хлоазмами, наименьший ИЭМ наблюдался при темных фототипах (IV и V). У пациентов с IV фототипом кожи ИЭМ составил $0,9 \pm 0,01$ пф.ед., что в 1,5 раза ниже, по сравнению с контрольной группой ($1,4 \pm 0,19$ пф.ед.) и в 1,3 раза, по сравнению с окружающей кожей ($1,2 \pm 0,02$ пф.ед.). С увеличением возраста наблюдалось снижение ИЭМ как при светлых, так и при темных фототипах кожи. Кроме того, тенденция к снижению ИЭМ наблюдалась не только в очагах поражения, но и на участках окружающей кожи. Наиболее высокий показатель ИЭМ был выявлен у пациентов с II фототипом кожи, который составил $1,3 \pm 0,01$ пф.ед. в возрасте 20-40 и 30-40 лет, а в возрасте 40-50 лет данный показатель снизился до $1,2 \pm 0,01$ пф.ед..

Показатель РКК был низким в очагах поражения при всех фототипах кожи по сравнению с контрольными значениями, которые составили $214 \pm 1,2\%$ в возрасте 20-30 лет, $211 \pm 1,3\%$ - в возрасте 30-40 лет и $202 \pm 1,2\%$ - в возрасте 40-50 лет, то есть, среди здоровых пациентов наблюдалось снижение показателя РКК на фоне увеличения их возраста.

У пациентов с II фототипом кожи в очагах поражения РКК составил в

возрасте 20-30 лет $197 \pm 1,3\%$, а на участках окружающей кожи $211 \pm 1,3\%$. Несмотря на то, что с увеличением возраста на участках окружающей кожи РКК оставался выше 200%, что характерно для нормального типа микроциркуляции, однако, в очагах поражения РКК снизился до $193 \pm 1,3\%$ в возрасте 30-40 лет и до $186 \pm 1,3$ в возрасте 40-50 лет, что на фоне высоких показателей ПМ у этих пациентов, указывало на гиперемический, то есть наиболее благоприятный тип микроциркуляции.

У пациентов с III фототипом наблюдалось повышение РКК выше 300%, то есть составило $304 \pm 1,2\%$ в возрасте 20-30 лет, $310 \pm 1,2\%$ - в возрасте 30-40 лет и $322 \pm 1,2\%$ в возрасте 40-50 лет, хотя на участках окружающей кожи РКК был ниже 300%. То есть, для пациентов с III фототипом было характерно увеличение РКК выше 300% и снижение ПМ ниже 4,5% , что указывало на наличие у них спастического типа микроциркуляции.

У пациентов с IV и V фототипом кожи РКК составил в возрасте 20-30 лет $166 \pm 1,3$ и $163 \pm 1,3\%$, в возрасте 40-50 лет $156 \pm 1,3\%$, то есть был ниже нормальных значений, которые в этих возрастных группах составили соответственно, $214 \pm 1,2$ и $202 \pm 1,2\%$. То есть, низкие показатели РКК у пациентов с темными фототипами на фоне низких значений ПМ указывали на наличие у них застойно-стазического типа микроциркуляции.

Из всего количества пациентов с хлоазмами нормальный, то есть, нормоциркуляторный тип микроциркуляции (НЦТМ) был выявлен лишь у 34 (14,7%;232) пациентов, а у 198 (85,3%) наблюдались патологические типы микроциркуляции, такие как гиперемический типм (ГПТМ), спастический (СПТМ) и застойно-стазический тип микроциркуляции (ЗСТМ).

То есть, из 198 случаев с патологическими типами микроциркуляции наиболее благоприятный гиперемический тип микроциркуляции наблюдался у $62/198;31,3\%$ пациентов, а в остальных $136/198;68,7\%$ наблюдались тяжелые типы микроциркуляции (спастический и застойно-стазический). При этом у пациентов с разными фототипами кожи были выявлены различные патологические типы микроциркуляции. Следует отметить, что НЦТМ в

большинстве случаев наблюдался у пациентов с II фототипом кожи, при котором частота случаев составила 21 (39,6%; 53) пациентов, что в 3 раза больше, чем 9 (12,9%;70) с НЦТМ с III фототипом кожи. А при IV фототипе частота случаев с НЦТМ составила 4 (4,2%;96), случаев, то есть меньше, чем при III фототипе кожи в 3 раза меньше, чем число пациентов с НЦТМ у пациентов с II фототипом кожи, то есть 4 (4,2%;96) против 9 (12,9%;70) случаев. При V фототипе кожи у пациентов с хлоазмами НЦТМ не наблюдалось.

То есть, наиболее часто НЦТМ встречался при светлом фототипе кожи, что составило 21/53;39,6%, а при темных фототипах НЦТМ наблюдался 13/179;7,2% случаях, то есть в 5,5 раза реже (рисунок 3.10)

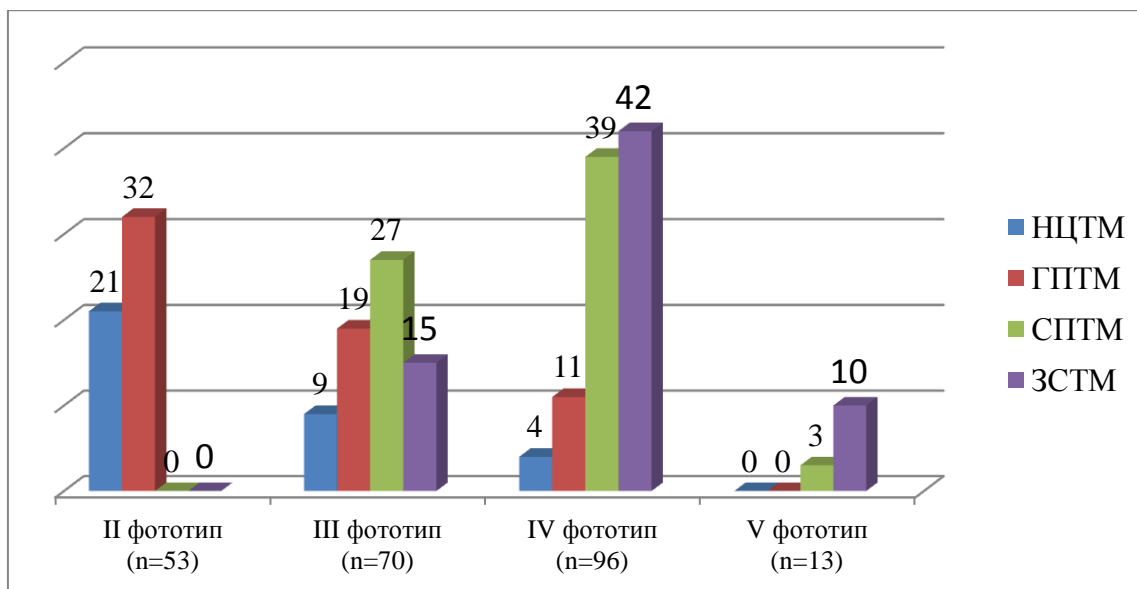


Рисунок 3.11. – Типы микроциркуляции у пациентов с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи

Как видно из рисунка 3.10, у пациентов с II фототипом в 32 (60,4%; 53) случаях наблюдался ГПТМ, то есть наиболее благоприятный тип из всех патологических типов микроциркуляции, что в 2,2 раза больше, чем у пациентов с III фототипом кожи, (32 (60,4%; 53) против 19 (27,1%;70) случаев), а также в 5 раз больше, чем при IV фототипе, то есть, 32 (60,4%; 53) против 11 (11,5%;96) случаев. СПТМ был выявлен в 39 (40,6%;96) у пациентов с IV фототипом кожи и у 3 (23,1%;13) пациентов с V фототипом кожи. Из числа пациентов со светлыми фототипами кожи СПТМ наблюдался только при

III фототипе и составил 27 (38,6%;70) случаев.

ЗСТМ чаще всего наблюдался при темных фототипах кожи и составил при IV и V фототипах соответственно, 42 (43,8%;70) и 10 (76,9%;13) случаев, что в 2 и 3,5 раза больше, чем 15 (21,4%;70) с ЗСТМ у пациентов с III фототипом кожи.

Таким образом, у пациентов с хлоазмами в 198 (85,3%;232) случаях наблюдаются нарушения микроциркуляции. У пациентов со светлыми типами кожи чаще всего наблюдаются наиболее благоприятные патологические типы гемодинамики (ГПТМ и СПТМ), а у пациентов с темными фототипами в большинстве случаев наблюдается тяжелый ЗСТМ.

Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами

С целью изучения состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у 187 пациентов определяли уровень малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность каталазы (Акат) и содержание аскорбиновой кислоты (АК). При выявлении сниженных показателей активности каталазы (Акат) и аскорбиновой кислоты (АК) на фоне нормальных показателей малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) оценивалось как компенсированное состояние антиоксидативной системы, а высокие показатели МДА и ДК на фоне низких значений Акат и АК указывали на истощение антиоксидативной системы (Н.В. Болотова и соавт., 2006). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

В контрольной группе с увеличением возраста пациентов наблюдалось увеличение показателей ПОЛ (МДА и ДК) и снижение показателей АОС (Акат и АК), то есть, среди здоровых лиц с возрастом имеются нарушения ПОЛ и АОС, в связи с чем мы сравнивали показатели ПОЛ и АОС у пациентов с хлоазмами в зависимости от их возраста. Было выявлено, что у пациентов с хлоазмами показатели МДА значительно отличались от контрольной группы, но наиболее выраженные отклонения были выявлены у пациентов темными

фототипами кожи. Так, при IV и V фототипах МДА у пациентов с хлоазмами в возрасте 20-30 лет составил соответственно, $13,37 \pm 0,16$ и $13,14 \pm 0,16$ ммоль/л, что в 2,2 раза выше по сравнению с контрольным значением МДА, который составил $5,97 \pm 0,06$ ммоль/л, а в возрасте 40-50 лет эти показатели составили $17,01 \pm 0,16$ и $16,61 \pm 0,16$ ммоль/л, то есть были выше контрольных значений в 2,3 раза ($7,45 \pm 0,26$ ммоль/л) (таблица 3.6.).

Таблица 3.6. - Показатели ПОЛ и АОС у пациентов с хлоазмами при разных фототипах кожи (n=187).

Показатель ПОЛ и АОС	Возраст, лет	Контроль (n=30)	II (n=53)	III (n=70)	IV (n=96)	V (n=13)
МДА ммоль/л	20-30	$5,97 \pm 0,06$	$8,17 \pm 1,16^{***}$	$13,24 \pm 1,02^{**}$	$13,37 \pm 0,16^{**}$	$13,14 \pm 0,16^{***}$
	30-40	$5,11 \pm 1,01$	$9,14 \pm 1,06^{***}$	$13,29 \pm 1,02^{**}$	$14,17 \pm 0,11^{**}$	$14,07 \pm 0,11^{***}$
	40-50	$7,45 \pm 0,26$	$11,17 \pm 0,12^{**}$	$16,21 \pm 1,07^{**}$	$17,01 \pm 0,16^{**}$	$16,61 \pm 0,16^{***}$
ДК ммоль/л	20-30	$4,3 \pm 0,02$	$9,7 \pm 1,02^{***}$	$9,3 \pm 1,12^{***}$	$10,1 \pm 0,12^{***}$	$11,4 \pm 0,12^{***}$
	30-40	$4,7 \pm 0,02$	$11,2 \pm 0,12^{***}$	$13,1 \pm 0,13^{***}$	$15,7 \pm 1,02^{***}$	$15,9 \pm 1,02^{***}$
	40-50	$5,9 \pm 0,02$	$13,7 \pm 1,07^{***}$	$14,3 \pm 1,12^{***}$	$16,1 \pm 0,02^{***}$	$16,8 \pm 0,02^{***}$
АКат нкат/л	20-30	$127,0 \pm 0,06$	$117,0 \pm 14,2$	$79,0 \pm 12,1^{***}$	$54,0 \pm 0,11^{***}$	$54,8 \pm 0,11^{***}$
	30-40	$126,2 \pm 1,06$	$114,3 \pm 11,2$	$75,7 \pm 10,7^{***}$	$49,0 \pm 0,01^{***}$	$49,9 \pm 0,01^{***}$
	40-50	$121,4 \pm 0,16$	$77,5 \pm 12,4^{***}$	$71,5 \pm 10,1^{***}$	$44,0 \pm 0,01^{***}$	$44,3 \pm 0,01^{***}$
АК мкмоль/л	20-30	$57,0 \pm 0,16$	$42,0 \pm 1,16^*$	$27,3 \pm 1,09^{***}$	$14,9 \pm 0,16^{***}$	$11,9 \pm 0,16^{***}$
	30-40	$55,2 \pm 0,16$	$37,0 \pm 1,06^{***}$	$24,7 \pm 1,12^{***}$	$12,9 \pm 0,16^{***}$	$10,9 \pm 0,16^{***}$
	40-50	$52,0 \pm 0,06$	$22,7 \pm 1,16^{***}$	$21,9 \pm 1,09^{***}$	$11,5 \pm 1,16^{***}$	$10,5 \pm 1,16^{***}$

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 3.6., при светлых фототипах кожи, наиболее выраженные нарушения МДА выявлялись у пациентов с III фототипом, у которых данный показатель составил $13,24 \pm 1,02$ ммоль/л в возрасте 20-30 лет, и увеличился до $16,21 \pm 1,07$ ммоль/л в возрасте 40-50 лет, то есть был выше контрольных значений в 2,2 раза, то есть составил $13,24 \pm 1,02$ против $5,97 \pm 0,06$ ммоль/л и $16,21 \pm 1,07$ $7,45 \pm 0,26$ ммоль/л. Менее выраженные изменения МДА наблюдались у пациентов с II фототипом кожи, у которых средний уровень МДА у пациентов в возрасте 20-30 лет составил $8,17 \pm 1,16$ ммоль/л, то есть в 1,4

раза был выше контрольных значений ($5,97 \pm 0,06$ ммоль/л). Однако, в возрасте 40-50 лет данный показатель увеличился до $11,17 \pm 0,12$ ммоль/л, что по сравнению с контрольным значением в этом возрасте ($7,45 \pm 0,26$ ммоль/л) выше в 1,5 раза.

Такая же картина наблюдалась в отклонениях показателях ДК, которые также оказались наиболее высокими у пациентов с темными фототипами кожи. У пациентов с IV и V фототипами кожи уровень ДК в возрасте 20-40 лет составил соответственно, $11,4 \pm 0,12$ и $10,1 \pm 0,12$ ммоль/л, то есть по сравнению с контрольным значением ($4,3 \pm 0,02$ ммоль/л) ДК был выше соответственно в 2,7 и 2,2 раза. С увеличением возраста у этих пациентов отмечалось повышение данного показателя до $16,8 \pm 0,02$ и $16,1 \pm 0,02$ ммоль/л, что по сравнению с контрольными значениями в данном возрасте ($5,9 \pm 0,02$ ммоль/л) выше в 2,8 и 2,7 раза.

При светлых фототипах кожи показатели ДК также были выше контрольных, но незначительно отличались друг от друга и составили в возрасте 20-30 лет $9,7 \pm 1,02$ ммоль/л при II фототипе кожи и $9,3 \pm 1,12$ ммоль/л при III фототипе кожи. С увеличением возраста этих пациентов также наблюдалось повышение уровня ДК до $13,7 \pm 1,07$ ммоль/л при II фототипе и $14,3 \pm 1,12$ ммоль/л при III фототипе, что по сравнению с контрольными значениями в данном возрасте ($5,9 \pm 0,02$ ммоль/л) больше, соответственно, в 2,3 и 2,4 раза. Показатели антиоксидантной системы (АКат и АК) также были отклонены от контрольных значений. Наиболее выраженные отклонения показателя АКат были выявлены у пациентов с темными фототипами кожи. Данный показатель незначительно отличался у пациентов с IV и V фототипом кожи, и составил у в возрасте 20-30 лет соответственно $54,0 \pm 0,11$ и $54,8 \pm 0,11$ нкат/л. Однако, данные показатели оказались ниже по сравнению с контрольными значениями ($127,0 \pm 0,06$ нкат/л) соответственно, в 2,4 и 2,3 раза. С увеличением возраста пациентов наблюдалось более выраженное снижение показателя АКат, который у пациентов с IV фототипом снизился в возрасте 40- 50 лет до $44,0 \pm 0,01$ нкат/л, а у пациентов с V фототипом до

44,3±0,01 нкат/л, то есть, в 2,8 и 2,8 раза по сравнению с контрольными значениями 121,4±0,16 нкат/л в этом возрасте. Наиболее высокие показатели АКат, указывающие на незначительное снижение антиоксидантной системы, было выявлено у пациентов с II фототипом в возрасте 20-30 лет, у которых он составил 117,0±14,2 нкат/л, то есть был незначительно ниже контрольных значений (127,0±0,06 нкат/л). Однако в возрасте 40-50 лет данный показатель у пациентов с II фототипом составил 77,5±12,4 нкат/л, то есть снизился по сравнению с контрольными значениями в 1,6 раза. Было выявлено, что чем темнее фототип кожи, тем более низкие показатели АКат, то есть наиболее высокие показатели АКат наблюдались при светлых фототипах, а низкие показатели – при темных фототипах.

Такая же картина наблюдалась в изменениях показателя АК, который оказался наиболее высоким у пациентов в возрасте 20-30 лет с II фототипом (42,0±1,16 мкмоль/л), что в 1,4 раза ниже по сравнению с контрольными значениями 57,0±0,16 мкмоль/л. У пациентов с III фототипом уровень АК снизился до 27,3±1,09 мкмоль/л, то есть был ниже данного показателя у пациентов с II фототипом в 1,5 раза. В возрасте 40-50 лет показатель АК у пациентов с II фототипом составил 22,7±1,16 мкмоль/л, то есть, снизился по сравнению с данным показателем в возрасте 20-30 лет (42,0±1,16 мкмоль/л) в 1,6 раза. Наиболее выраженное снижение показателя АК было выявлено у пациентов с темными фототипами. У пациентов в возрасте 20-30 лет с IV фототипом АК составил 14,9±0,16 мкмоль/л, а с V фототипом - 11,9±0,16 мкмоль/л, то есть был соответственно в 3,8 и 4,7 раза ниже по сравнению с контрольными значениями 57,0±0,16 мкмоль/л

Оценка показателей состояния ПОЛ и АОС показала, что нормальное состояния антиоксидантной системы наблюдалось у 25 (13,4%;187) пациентов с хлоазмами (рисунок 3.12).

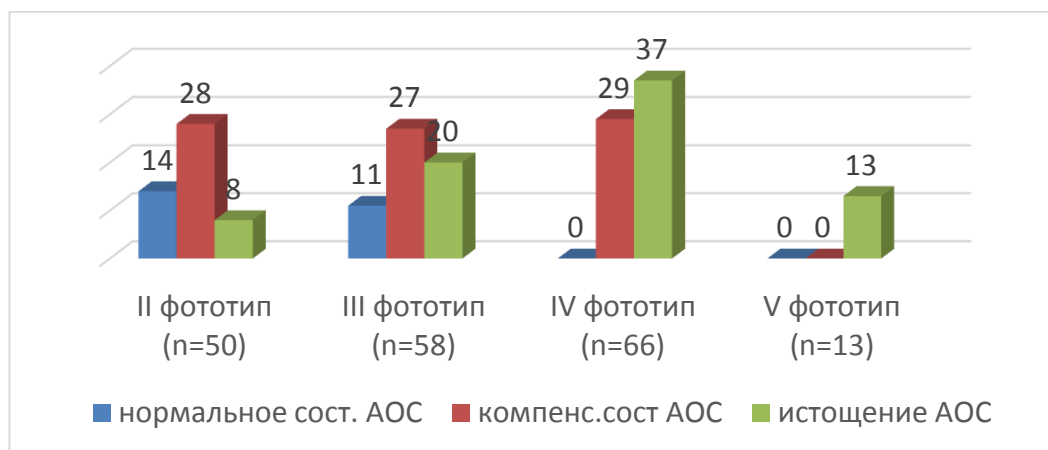


Рисунок 3.12. – Состояние антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи

Как видно из таблицы, у 162 (86,6%; 187) пациентов были выявлены различные нарушения АОС, которые в 84 (51,9%;162) случаях характеризовались компенсаторным состоянием АОС, а в 78 (48,2%;162) случаях – истощением АОС.

Для пациентов с II фототипом наиболее характерно было компенсаторное состояние АОС, выявленное у 28 (56,0%;50) пациентов, а в 14 (28,0%;50) случаях у этих пациентов наблюдалось истощение АОС. Компенсаторное состояние АОС в 1,2 раза чаще наблюдалось у пациентов III фототипом по сравнению с II фототипом (28 (56,0%;50) против 27/58; 46,6% пациентов), и в 1,3 раза чаще, чем при IV фототипе кожи ((28 (56,0%;50) против 29 (43,9%;66 случаев)

Из всех обследованных пациентов, нормальное состояние АОС было выявлено только у пациентов со светлыми фототипами, причем у пациентов с II фототипом оно наблюдалось в 1,2 раза чаще, чем у пациентов с III фототипом, то есть в 28/50;56,0% против 27/58;46,6% случаев

У пациентов с темными фототипами ни в одном случае не наблюдалось нормальное состояние АОС, а чаще наблюдалось истощение АОС, выявленное у 13 (100%;13) пациентов с V фототипом и у 37 (56,1%;66) пациентов с IV фототипом. То есть, при V фототипе не наблюдалось ни одного пациента с компенсаторным состоянием АОС, а у пациентов с IV фототипом оно было

выявлено в 29 (43,9%;66) случаях.

Таким образом, результаты проведенных исследований выявили особенности клинического течения хлоазм, а также нарушения со стороны ФПК, микроциркуляции и состояния АОС у пациентов с различными фототипами кожи. Клинические особенности проявлялись тем, что хлоазмы в 5,8 раза чаще наблюдаются среди лиц с темными фототипами, чем со светлыми фототипами кожи (85,3% против 14,6%). При этом, у 114 (49,1%;232) пациентов проявляются умеренной степенью пигментации, а у 118 (50,9%;232) - выраженной пигментацией. При II фототипе кожи чаще наблюдался эпидермальный тип хлоазмы, а при наиболее высоком темном VI фототипе чаще выявляется дермальный тип, а эпидермальный тип хлоазмы не встречается как у пациентов с V, так и с VI фототипом. Выявлено, что чем темнее фототип кожи, тем тяжелее течение хлоазмы, так как число больных с тяжелой степенью тяжести хлоазмы увеличивалось соответственно от 11 (15,7%;70) и 27 (28,1%;96) случаев у пациентов с III и IV фототипами кожи до 13 (100%;13) случаев у пациентов с V фототипом кожи.

Важное значение имеет локализация хлоазм, так как она может указывать на наличие той или иной сопутствующей патологии: заболевания ЖКТ в 76 (58,9%) случаях наблюдаются при локализации хлоазм в центрофациальной зоне, а эндокринная патология выявляется в 34 (59,6%) при молярном и в 20 (43,5%) – при мандибулярном типе.

Нарушения ФПК было выявлено у 87 (37,5%;232) с темными фототипами и в 82 (35,3%;232) со светлыми фототипами, но они отличаются тем, что при темных фототипах хлоазмы развиваются на фоне глубокого расположения меланина, выраженной сухости и сниженной жирности кожи, а у пациентов со светлыми фототипами кожи хлоазмы развиваются на фоне более поверхностной локализации меланина, недостаточной влажности, но повышенной жирности кожи. Кроме того, у пациентов с темными фототипами кожи у пациентов наблюдается более высокая чувствительность кожи.

На основании показателей ЛДФ было выявлено, что у пациентов с хлоазмами в 198 (85,3%;232) случаях наблюдаются нарушения микроциркуляции, причем у пациентов со светлыми типами кожи чаще всего наблюдаются наиболее благоприятные патологические типы гемодинамики (ГПТМ и СПТМ), а у пациентов с темными фототипами в большинстве случаев наблюдается тяжелый ЗСТМ.

У пациентов с хлоазмами в 162 (86,6%; 187) случаях наблюдаются нарушения АОС, которые в 84 (51,9%;162) случаях характеризуются компенсаторным состоянием АОС, а в 78 (48,2%;162) случаях – истощением АОС.

Из всех обследованных пациентов, нормальное состояние АОС было выявлено только у пациентов со светлыми фототипами, а у пациентов с темными фототипами ни в одном случае не наблюдалось нормальное состояние АОС, а в 13 (100%;13) случаях наблюдалось истощение АОС.

Таким образом, наиболее тяжелое течение хлоазм характерно для пациентов с темными фототипами, что доказывается не только клиническими признаками, но подтверждается наиболее выраженными у них нарушениями со стороны функциональных параметров кожи, состояния микроциркуляции и антиоксидантной системы.

Глава 4. Результаты лечения пациентов с хлоазмами

С целью изучения эффективности терапии пациентов с хлоазмами с учетом содержания аскорбиновой кислоты все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 97 пациентов, а в контрольную группу – 90 пациентов. В основной группе лечение проводилось в три этапа: на первом этапе проводился лекарственный электрофорез с аскорбиновой кислотой. Длительность процедуры в первый день составила 3 минуты, сила тока = 3мА. Через каждые две процедуры длительность их увеличивали на 2 мин и доводили до 12 минут, а силу тока увеличивали на 2 мА и доводили до 12мА. Курс лечения состоял из 12 процедур. На втором этапе пациентам проводился химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней. На третьем этапе проводилась мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней. Кроме того, в основной группе пациентов применялось системное применение аскорбиновой кислоты в лечебных дозах: внутримышечно в дозе 100 мг (2 мл 50 мг/мл раствора) в сутки 10 дней, после чего 100 мг перорально три раза в день до окончания всех этапов лечения

Пациентам контрольной группы в отличие от основной группы не проводился электрофорез с аскорбиновой кислотой и не применялось системное применение аскорбиновой кислоты. В этой группе пациентов на первом этапе сразу проводилось лечение химическим пилингом с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней. На втором этапе проводилась мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней.

Оценка эффективности проведенного лечения проводилась через 12 месяцев после лечения. На основании результатов исследования содержания аскорбиновой кислоты в крови пациентов с хлоазмами было выявлено, что через 12 месяцев терапии наблюдалась положительная динамика в виде повышения ее концентрации. После проведенного лечения независимо от фототипа кожи наблюдалось повышение уровня аскорбиновой кислоты, но

наиболее выраженное улучшение наблюдалось у пациентов с II фототипом кожи, у которых после лечения показатель АК составил $54,5 \pm 0,16$ ммоль/л, то есть по сравнению с данным показателем до лечения ($33,9 \pm 1,13$ ммоль/л) увеличился в 1,6 раза. Такая же динамика наблюдалась после лечения у пациентов с III фототипом, у которых показатель АК повысился в 1,7 раза, то есть составил $40,6 \pm 0,16$ ммоль/л против $24,6 \pm 1,14$ ммоль/л. (рисунок 4.1)

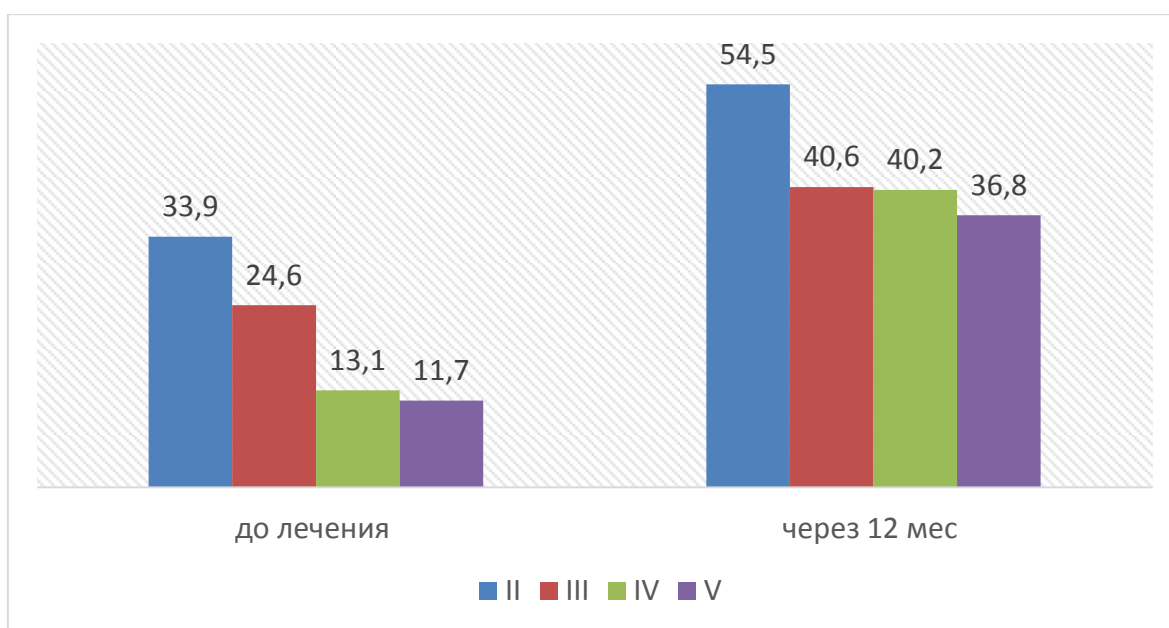


Рисунок 4.1. – Содержание аскорбиновой кислоты в крови пациентов с хлоазмами до лечения и через 12 месяцев после лечения (n=97)

Как видно из рисунка 4.1, у пациентов с темными фототипами кожи также наблюдалось значительная динамика, которая выражалась в увеличении показателя АК в 3 раза, как при IV, так и при V фототипе.

То есть, проведенная комплексная терапия хлоазм с включением системного применения аскорбиновой кислоты позволила значительно повысить уровень АК в крови, особенно у лиц с темными фототипами кожи.

Кроме увеличения содержания аскорбиновой кислоты у обследуемых пациентов после проведенной терапии восстановились показатели МДА, ДК и АКат. (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Показатели ПОЛ и АОС до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп

Фототип кожи у пациентов с хлоазмами	Показатели ПОЛ и АОС до и после лечения	МДА (ммоль/л)	ДК (ммоль/л)	АКат (нкат/л)	АК (мкмоль/л)
	Контроль	6,17±0,06	4,9±0,02	121,2±0,16	45,2±1,6
	До лечения	14,21±1,02 ^{***}	12,2±1,12 ^{***}	71,5±10,1 ^{***}	24,6±1,12 ^{***}
Основная группа (n=97)	После лечения	6,07±0,01	4,5±0,01	119,3±1,3	44,6±0,6
Контрольная группа (n=90)	После лечения	12,25±0,1 [*]	4,3±0,1	98,3±1,3	40,2±0,06
	p	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона), *p<0,05, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.1, показатели МДА и ДК в основной группе снизились, соответственно в 2,3 раза и в 2,7 раза по сравнению с исходными значениями, то есть составили соответственно, (12,2±1,12 против 4,5±0,01 ммоль/л) и (14,21±1,0 против 6,07±0,01 ммоль/л). В контрольной группе показатель ДК снизился в 2,8 раза по сравнению с исходным значением (12,2±1,12 против 4,3±0,1 ммоль/л), но показатель МДА у них снизился лишь в 1,2 раза и составил 12,25±0,1 ммоль/л, по сравнению с исходным значением 14,21±1,02 ммоль/л. Наиболее выраженное восстановление показателей антиоксидантной защиты наблюдалось в основной группе, что проявлялось увеличением показателя АКат в 1,7 раза по сравнению с исходным значением (119,3±1,3 против 71,5±10,1 нкат/л) и повышением содержания АК в 1,8 раза (44,6±0,6 против 24,6±1,12 нкат/л). В контрольной группе АКат снизился в 1,4 раза (98,3±1,3 против 71,5±10,1 нкат/л), а содержание АК увеличилось в 1,6 раза (40,2±0,06 против 24,6±1,12 нкат/л)

На основании выявленных изменений показателей МДА и АОС после проведенного лечения было выявлено увеличение количества пациентов с нормальным состоянием АОС. В основной группе число пациентов с нормальным состоянием АОС после лечения увеличилось от 12 (12,4%;97) до

52 (53,6%;97) случаев, то есть – в 4,3 раза. Число пациентов с компенсаторным состоянием АОС в основной группе составило 37 (38,1%;97), то есть оказалось ниже чем в контрольной группе, где их число составило 39 (43,3%;90). Однако, число пациентов с истощением АОС в основной группе было в 2,6 раза меньше, чем в контрольной группе и составило 8 (8,2%;97) против 19 (21,1%;90) случаев. (рисунок 4.2)

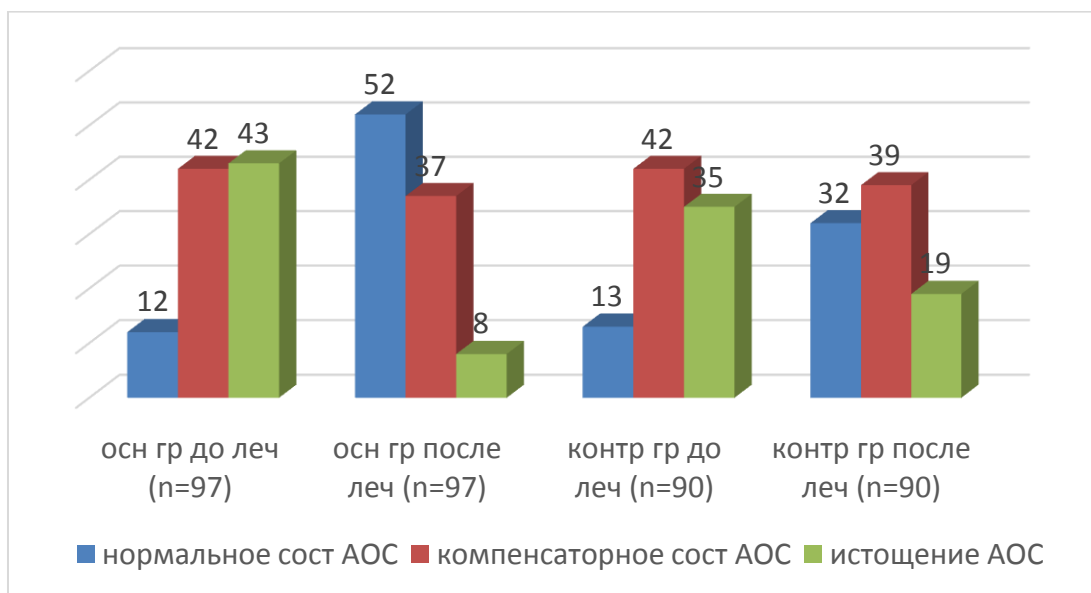


Рисунок 4.2. – Состояние антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами послелечения в основной и контрольной группах

То есть, после проведенного лечения с применением аскорбиновой кислоты в основной группе, по сравнению с контрольной группой в 1,4 раза увеличилось число пациентов с нормальным состоянием АОС (52 (53,6%;97) против 37 (38,1%;97) случаев и в 2,6 раза уменьшилось число пациентов с истощением АОС (8 (8,2%;97) против 19 (21,1%;90) случаев)

Эффективность комплексной терапии отразилась на показателях функциональных параметров кожи, которые значительно отличались от таковых в контрольной группе. Показатель Р после лечения уменьшился в основной группе в 1,8 раза, то есть составил $41,5 \pm 1,2\%$ против $76,2 \pm 1,4\%$, а в контрольной группе – в 1,2 раза ($62,1 \pm 1,3\%$ против $74,1 \pm 1,3\%$). Положительная динамика лечения наблюдалась в виде восстановления

влажности и жирности кожи у пациентов основной группы. Это проявлялось в увеличении показателя М, который в основной группе увеличился в 1,7 раза, а в контрольной - 1,5 раза, а также в увеличении показателя О, который в основной группе снизился от $42,9 \pm 2,0$ % до $37,7 \pm 2,1$ %, а в контрольной группе было выявлено его незначительное снижение от $43,7 \pm 1,2$ до $41,2 \pm 1,2$ % (таблица 4.2.)

Таблица 4.2. - Функциональные параметры кожи у пациентов с хлоазмами в основной и контрольной группах до и после лечения

ФПК	Здоровые (n=30)	Основная группа (n=97)			Контрольная группа (n=90)		
		До лечения	После лечения	р	До лечения	После лечения	р
Р (%)	$44,5 \pm 2,8$	$76,2 \pm 1,4^{***}$	$41,5 \pm 1,2$	<0,001	$74,1 \pm 1,3^{***}$	$62,1 \pm 1,3^{**}$	<0,01
М (%)	$77,3 \pm 1,2$	$41,3 \pm 5,2^{***}$	$69,7 \pm 1,4^*$	<0,001	$40,2 \pm 3,2^{***}$	$58,3 \pm 1,4^{**}$	<0,001
О (%)	$35,7 \pm 0,2$	$42,9 \pm 2,0^{***}$	$37,7 \pm 2,1$	<0,05	$43,7 \pm 1,2^*$	$41,2 \pm 1,2^*$	>0,05
Т (%)	$21,5 \pm 1,4$	$17,2 \pm 1,2^*$	$20,3 \pm 3,2$	>0,05	$17,7 \pm 1,3^*$	$17,9 \pm 1,3^*$	>0,05
CF (%)	$73,3 \pm 0,1$	$51,5 \pm 1,7^{***}$	$69,3 \pm 1,5$	<0,001	$50,8 \pm 1,5^{***}$	$47,9 \pm 1,5^{***}$	<0,05
S (%)	$35,4 \pm 1,3$	$42,9 \pm 1,5^*$	$30,9 \pm 1,5$	<0,01	$42,3 \pm 1,5^*$	$40,2 \pm 1,5^*$	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона), * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.1, на фоне проведенной терапии у пациентов основной группы было выявлено значительное улучшение текстуры и содержания коллагена, что отразилось на показателях Т и CF, которые составили соответственно, $20,3 \pm 3,2$ % и $69,3 \pm 1,5$ %, то есть увеличились в 1,2 и 1,3 раза по сравнению с контрольной группой, где они составили соответственно $17,2 \pm 1,2$ % и $51,5 \pm 1,7$ %.

Наиболее выраженная динамика наблюдалась в улучшении чувствительности кожи, которая у пациентов основной группы снизилась в 1,4 раза, то есть составила после лечения $30,9 \pm 1,5$ %, по сравнению с $42,9 \pm 1,5$ %, полученным до лечения. В контрольной группе наблюдалось незначительное

снижение показателя S от $42,3 \pm 1,5\%$ до $40,2 \pm 1,5\%$

После проведенного комплексного лечения в основной группе пациентов число случаев с нарушениями ФПК уменьшилось от 64 (66,0%;97) до 39 (40,2%;97), то есть, в 1,6 раза. В то время, как в контрольной группе их количество после лечения составило 49 (54,4%;90), то есть снизилось 60 (66,7%;90) в 1,2 раза. (рисунок 4.3)

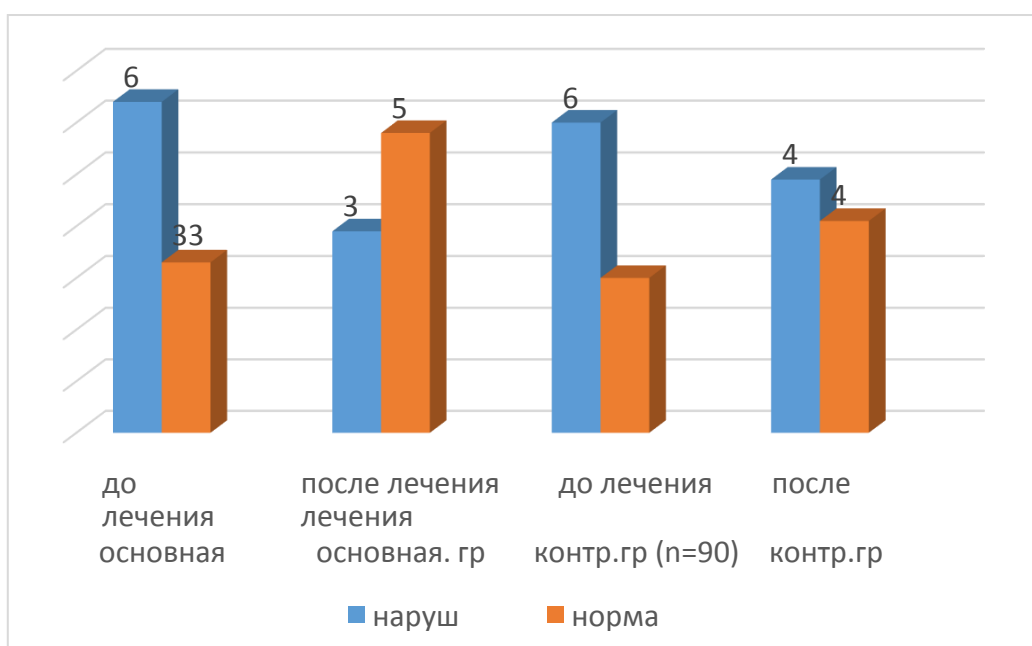


Рисунок 4.3. - Количество пациентов с нарушенными и нормальными ФПК до и послелечения в основной и контрольной группах

Как видно из рисунка 4.3., восстановление показателей ФПК в основной группе пациентов наблюдалось у 58 (59,8%;97) пациентов, а в контрольной группе – 41 (45,6%;90) пациентов. То есть, комплексная терапия с системным применением аскорбиновой кислоты отразилось на функциональных параметрах кожи и улучшило их в 1,3 раза (59,8% против 45,6%).

Проведенная терапия, включающая системное применение аскорбиновой кислоты отразилась на показателях микроциркуляции. В основной группе при всех фототипах кожи наблюдалось улучшение показателей микроциркуляции, но значительная динамика наблюдалась у пациентов со светлыми фототипами. У пациентов с II фототипом кожи ИЭМ восстановился до $1,4 \pm 0,01$ пф.ед, то есть до контрольных значений, хотя до лечения данный показатель составил $1,3 \pm 0,01$ пф.ед. Показатель ПМ у

пациентов с II фототипом до лечения составил $6,21 \pm 1,3$ пф.ед, а после лечения снизился до $5,11 \pm 0,1$ пф.ед., то есть незначительно отличался от контрольных значений ($5,45 \pm 1,8$ пф.ед). На фоне снижения ПМ у пациентов с II фототипом наблюдалось повышение РКК от $197 \pm 1,3\%$ до $209 \pm 1,3\%$, что указывало на нормализацию гемодинамики в очагах поражения. (таблица 4.3)

Таблица 4.3. - Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с хлоазмами в основной и контрольной группах до и после лечения

Группа б-х	Фототипь кожи	Показатель ЛДФ до и после лечения	ИЭМ (пф.ед)	ПМ (пф.ед)	РКК (%)
Основная группа (n=97)	II (n=28)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,45 \pm 1,8$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$1,3 \pm 0,01$	$6,21 \pm 1,3$	$197 \pm 1,3$
		После лечения	$1,4 \pm 0,01$	$5,11 \pm 0,1$	$209 \pm 1,3$
		p	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
	III (n=32)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,45 \pm 1,8$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$1,2 \pm 0,02$	$3,45 \pm 0,1^{**}$	$304 \pm 1,2^{***}$
		После лечения	$1,4 \pm 0,1$	$5,11 \pm 0,1$	$227 \pm 1,3$
		p	$<0,05$	$<0,01$	$<0,001$
	IV (n=31)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,42 \pm 1,3$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$0,9 \pm 0,01^{***}$	$3,57 \pm 0,3^{***}$	$166 \pm 1,3^{**}$
		После лечения	$1,4 \pm 0,19$	$5,12 \pm 0,1$	$195 \pm 1,2$
		p	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$
	V (n=6)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,42 \pm 1,3$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$0,9 \pm 0,01$	$3,47 \pm 0,3$	$163 \pm 1,3^{**}$
		После лечения	$1,3 \pm 0,01$	$4,87 \pm 1,3$	$201 \pm 1,2$
		p	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$
Контрольная группа (n=90)	II (n=20)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,45 \pm 1,8$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$1,3 \pm 0,01$	$6,21 \pm 1,3$	$197 \pm 1,3$
		После лечения	$1,3 \pm 0,01$	$6,15 \pm 0,1$	$199 \pm 1,3$
		p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
	III (n=27)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,42 \pm 1,8$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$1,2 \pm 0,02$	$3,45 \pm 0,1$	$304 \pm 1,2^{***}$
		После лечения	$1,3 \pm 0,1$	$4,51 \pm 0,1$	$291 \pm 1,3^{***}$
		p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
	IV (n=36)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,42 \pm 1,3$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$0,9 \pm 0,01^{***}$	$3,57 \pm 0,3^{***}$	$166 \pm 1,3^{**}$
		После лечения	$1,2 \pm 0,19$	$4,22 \pm 0,1^{**}$	$178 \pm 1,2^{**}$
		p	$<0,05$	$<0,01$	$>0,05$
	V (n=7)	Контроль	$1,4 \pm 0,19$	$5,42 \pm 1,3$	$214 \pm 1,2$
		До лечения	$0,9 \pm 0,01^{***}$	$3,47 \pm 0,3^{**}$	$163 \pm 1,3^{**}$
		После лечения	$1,2 \pm 0,01$	$3,97 \pm 1,3^{*}$	$179 \pm 1,2$
		p	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона), *p<0,05, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.3, несмотря на то, что показатель ИЭМ у пациентов с III фототипом кожи был ниже, чем при II фототипе и составил до лечения $1,2 \pm 0,02$ пф.ед, однако после проведенного лечения у пациентов

основной группы он восстановился до $1,4 \pm 0,1$ пф.ед, а в контрольной группе данный показатель составил $1,3 \pm 0,1$ пф.ед, то есть не достиг контрольных значений. У пациентов с III фототипом показатель ПМ после проведенного лечения повысился в 1,5 раза, то есть составил $5,11 \pm 0,1$ пф.ед против $3,45 \pm 0,1$ пф.ед, зарегистрированный до лечения. Однако в контрольной группе у пациентов с III фототипов показатель ПМ после лечения составил $4,51 \pm 0,1$ пф.ед., то есть увеличился в 1,3 раза. Показатель РКК в основной группе после лечения снизился от $304 \pm 1,2\%$ до $227 \pm 1,3\%$, то есть в 1,3 раза, а в контрольной группе у пациентов с данным фототипом РКК после лечения составил $291 \pm 1,3\%$, что указывало на наличие у них патологического типа микроциркуляции.

У пациентов с IV фототипом основной группы показатель ИЭМ после лечения достиг нормальных значений и составил $1,4 \pm 0,19$ пф.ед, а в контрольной группе у пациентов с данным фототипом данный показатель хотя и увеличился в 1,4 раза по сравнению с показателем ИЭМ, полученным до лечения и достиг $1,2 \pm 0,19$ пф.ед, однако не достиг нормальных значений. При этом показатель ПМ составил после лечения $5,12 \pm 0,1$ пф.ед, что в 1,4 раза выше ПМ, полученного до лечения ($3,57 \pm 0,3$ пф.ед), а в контрольной группе у пациентов с IV фототипом он увеличился в 1,2 раза, то есть составил $4,22 \pm 0,1$ пф.ед. В основной группе у пациентов с IV фототипом РКК $291 \pm 1,2\%$, то есть на фоне ПМ равного $5,12 \pm 0,1$ пф.ед указывал на тенденцию к нормализации. В контрольной группе РКК увеличился до $178 \pm 1,2\%$, что на фоне ПМ $4,22 \pm 0,1\%$ указывало на наличие застойно-стазического типа микроциркуляции.

У пациентов с V фототипом в основной группе показатель ИЭМ хотя и увеличился в 1,4 раза и составил $1,3 \pm 0,01$ пф.ед по сравнению с данным показателем, полученным до лечения ($0,9 \pm 0,01$ пф.ед), но не достиг нормальных значений ($1,4 \pm 0,19$ пф.ед). В контрольной группе ИЭМ после лечения увеличился в 1,3 раза и составил $1,2 \pm 0,01$ против $0,9 \pm 0,01$ пф.ед, но не достиг нормальных значений ($1,4 \pm 0,19$ пф.ед). В основной группе показатели

ПМ $4,87 \pm 1,3$ пф.ед. и РКК $198 \pm 1,2\%$, полученные у пациентов с V фототипом после лечения указывали на тенденцию к нормализации кровотока, а у пациентов контрольной группы низкие значения ПМ $3,97 \pm 1,3$ пф.ед и РКК $179 \pm 1,2\%$ указывали на наличие застойно-стазического типа микроциркуляции. Результаты изучения показателей микроциркуляции у пациентов с хлоазмами в основной и контрольной группах позволило выявить оценить влияние проведенной терапии на состояние гемодинамики и выявить типы микроциркуляции (таблица 4.4)

Таблица 4.4. – Состояние гемодинамики у пациентов с хлоазмами в основной и контрольной группах до и после лечения

Параметр	Контрольная группа (n=90)			Основная группа (n=97)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
НЦТМ	14 (15,5%)	22 (24,4%)	>0,05	20 (20,6%)	44 (45,4%)*	<0,001
ГПТМ	27 (30,0%)	29 (32,2%)	>0,05	25 (25,8%)	29 (29,9%)	>0,05
СПТМ	25 (27,8%)	22 (24,4%)	>0,05	27 (27,8%)	18 (18,5%)	>0,05
ЗСТП	24 (26,7%)	17 (19,0%)	>0,05	25 (25,8%)	6 (6,2%)**	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по критерию МакНемара), **p<0,01 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по критерию χ^2)

Как видно из таблицы 4.4, в основной группе пациентов после проведенного лечения число пациентов с НЦТМ увеличилось в 2,2 раза, то есть составило 44 (45,4%) против 20 (20,6%) пациентов с НЦТМ, выявленных до лечения. При этом в контрольной группе после проведенной терапии число пациентов с НЦТМ увеличилось в 1,5 раза, то есть составило 22 (24,4%) против 14 (15,5%) случаев с НЦТМ, выявленных до лечения. В обеих исследуемых группах увеличилось число случаев с наиболее благоприятным типом микроциркуляции ГПТМ, число пациентов с которым составило в основной группе 29 (29,9%) случаев, что в 1,2 раза больше по сравнению с 25 (25,8%) пациентами с ГПТМ, выявленных в основной группе до лечения. В

контрольной группе число пациентов с ГПТМ увеличилось на 2 (2,2%) случая, то есть увеличилось от 27 (30,0%) до 29 (32,2%) случаев. Кроме того, в основной группе уменьшилось число пациентов с тяжелыми типами микроциркуляции. Так, число пациентов с СПТМ в основной группе после лечения уменьшилось в 1,5 раза, то есть составило 18 (18,5%) против 27 (27,8%) случаев, выявленных с СПТМ до лечения. В контрольной группе после лечения СПТМ был выявлен в 22 (24,4%) случаях, то есть, число пациентов уменьшилось незначительно по сравнению с их числом, выявленных до лечения (25 (27,8%)). ЗСТП в основной группе был выявлен в 6 (6,2%) случаях, а в контрольной – в 17 (19,0%) случаях. То есть, в основной группе после лечения число пациентов с ЗСТМ уменьшилось в 4 раза (6 (6,2%) против 25 (25,8%)) случаев, а в контрольной – в 1,4 раза (17 (19,0%) против 24 (26,7%) случаев).

То есть, на фоне предложенного метода лечения хлоазмы в основной группе пациентов в 1,8 раза чаще наблюдается восстановление НЦТМ (44 (45,4%) против 22 (24,4%) случаев), а также уменьшение в 3 раза числа

пациентов с тяжелым ЗСТМ (6 (6,2%) против 17 (19,0%) случаев)

Результаты проведенной терапии отразились на клинических проявлениях хлоазмы, что отразилось на индексе MASI. Эффективность проведенной терапии оценивались по следующим критериям: при снижении индекса MASI более, чем на 75% оценивалось как выраженное улучшение, при снижении MASI от 50% до 75% - как хорошее улучшение, при снижении MASI от 25% до 50% средняя эффективность, при снижении MASI меньше чем на 25% как отсутствие эффекта.

В результате проведенной терапии в основной и контрольной группах пациентов была проведена оценка индекса MASI после первого этапа лечения хлоазм с применением лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой и ее системным введением и после полного курса лечения. После проведения I этапа терапии в основной группе пациентов наиболее

выраженное снижение индекса MASI наблюдалось у пациентов с II фототипом, так как он снизился по сравнению с исходным значением в 2,5 раза, в то время как в контрольной группе индекс MASI снизился в 1,3 раза (таблица 4.5)

Таблица 4.5. - Индекс MASI у пациентов с разными фототипами до и после лечения

Фототип кожи	Индекс MASI			
	До лечения	После лечения		
		Основная группа (n=97)	Контрольная группа (n=90)	p
II	27,51±3,5	1,54±0,3 ^{***}	9,21±0,5 ^{***}	<0,001
III	22,33±2,5	3,12±0,2 ^{***}	8,34±0,5 ^{***}	<0,001
IV	19,62±2,1	10,02±2,3 ^{***}	12,12±2,4 ^{**}	>0,05
V	13,16±2,7	8,36±1,4 ^{***}	11,36±2,5	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни), **p<0,01, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Как видно из таблицы 4.5, снижение индекса MASI у пациентов с II фототипом от исходных 27,51±5,3 баллов до 1,54±0,3 баллов, то есть на 94,4%, указывало на выраженное улучшение. У пациентов с темными фототипами, входящими в основную группу индекс MASI при III фототипе снизился до 3,12±0,2 баллов, а в контрольной группе – до 8,34±0,5 баллов, по сравнению с исходным (22,33±4,5 баллов).

То есть, после I этапа терапии у пациентов с III фототипом кожи в основной группе индекс MASI снизился на 60%, что указывало на хорошую эффективность, а в контрольной уменьшилось на 14%, что указывало на отсутствие эффекта от проведенной терапии. При более темных фототипах кожи в основной группе пациентов также наблюдалось значительное снижение индекса MASI, который по сравнению с контрольной группой снизился в 1,9 раза у пациентов с IV фототипом (10,02 ±2,3 против 19,62 ±2,3),

а у пациентов с V фототипом – в 1,6 раза, то есть составил $8,36 \pm 2,3$ против $13,16 \pm 4,5$ баллов. То есть, у пациентов с IV фототипом кожи в основной группе индекс MASI снизился на 33% (от $19,62 \pm 2,39$ до $13,16 \pm 2,3$ баллов), а у пациентов с V фототипом кожи – на 30% (от $13,16 \pm 2,3$ до $9,16 \pm 2,3$ баллов), что указывало на среднюю эффективность. По сравнению с основной группой у пациентов контрольной группы у лиц с IV фототипом индекс MASI снизился на 12% (от $19,62 \pm 2,3$ до $17,24 \pm 2,3$ баллов), а у лиц с V фототипом кожи индекс MASI не изменился по сравнению с исходным, что указывало на отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Результаты проведенного исследования показали, что после первого этапа терапии в основной группе пациентов выраженное улучшение отмечалось у 29/97;28,9% пациентов, а в контрольной – в 5/90;5,2% случаях. (таблица 4.6)

Таблица 4.6. – Клиническая эффективность терапии хлоазм у пациентов с разными фототипами в основной (n=97) и в контрольной группах (n=90) после первого этапа лечения

Результат терапии	Контрольная группа (n=90)				Основная группа (n=97)			
	II (n=20)	III (n=27)	IV (n=36)	V (n=7)	II (n=28)	III (n=32)	IV (n=31)	V (n=6)
Выраж. улучшение	5 (25,0%)	0	0	0	11 (39,3%)	9** (28,1%)	9*** (29,0%)	0
Хорош улучшение	4 (20,0%)	11 (40,8%)	5 (13,9%)	1 (14,3%)	14* (50,0%)	15 (46,9%)	11* (35,5%)	2 (33,3%)
Средняя эффект	2 (10,0%)	6 (22,2%)	11 (30,5%)	1 (14,3%)	3 (10,7%)	8 (25,0%)	11 (35,5%)	4* (66,6%)
Отсутст вие эффекта	9 (45,0%)	10 (37,0%)	20 (55,6%)	5 (71,4%)	0	0	0	0

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по точному критерию Фишера)

Как видно из таблицы 4.6, хорошее улучшение в основной группе наблюдалось у 42/97;43,3%, а в контрольной – в 21/90;23,3%. Отсутствие эффекта в основной группе не наблюдалось ни в одном случае, а в

контрольной – у 44/90;48,9% пациентов отмечалось отсутствие эффекта от проводимой терапии. При этом, в основной группе наилучшие результаты были достигнуты у пациентов независимо от фототипов кожи а в контрольной группе эффект от лечения был достигнут преимущественно у пациентов со светлыми фототипами. Так, выраженное улучшение в контрольной группе не наблюдалось у пациентов с темными фототипами, а в основной группе они наблюдались у 9 (29,0%/97) пациентов. Кроме того в контрольной группе у пациентов с темными фототипами в 25 (27,8%;90) случаях наблюдалось отсутствие эффекта, а у пациентов с темными фототипами основной группе ни в одном случае не наблюдалось отсутствия эффекта.

После полного курса лечения, у пациентов с II фототипом индекс MASI снизился от $27,51 \pm 5,3$ баллов до $1,54 \pm 5,3$ баллов, то есть на 94,4%. У пациентов с III фототипом индекс MASI снизился от $22,33 \pm 4,5$ до $3,12 \pm 4,5$ баллов, то есть на 86,0%. То есть, у пациентов с II и III фототипами отмечалось выраженное улучшение пациентов с IV фототипом кожи индекс MASI снизился от $19,62 \pm 2,3$ до $10,02 \pm 2,3$ баллов, то есть снизился на 49,0%, что указывало на хорошее улучшение. У пациентов с V фототипом кожи индекс MASI снизился от $13,16 \pm 2,3$ до $8,36 \pm 2,3$ баллов, то есть снизился на 36,0%, что указывало на среднюю эффективность проведенной терапии.

В контрольной группе пациентов при II фототипе, индекс MASI он снизился от $27,51 \pm 5,3$ балла до $9,21 \pm 2,3$ баллов, то есть на 67,0%. У пациентов с III фототипом индекс MASI снизился от $22,33 \pm 4,5$ до $8,34 \pm 3,5$ баллов, то есть на 63,0%. То есть, у пациентов с II и III фототипами отмечалось хорошее улучшение. У пациентов с IV фототипом кожи индекс MASI снизился от $19,62 \pm 2,3$ до $12,12 \pm 2,3$ баллов, то есть снизился на 38,2%, что указывало на среднюю эффективность терапии. У пациентов с V фототипом кожи индекс MASI снизился от $13,16 \pm 2,3$ до $11,36 \pm 4,5$ баллов, то есть снизился на 13,7%, что указывало на отсутствие эффекта от проведенной терапии.

То есть, было выявлено, что эффективность терапии отличалась в

основной и в контрольной группах у пациентов с разными фототипами кожи. После полного курса лечения выраженное улучшение чаще наблюдалось у пациентов с II фототипом основной группы, где их число составило 21 (75,5%), что в 2,5 раза больше, чем число больных с выраженным улучшением и II фототипом из контрольной группы, где оно составило 6 (30,0%) случаев. У пациентов с III фототипом основной группы, по сравнению с контрольной группой выраженное улучшение было достигнуто в 4,6 раза чаще, то есть в 11 (34,4%) против 2 (7,4%) случаев. (таблица 4.7).

Таблица 4.7. – Клиническая эффективность терапии хлоазм у пациентов с разными фототипами в основной (n=97) и в контрольной группах (n=90) после полного курса лечения

Результаты терапии	Контрольная группа (n=90)				Основная группа (n=97)			
	II (n=20)	III (n=27)	IV (n=36)	V (n=7)	II (n=28)	III (n=32)	IV (n=31)	V (n=6)
Выраж. улучш.	6 (30,0%)	2 (7,4%)	0	0	21** (75,0%)	11* (34,4%)	12 (38,7%)	0
Хор. улучш.	6 (30,0%)	13 (48,2%)	9 (25,0%)	1 (14,3%)	7 (25,0%)	21 (65,6%)	16* (51,6%)	3 (50,0%)
Средняя эффект	7 (35,0%)	9 (33,3%)	25 (69,4%)	3 (42,9%)	0	0	3*** (9,7%)	3 (50,0%)
Отсутствие эффекта	1 (5,0%)	3 (11,1%)	2 (5,6%)	3 (42,9%)	0	0	0	0

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по точному критерию Фишера)

Как видно из таблицы 4.7, хорошее улучшение чаще наблюдалось у пациентов с III фототипом основной группы и составило 21 (65,6 %) случаев, что по сравнению с контрольной группой (13 (48,2%)) оказалось выше в 1,3 раза. В контрольной группе больных чаще наблюдалась средняя эффективность, число случаев с которой составило 44/90;48,9%, а в основной группе средняя эффективность встречалась реже в 7,8 раза реже, то есть, в 6/97;6,2% случаях.

Отсутствие эффекта не наблюдалось ни в одном случае среди пациентов основной группы, а у пациентов контрольной группы чаще всего отсутствие эффекта было выявлено у 9/90;10,0% пациентов. То есть, в основной группе клиническая эффективность лечения оказалась выше у пациентов с II фототипом, а в контрольной группе преобладала средняя эффективность, характерная для пациентов с IV фототипом.

Была оценена клиническая эффективность предложенного метода терапии в сравнении с контрольной группой (таблица 4.8)

Таблица 4.8. – Клиническая эффективность терапии хлоазм в основной и контрольной группах

Критерий	Контрольная группа (n=90)		Основная группа (n=97)		p
	абс	%	абс	%	
Выраженное улучшение	8	8,9	44	45,4	<0,001*
Хорошее улучшение	29	32,2	47	48,5	<0,05
Средняя эффективность	44	48,9	6	6,2	<0,001*
Отсутствие эффекта	9	10,0	0	0,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса)

Как видно из таблицы 4.8., в основной группе пациентов, где пациенты получили на первом этапе получили лекарственный электрофорез с аскорбиновой кислотой и системное применение аскорбиновой кислоты, выраженное улучшение наблюдалось у 44 (45,3%;97) пациентов, что по сравнению с контрольной группой (8/90;8,9%) в которой первый этап терапии начался с более агрессивного метода, то есть с химического пилинга в 5 раз больше хорошее улучшение наблюдалось в основной группе в 1,5 раза чаще, по сравнению с контрольной группой, то есть в 47 (48,5%;97) против 29 (32,2%;97) случаев. Наибольшее количество пациентов со средней степенью эффективности терапии хлоазмы были выявлены в контрольной группе, где их количество оказалось в 8 раз больше, чем в контрольной группе, то есть в 44

(48,9%;90) против 6 (6,2%;97) случаев. Однако, в основной группе не было выявлено ни одного случая с отсутствием эффекта, а в контрольной группе было выявлено 9 (10,0%) пациентов с отсутствием эффекта от проведенной терапии.

Наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев после проведенной терапии показало, что в разные сроки у пациентов возникали рецидивы, которые были выявлены у 9 (9,3%;97) пациентов основной группы и у 27 (30,0%;90) контрольной группы. В основной группе пациентов во всех 9 (9,3%;97) случаях рецидивы возникли через 12 месяцев после проведенной терапии, что объяснялось тем, что эти пациенты нерационально проводили лечение сопутствующих заболеваний со стороны внутренних органов. (таблица 4.9)

Таблица 4.9. – Рецидивы хлоазмы у пациентов основной и контрольной групп

Сроки рецидивов хлоазмы	Основная группа (n=97)		Контрольная группа (n=90)		p
	абс	%	абс	%	
Через 3 месяца	0	0	15	16,7	
Через 6 месяцев	0	0	7	7,8	
Через 9 месяцев	0	0	3	3,3	
Через 12 месяцев	9	9,3	2	2,2	<0,05*
Не наблюдалось рецидивов	88	90,7	63	70,0	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

В контрольной группе пациентов в 15 (16,7%;90) случаях рецидив возникли через 3 месяца, то есть после процедуры химического пилинга и мезотерапии, что возможно, связано с агрессивностью данных методов, а в основной группе пациентов в связи с проведением на первом этапе лекарственного электрофореза, то есть не агрессивного метода терапии, не наблюдалось рецидивов в ранние сроки терапии. В остальных 3 (3,3;90)

случаях рецидивов через 9 месяцев и в 2 (2,2%;90) случаях – через 12 месяцев было выяснено, что пациенты не получали лечение со стороны органов ЖКТ и эндокринной системы.

Таким образом, оценка результатов предложенного метода терапии хлоазмы, включающий применение на первом этапе лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой и системного применения аскорбиновой кислоты показала, что на фоне данного метода восстанавливается состояние АОС, что характеризуется увеличением в 4 раза числа пациентов с нормальным состоянием и в 1,2 раза с компенсаторным состоянием АОС, а также уменьшением в 8 раз числа пациентов с истощением АОС. Кроме того, на фоне предложенного метода лечения хлоазмы в основной группе пациентов в 1,8 раза чаще наблюдается восстановление НЦТМ (44 (45,4%) против 22 (24,4%) случаев), а также уменьшение в 3 раза числа пациентов с тяжелым ЗСТМ (6 (6,2%) против 17 (19,0%) случаев). Проведенная терапия отразилась на снижении индекса MASI, который у пациентов с IV фототипом кожи снизился на 49,0%, что указывало на хорошее улучшение, с V фототипом кожи - на 36,0%, что указывало на среднюю эффективность проведенной терапии. После проведения предложенного метода терапии выраженное улучшение наблюдалось у 44 (45,3%;97) пациентов, что по сравнению с контрольной группой (8/90;8,9%) в 5 раз чаще, отсутствие эффекта не наблюдалось ни в одном случае, а частота рецидивов в течение 12 месяцев наблюдалась в 3 раза реже, чем при лечении хлоазм традиционными методами, то есть в 9 (9,3%;97) против 27 (30,0%;90) случаев.

Следует отметить, что в результате комплексной терапии с применением лекарственного электрофореза и системного применения аскорбиновой кислоты клиническая эффективность лечения улучшилась у пациентов с II фототипом в виде выраженного улучшения, а в контрольной группе преобладала средняя эффективность, характерная для пациентов с IV фототипом. Отсутствие эффекта не наблюдалось ни в одном случае среди

пациентов основной группы, а у пациентов контрольной группы чаще всего отсутствие эффекта было выявлено в 9 (10,0%) случаях.

Наблюдение 1. Под нашим наблюдением пациентка С., 29 года, жительница г. Душанбе, которая обратилась с жалобами на появление гиперпигментных пятен на лице, появившихся 2,5 года назад во время беременности. К врачу-косметологу обратилась с этой проблемой впервые. Какие-либо способы самостоятельного лечения мелазмы оказались неэффективными. Лечилась у косметолога с применением химического пилинга гликолевой кислотой (40%), после чего наблюдался хороший эффект, но через три месяца пятна появились вновь и отличались более выраженной пигментацией. Использует солнцезащитный крем с SPF100. При осмотре: II фототип кожи. Кожный статус был представлен очагами гиперпигментации, расположенными диффузно над бровями с переходом на кожу скул и щек, а также локализованных на спинке носа и над верхней губой. Осмотр под лампой

Вуда выявил смешанный тип хлоазмы, проявляющийся чередованием ярких и бледных очагов гиперпигментации.

Выставлен диагноз: центрофациальный тип хлоазмы (рисунок 4.4).



Рисунок 4.4. - Пациентка С., 29 года. Пфототип кожи. Центрофациальный тип хлоазмыдо лечения

Индекс MASI- 22,31балла (средняя степень тяжести). Выявлены высокие показатели: пигментации «Р» 59,3%, жирность «О» 64,2% и чувствительность «S» 38,7%, низкие показатели влажности (М) 53,4%, и коллагена «CF» 64,7%. Показатели микроциркуляции выявили снижение ИЭМ до 1,3 пф.ед, уменьшение ПМ (4,2 перф.ед) и увеличение РКК (312%), что указывало на спастический тип микроциркуляции (ГПТМ). Исследование состояния ПОЛ и АОС выявило снижение уровня Акат (71,7 нкат/л) и АК (24,9 ммоль/л) на фоне нормальных показателей МДА (5,32 ммоль/л) и ДК (3,4 ммоль/л), что указывало на компенсированное состояние антиоксидантной системы. Содержание аскорбиновой кислоты составило 42,0 мкмоль/л. Было проведено лечение: внутримышечно 5%-2мл аскорбиновой кислоты в течение 10 дней, а затем таблетки аскорбиновой кислоты по 100 мг три раза в день в течение двух месяцев. На фоне приема аскорбиновой кислоты проводилось местная терапия: I этап –электрофорез с аскорбиновой кислотой. Курс лечения 10 дней. II этап –химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 днейIII этап мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней. После полного курса леченияиндекс MASI снизился до $1,54 \pm 5,3$ баллов. Восстановились ФПК: Р - 44,5%; М - 77,3%; О - 35,7% Т - 21,5%;CF 73,3%; S 35,4%. Тип микроциркуляции – нормотонический. Восстановился показатель АКат, который после лечения увеличился от $117,0 \pm 14,2$ до $127,0 \pm 0,06$ нкат/л. Содержание аскорбиновой кислоты увеличилось до $57,0 \pm 0,16$ мкмоль/л. Состояние антиоксидантной системы – нормальное. Выявлено снижение индекса MASI более, чем на 75% оценивалось как выраженное улучшение (рисунок 4.5.).



Рисунок 4.5. - Пациентка С., 29 года. II фототип кожи. Центрофациальный тип хлоазмы после лечения

Наблюдение 2. Под нашим наблюдением пациентка М., 34 года, жительница Бохтарского района. Предъявляла жалобы на появление гиперпигментных пятен на лице, появившихся 1,0 года назад после длительного пребывания на солнце. Самостоятельно применяла крем «Ахромин», после чего пигментация усилилась. Солнцезащитные средства не применяла. При осмотре: IV фототип кожи. Кожный статус был представлен очагами гиперпигментации, расположенными на коже лба, височной области, в области скул и щек, а также на подбородке. Осмотр под лампой Вуда выявил дермальный тип хлоазмы.

Выставлен диагноз: центрофациальный тип хлоазмы (рисунок 4.6.).



Рисунок 4.6. - Пациентка М., 34 года. IV фототип кожи. Центрофациальный тип хлоазмы до лечения

Индекс MASI- 35,18 балла (тяжелая степень тяжести). Выявлены высокие показатели: пигментации «Р» $85,3 \pm 1,2\%$ и чувствительность «S» $44,6 \pm 1,2\%$, низкие показатели жирности «O» $24,7 \pm 2,5\%$, влажности (M) $33,3 \pm 3,2\%$, и коллагена «CF» $43,3 \pm 3,2\%$. Показатели микроциркуляции выявили снижение ИЭМ до 1,2 пф.ед, уменьшение ПМ (3,4 перф.ед) и снижение РКК (156%), что указывало на застойно-статический тип микроциркуляции (ЗСТМ). Исследование состояния ПОЛ и АОС выявило снижение уровня Акат ($41,7$ нкат/л) и АК ($11,9$ ммоль/л) на фоне повышенных показателей МДА ($16,32$ ммоль/л) и ДК ($16,4$ ммоль/л), что указывало на истощение антиоксидантной системы. Было проведено лечение: внутримышечно 5%-2мл аскорбиновой кислоты в течение 10 дней, а затем таблетки аскорбиновой кислоты по 100 мг три раза в день в течение двух месяцев. На фоне приема аскорбиновой кислоты проводилось местная терапия: I этап – электрофорез с аскорбиновой кислотой.

Курс лечения 10 дней. II этап – химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней III этап мезотерапия с аскорбиновой кислотой

(Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней. После полного курса лечения индекс MASI снизился до 2,04 балла. Улучшились ФПК: Р - 47,5%; М 47,3 %; О - 32,4 % Т - 21,5%;СF63,3 %; S29,4%. Тип микроциркуляции – нормотонический. Восстановился показатель АКат (121,0 нкат/л). Содержание аскорбиновой кислоты увеличилось до 47,0 мкмоль/л. Выявлено компенсированное состояние антиоксидантной системы. Выявлено снижение индекса MASI на 60%, что оценивалось как хорошее улучшение (рисунок 4.7)



Рисунок 4.7. - Пациентка М., 34 года. IV фототип кожи. Центрофациальный тип хлоазмы после лечения

Глава 5 Обзор результатов исследования

Хлоазма, или мелазма является наиболее часто встречающимся видом гиперпигментации, представляющая собой приобретённый вид дисхромии, локализующийся преимущественно в области лица и характеризуется резистентностью к проводимой терапии [1,2,3]. Среди пигментсодержащих образований кожи, которые составляют 22,3% случаев в структуре дерматозов, удельный вес хлоазмы составляет 1,5 до 33,3% случаев [2,6,7], из которых 50-70 % составляют лица женского пола репродуктивного возраста. Хлоазмы чаще всего встречаются у лиц в возрасте от 20 до 52 лет (Шелемба диагностика). Данный вид дисхромии встречается во всех этнических группах, но наиболее высокая распространенность наблюдается среди более пигментированных фенотипов.

Основными факторами, влияющими на развитие хлоазмы выделяют наследственную предрасположенность и повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам, которая, по данным литературы заложена на генетическом уровне. Несмотря на то, что хлоазму многие авторы называют «маской» беременности, провоцирующими факторами ее возникновения у 25-32% женщин является гормональный дисбаланс, не связанный с беременностью, у 18-24% женщин с хлоазмами -воспалительные заболевания со стороны женских половых органов, в 60% случаях были выявлены заболевания гепатобиллиарной системы [79], а в 77%- заболевания щитовидной железы[47,64]Некоторые авторы являются сторонниками влияния климатических факторов и выявили от 15 до 35% женщин, страдающих хлоазмой проживающих в тропических странах. [11,18,23]. По данным Кругловой И.С. (2017) к развитию хлоазм предрасположены лица, проживающие в странах с жарким климатом и имеющие тёмные фототипы кожи [2]. Среди 953 пациентов из трех различных бразильских регионов 13% лиц имели II фототип кожи, 36% - III, 40% относились к IV, а 10% к V фототипу кожи. Считается, что ультрафиолетовое излучение вызывает воспалительный процесс в коже, в результате чего развивается ответная реакция в виде

активизации функции меланоцитов. В литературе приводятся данные указывающие на то, что причиной хлоазм быть повреждение сети капилляров, происходящее под воздействие ультрафиолетовых лучей, становится причиной стимуляции тучных клеток, выделяющих биологически активные вещества, которые, в свою очередь стимулируют выработку меланина. [12,44]. В развитии хлоазм доказана роль сосудистых нарушений, которые развиваются в результате негативного воздействия на сосудистую систему кожи ультрафиолетового излучения, что отражается не только на функции эпидермиса, но и на глубоких структурах кожи [22,45,46,47]. По мнению некоторых авторов, усиление гиперпигментации в данном случаев вызвано усилением меланогенеза в результате медиаторов воспаления и активных форм кислорода, которые стимулируют пролиферацию дендритов и увеличивают активность тирозиназы. Другие исследования также подтвердили роль сосудистых нарушений в патогенезе хлоазм, которые, по мнению авторов, связаны с высоким содержанием дезоксигемоглобина, за счет которого усиливается степень пигментации. [45,46,47].

В настоящее время в косметологической практике применяется множество методов коррекции различных видов гиперпигментации, такие как химические пилинги, мезотерапия, лазерные шлифовки, а также многочисленные наружные средства с содержанием гидрохинона и аскорбиновой кислоты. По мнению некоторых авторов, при устранении хлоазмы могут возникнуть такие виды вторичной гиперпигментации, которая гораздо хуже поддается терапии и характеризуется хроническим течением и резистентностью к терапии. Применение аскорбиновой кислоты в отбеливающих программах доказывается тем, что она является мощными антиоксидантным и вазопротекторным веществом [9], что положительно влияет на устранение воспалительного процесса в тканях. Осветляющий эффект аскорбиновой кислоты основан на восстановлении витамина Еи развитием реакции с супероксид-анионом, гидроксильным радикалом и липидными гидроперекисями [58]. В других исследованиях доказано осветляющее действие

аскорбиновой кислоты за счет ингибирования тирозиназы и восстановления окрашенных продуктов меланогенеза. Введение аскорбиновой кислоты в очаги поражения проводится в виде наружных суспензий и кремов, аппликаций, а также путем инъекционного введения, однако не во всех случаях эти методы приводят к желаемому результату, так как в 6% случаев приводят к ремиссии а в 30% случаев сопровождаются нежелательными последствиями в виде усиления гиперпигментации, а в некоторых случаях приводят к образованию рубцовых деформаций [87].

Таким образом, хлоазмы являются актуальной проблемой дерматологии, так как имеют мультифакториальные этиопатогенетические факторы, а лечение данной патологии представляет трудности в связи с побочными эффектами и резистентностью к проводимой терапии. Изучение эффективности применения аскорбиновой кислоты в терапии хлоазм у лиц с разными фототипами с учетом состояния микроциркуляции и перекисного окисления липидов в Таджикистане не проводилось, в связи с чем данная работа является актуальной.

Целью проведенного исследования явилась оптимизация терапии хлоазмы с учетом применения аскорбиновой кислоты и ее влияния на функциональные параметры кожи, состояние микроциркуляции и антиоксидантной системы у лиц с разными фототипами.

Объектом исследования служили 232 (19,4%) пациента с хлоазмами, которые были выявлены из 1196 пациентов с эстетическими дефектами на лице, обратившихся для лечения в кожное отделение Государственного учреждения «Городская клиническая больница кожных болезней» и в косметологическую клинику «Мерлен» в период с 2018 по 2021 годы. Процент пациентов с хлоазмами в наших исследованиях незначительно отличается от данных Carolina H (2014), где указывается, что удельный вес хлоазмы составляет 22,3% случаев в структуре дерматозов [90]. Среди пациентов с хлоазмами 167 (72,0%) человек составили женщины, а 65 (28,0%) мужчины, то есть среди лиц женского пола хлоазмы наблюдались в 2,5 раза чаще, чем у мужчин. Но данные азиатских исследователей указывают, что данный меланоз среди женщин

регистрируется в 7-9 раз чаще, чем у мужчин. Хотя по данным европейских исследователей данное состояние наблюдается в 13,6% -29,9% случаев у мужчин, а в 50-70 % у женщин [2,6,7]. Предметом исследования было изучение функциональных параметров кожи, состояния микроциркуляции и антиоксидантной системы у пациентов с хлоазмами и разработка комплексной поэтапной терапии при разных фототипах кожи. Чаще всего хлоазмы наблюдались в возрасте 30-40 лет, но основной контингент в этом возрасте составили мужчины, число которых было в 1,7 раза больше, чем женщин, то есть составило 41 (63,1%) против 62 (37,1%) случаев. При этом, среди лиц женского пола чаще всего хлоазмы встречались в возрасте 40-50 лет, где их насчитывалось в 2,2 раза больше, чем лиц мужского пола, то есть в 74 (44,3%) против 13 (20,0%) случаев. Наши результаты отличаются от данных Шелемба [78,79], который указывает, что средний возраст выявленных лиц с хлоазмой составляет 32,5 года и варьирует от 20 до 52 лет. В других исследованиях доказано, что с проблемой хлоазмы обращаются за медицинской помощью 60% пациентов лиц в возрасте 30-35 лет [11,12]. То есть, распространенность хлоазмы зависит не только от географических, но и от генетических факторов. Изучение региона проживания пациентов с хлоазмами и рода их деятельности показало, что большинство обследованных пациентов явились жителями города Душанбе, число которых составило 93 (40,0%) случая. На втором месте явились пациенты с хлоазмами, проживающими в районах республиканского подчинения (РРП), где их число составило 81 (35,0%) человек, что оказалось в 2,5 раза больше, чем 33(14,2%) пациента, проживающих в Согдийской области и в 3,2 раза больше, чем 25 (10,8%) пациентов, проживающих в Хатлонской области. Хлоазмы чаще встречались среди работников бизнеса и среди лиц, проживающих в городе Душанбе, а меньше всего – среди домохозяек и среди лиц, проживающих в Хатлонской области. Этот факт можно объяснить тем, что жители города Душанбе чаще обращаются за медицинской помощью из-за доступности медицинских учреждений, занимающихся косметологической практикой, большинство из которых расположены в городе Душанбе.

Наименьшее число пациентов с хлоазмами, являющиеся домохозяйками, можно объяснить их редким пребыванием под действием солнечных лучей. Так как по данным литературы, солнечная экспозиция вызывает появление пигментации у 58,1% лиц, работающих на открытом воздухе.

В 87 (37,5%) случаях наличие хлоазм отмечали в течение двух лет, а 27 (12,0%) пациентов отметили, что страдают хлоазмами в течение трех лет. В 39 (17,0%) случаях пациенты с хлоазмами обратились в течение одного года после их появления. При сборе анамнеза было выяснено, имелись ли случаи хлоазмы среди членов семьи. Оказалось, что хлоазма наблюдалась у 111 (47,8%) членов семьи пациентов, причем 91 (39,2%) являлись представителями первой степени родства. из 232 пациентов с хлоазмами триггерные факторы были выявлены у 130 (56,0%) пациентов, а основными причинами их появления являлась беременность и длительное нахождение на солнце. Эти данные совпадают с результатами, полученными CarolinaH. (2014), которые указывают, что у 40-50% пациенток заболевание вызывается беременностью или применением оральных контрацептивов.

Было выяснено, что пациенты ранее применяли как монотерапию (химические пилинги, мезотерапия, отшелушивающие кремы и их комбинации). В 60 (25,9%) применялось комбинированное лечение в виде химических пилингов и мезотерапии. В 4 (1,7%) случаях пациенты использовали топические кортикостероиды. Из физиотерапевтических методов пациенты использовали только фототерапию, а методы фоно и электрофореза не применялись. Было выяснено, что проведенное ранее лечение оказалось эффективным у 83 (35,8%) пациентов, однако хлоазмы рецидивировали у них в течение двух месяцев после проведенной терапии. Не отметили эффекта от проведенной терапии 149 (64,2%) пациентов.

При изучении особенностей клинического течения хлоазм у обследуемых пациентов изучали фототип кожи, форму и тяжесть течения хлоазм и данные о сопутствующих заболеваниях.

В наших исследованиях в 77,2% случаях хлоазмы наблюдались среди лиц с

темными фототипами, а 22,8% - со светлым фототипом. У лиц с темными фототипами хлоазмы в 53,6% случаях наблюдались при IV фототипе и в 5,6% случаях при V фототипе. Это отличается от данных бразильских исследователей, в которых хлоазмы наблюдались у 38,4% лиц с IV фототипом и у 15,6% пациентов с V фототипом кожи. А в европейских исследованиях показано, что хлоазмы выявлялись у 15% женщин с III фототипом кожи, у 45% - с II и у 40% лиц с IV фототипом кожи (Каролина). То есть, у европейских жителей хлоазмы преимущественно встречаются при светлых фототипах кожи, а в нашем регионе, как и в южноамериканских странах – при темных фототипах [11, 24, 25].

Изучение клинической картины пациентов с хлоазмами позволило выявить клинические типы в зависимости от локализации очагов гиперпигментации. Наиболее часто наблюдался центрофациальный тип хлоазм, который был выявлен у 129/232; 55,6% пациентов. Молярный тип был выявлен в 2,3 раза реже по сравнению с центрофациальным типом, то есть в 57/232; 24,6% против 129/232; 55,6% случаев. Мандибулярный тип хлоазмы встречался в 2,8 раза реже, чем центрофациальный тип, то есть в 46/232; 19,8% против 129/232; 55,6% случаев и в 1,2 раза реже, чем молярный тип, то есть, в 46/232; 19,8% против 57/232; 24,6% случаев.

При всех фототипах кожи превалировал центрофациальный тип хлоазмы, но чаще всего он наблюдался у пациентов с IV фототипом, где число с данным клиническим типом хлоазмы составило 52/96; 54,2% случая, при III фототипе составило 37/70; 52,9% случаев, а при II фототипе составило 29/53; 54,7% случая, то есть незначительно ниже, по сравнению с IV фототипом.

Молярный тип хлоазмы чаще всего наблюдался у пациентов с II фототипом, число которых составило 21/53; 39,6% случаев, что в 1,5 раза чаще по сравнению с 19/70; 27,1% случаями встречаемости молярного типа хлоазмы у пациентов с III фототипом и в 1,4 раза чаще, по сравнению с 15/52; 28,8% случаями данного типа хлоазмы у лиц с IV фототипом.

Мандибулярный тип хлоазмы чаще встречался у пациентов с

IV фототипом кожи, число которых составило 29/96;30,2% случаев, что в 1,5 раза больше, чем 14/70;20% пациентов с мандибулярным типом хлоазмы у лиц с III фототипом и в 5,3 раза больше, чем 3/53;5,7% с данным типом хлоазмы у лиц со светлым II фототипом кожи. Отличительной особенностью течения центрофациального типа хлоазмы у пациентов со светлыми и темными фототипами кожи явилось наличие четких границ хлоазмы у лиц с темными фототипами и размытыми границами у лиц со светлыми фототипами. Отличительной особенностью течения молярного типа хлоазмы у пациентов со светлыми и темными фототипами кожи так же как и при центрофациальном типе хлоазмы явилось наличие четких границ хлоазмы у лиц с темными фототипами и размытыми границами с разбросанными островками гиперпигментации за пределами очагов поражения у лиц со светлыми фототипами. У пациентов со светлыми фототипами на фоне очагов хлоазм наблюдались островки здоровой кожи, чего не наблюдалось у лиц с темными фототипами. Показатели индекса MASI указывали на то, что среди обследованных пациентов не наблюдалось легкой и сильной пигментации, а хлоазмы были представлены у 114 (49,1%) пациентов умеренной степенью пигментации, а у 118 (50,9%) человек - выраженной пигментацией. При этом, умеренная пигментация чаще наблюдалась у пациентов с центрофациальным, а выраженная пигментация – чаще при молярном типе хлоазмы.

Было выявлено, что при II фототипе кожи чаще наблюдался эпидермальный тип хлоазмы, а при наиболее высоком темном VI фототипе чаще выявляется дермальный тип, а эпидермальный тип хлоазмы не встречается как у пациентов с V, так и с VI фототипом. Результаты оценки индекса MASI у обследованных пациентов выявили различные степени тяжести течения хлоазмы при разных гистологических типах хлоазмы. Легкая степень хлоазмы была выявлена у 94 (40,5%) пациентов, средняя степень – у 87 (37,5%) пациентов, тяжелая степень – у 51 (22,0%) пациентов. Легкая степень хлоазмы при эпидермальном типе хлоазмы встречалась в 2,5 раза чаще, чем при дермальном типе, то есть в 44 (72,3%) против 26 (28,3%) случаев, и в 2,3 раза чаще, чем при смешанном

типе, то есть в 44 (72,3%) против 24 (30,4%) случаев. Средняя степень тяжести хлоазмы при дермальном и смешанном типе наблюдалась в 38 (41,3%) и 32 (40,5%) случаях, то есть в 1,5 раза чаще, чем при эпидермальном типе хлоазмы (17 (27,9%)). Тяжелая степень тяжести хлоазмы не наблюдалась при эпидермальном типе хлоазмы, а при дермальном и смешанном типе хлоазмы, такие пациенты встречались, соответственно, в 28 (30,4%) и 23 (29,1%) случаях.

У 221 (95,3%) пациентов с хлоазмами были выявлены сопутствующие заболевания со стороны внутренних органов. У 168/221;76,0% больных были выявлены заболевания ЖКТ и эндокринной системы, а у 53/221;24,0% - кишечные инфекции, воспалительные заболевания органов малого и сочетанная патология.. В наших исследованиях выявлено более частая встречаемость заболеваний ЖКТ (76,0%), по сравнению с результатами Шелемба Е.И. и соавторов (2018), которые указывают на заболевания ЖКТ у 85% с хлоазмами[20]. В наших исследованиях было выявлено, что при расположении хлоазмы в центрофациальной зоне лица у пациентов чаще наблюдались заболевания ЖКТ (76 (58,9%)), а при молярном и мандибулярном типе на первом месте из сопутствующей патологии занимает эндокринная патология и составляет соответственно, 34 (59,6%) и 20 (43,5%) случая. Однако, по мнению некоторых авторов, локализация хлоазм в периорбикулярной и периорбитальной зоне указывает на патологию со стороны печени и желчевыводящих путей [18,21], а периоральная локализация гиперпигментации является признаком только овариальных дисфункций у женщин среднего возраста [34,37]. Кроме того, в отличие от полученных нами результатов о выявлении молярного и мандибулярного типа хлоазмы у пациентов с эндокринной патологией, в исследованиях KumarS. и соавторов (2014) у 77,0%. У пациентов с заболеваниями щитовидной железы выявлена хлоазма локализовалась в области век [129]. Однако, по мнению Наджарян К.Т. (2010) при заболеваниях печени хлоазмы располагаются на скулах и вокруг глаз, при заболеваниях щитовидной железы они чаще локализуются не только на коже

лица, но и в других экстрафациальных локализациях, а при заболеваниях почек - на коже век, кистей и туловища[60]. В наших исследованиях почечная патология у пациентов с хлоазмами не встречалась ни в одном случае. Нарушения ФПК было выявлено у 87 (37,5%;232) с темными фототипами, то есть у 76 (79,2%) с IV и 11 (84,6%) с V фототипом кожи. При светлых фототипах нарушения ФПК были выявлены в 82 (35,3%;232), то есть у 38 (71,7%) пациентов с II фототипом и у 44 (62,9%) пациентов с III фототипом кожи. Однако, нарушения ФПК отличались у пациентов с разными фототипами кожи тем, что при темных фототипах хлоазмы развиваются на фоне глубокого расположения меланина, выраженной сухости и сниженной жирности кожи, а у пациентов со светлыми фототипами кожи хлоазмы развиваются на фоне более поверхностной локализации меланина, недостаточной влажности, но повышенной жирности кожи. Кроме того, у пациентов с темными фототипами кожи у пациентов наблюдается более высокая чувствительность кожи. Болотная Л.А. (2013) и Шелемба Е.А. (2018) также доказали в своих исследованиях что при эпидермальном типе наблюдается более высокая выработка кожного сала в очагах поражения, а при дермальном типе, напротив, наблюдается снижение выработки кожного сала[61,79]. То есть, данные авторы также подтверждают роль биофизических свойств кожи в развитии хлоазмы.

Изучение состояния микроциркуляции в очагах поражения выявило нормальный, то есть, нормоциркуляторный тип микроциркуляции (НЦТМ) лишь у 34 (14,7%;232) пациентов, а у 198 (85,3%) наблюдались патологические типы микроциркуляции, такие как гиперемический тип (ГПТМ), спастический (СПТМ) и застойно-стазический тип микроциркуляции (ЗСТМ). При этом у пациентов с разными фототипами кожи были выявлены различные патологические типы микроциркуляции. Так, НЦТМ в большинстве случаев наблюдался у пациентов с II фототипом кожи, при котором частота случаев составила 21 (39,6%; 53) пациентов, что в 3 раза больше, чем 9 (12,9%;70) с НЦТМ с III фототипом кожи. А при IV фототипе частота случаев с НЦТМ составила 4 (4,2%;96), случаев, то есть меньше, чем при III фототипе кожи в 3

раза меньше, чем число пациентов с НЦТМ у пациентов с II фототипом кожи, то есть в 4 (4,2%;96) против 9 (12,9%;70) случаев. При V фототипе кожи у пациентов с хлоазмами НЦТМ не наблюдалось. То есть, наиболее часто НЦТМ встречался при светлом фототипе кожи, что составило 21/53;39,6%, а при темных фототипах НЦТМ наблюдался 13/179;7,2% случаях, то есть в 5,5 раза реже. У пациентов со светлым фототипом кожи чаще всего наблюдался наиболее благоприятный патологический тип гемодинамики (ГПТМ), а у пациентов с темными фототипами в большинстве случаев наблюдается тяжелый ЗСТМ. Другие авторы также подтвердили связь между числом сосудов и интенсивностью пигментации в очагах мелазмы. Ими выявлено, что усиление микрокровотока в очагах поражения пациентов, страдающими гормональными нарушениями, при воздействии ультрафиолетового излучения или других травмирующих экзогенных факторов приводит к чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов и усиливает процессы воспалительной реакции в коже [142]. Нарушение кровотока в зоне хлоазм подтверждается также в работе Dessinioti С. и соавторов (2011), где выявлено увеличение количества и размеров сосудов, а также застойные явления в очагах поражения по сравнению с нормально пигментированными окружающими участками кожи [95].

Изучение показателей ПОЛ и АОС выявило у 87 (89,7%; 97) пациентов с хлоазмами нарушения в системе ПОЛ и АОС, у которых было выявлено значительное снижение содержания аскорбиновой кислоты. У 46 (52,9%;87) случаях представлены компенсаторным состоянием АОС, а в 41 (47,1%;87) случаях истощением АОС. Наиболее выраженные нарушения АОС наблюдались у пациентов с темными фототипами кожи (III, IV иV), у которых истощение АОС наблюдалось 25 (67,6%;37), то есть, в 2,5 раза чаще, чем при светлых фототипах (II и III), у которых данное состояние выявлялось в 16 (26,7%;60) случаях. Наиболее выраженные нарушения АОС наблюдались у пациентов с темными фототипами кожи (III, IV иV), у которых истощение АОС наблюдалось 25 (67,6%;37), то есть, в 2,5 раза чаще, чем при светлых фототипах

(Ши III), у которых данное состояние выявлялось в 16 (26,7%;60) случаях.

С целью изучения эффективности терапии пациентов с хлоазмами с учетом содержания аскорбиновой кислоты все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 97 пациентов, а в контрольную группу – 90 пациентов. В основной группе лечение проводилось в три этапа: на первом этапе проводился лекарственный электрофорез с аскорбиновой кислотой. Длительность процедуры в первый день составила 3 минуты, сила тока = 3мА. Через каждые две процедуры длительность их увеличивали на 2 мин и доводили до 12 минут, а силу тока увеличивали на 2 мА и доводили до 12мА. Курс лечения состоял из 12 процедур. На втором этапе пациентам проводился химический пилинг с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней. На третьем этапе проводилась мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней. Кроме того, в основной группе пациентов применялось системное применение аскорбиновой кислоты в лечебных дозах: внутримышечно. в дозе 100 мг (2 мл 50 мг/мл раствора) в сутки 10 дней, после чего 100мг перорально три раза в день до окончания всех этапов лечения

Пациентам контрольной группы в отличие от основной группы не проводился электрофорез с аскорбиновой кислотой и не применялось системное применение аскорбиновой кислоты. В этой группе пациентов на первом этапе сразу проводилось лечение химическим пилингом с гликолевой кислотой 6 процедур 1 раз в 7 дней. На втором этапе проводилась мезотерапия с аскорбиновой кислотой (Ascormax 10, Toskanicosmetics, Испания) 6 процедур 1 раз в 7 дней.

Оценка эффективности проведенного лечения проводилась через 12 месяцев после лечения, когда было выявлено, что независимо от фототипа кожи наблюдалось повышение уровня аскорбиновой кислоты, но наиболее выраженное улучшение наблюдалось у пациентов с II фототипом кожи, у которых после лечения показатель АК составил $54,5 \pm 0,16$ ммоль/л, то есть по сравнению с данным показателем до лечения ($33,9 \pm 1,13$ ммоль/л) увеличился в

1,6 раза. Такая же динамика наблюдалась после лечения у пациентов с III фототипом, у которых показатель АК повысился в 1,7 раза, то есть составил $40,6 \pm 0,16$ ммоль/л против $24,6 \pm 1,14$ ммоль/л. У пациентов с темными фототипами кожи также наблюдалось значительная динамика, которая выражалась в увеличении показателя АК в 3 раза, как при IV, так и при V фототипе. То есть, проведенная комплексная терапия хлоазм с включением системного применения аскорбиновой кислоты позволила значительно повысить уровень АК в крови, особенно у лиц с темными фототипами кожи. Кроме увеличения содержания аскорбиновой кислоты у обследуемых пациентов после проведенной терапии восстановились показатели МДА, ДК и АКат. Показатели МДА и ДК у пациентов с II фототипом после лечения уменьшились по сравнению с данными показателями, выявленными до лечения, соответственно в 1,7 ($5,71 \pm 0,01$ против $9,47 \pm 1,06$ ммоль/л) и в 2,4 раза ($4,7 \pm 0,01$ против $11,5 \pm 1,07$ ммоль/л). Кроме того, восстановился показатель АКат, который после лечения увеличился в 1,2 раза, то есть составил $122,3 \pm 1,3$ против $124,8 \pm 0,16$ нкат/л.

У пациентов с III фототипом также после лечения наблюдалось уменьшение показателей МДА ($9,07 \pm 0,01$ ммоль/л) и ДК ($5,5 \pm 0,01$ ммоль/л) соответственно, в 1,6 и 2,2 раза по сравнению таковыми показателями, полученными до лечения $14,21 \pm 1,02$ и $12,2 \pm 1,12$ ммоль/л. На фоне уменьшения МДА и ДК, у пациентов с III фототипом после лечения также наблюдалось повышение АКат в 1,7 раза, то есть $119,3 \pm 1,3$ против $71,5 \pm 10,1$ нкат/л.

У пациентов с темными фототипами показатель МДА составил $10,15 \pm 0,1$ ммоль/л при IV фототипе и $11,05 \pm 0,1$ ммоль/л при V фототипе, то есть уменьшился после лечения у пациентов с IV фототипом в 1,5 раза ($10,15 \pm 0,1$ против $14,8 \pm 0,16$ ммоль/л), а при V фототипе – в 1,3 раза ($11,05 \pm 0,1$ против $14,6 \pm 0,16$ ммоль/л). Такая же динамика наблюдалась и в показателях ДК. Показатель АКат у пациентов с IV фототипом увеличился в 2 раза ($98,3 \pm 1,3$ против $49,0 \pm 0,01$ нкат/л), а у пациентов с V фототипом – в 1,9 раза ($94,2 \pm 1,3$ против $49,7 \pm 0,01$ нкат/л)

На основании выявленных изменений показателей МДА и АОС после проведенного лечения было выявлено увеличение количества пациентов с нормальным состоянием АОС. Проведенная терапия, включающая системное применение аскорбиновой кислоты отразилась на состоянии антиоксидантной системы, что характеризовалось увеличением частоты пациентов с нормальным состоянием АОС от 10 (10,3%;97) до 39 (40,2%;97), то есть в 4 раза, а также увеличение числа пациентов с компенсаторным состоянием АОС от 46 (47,4%;97) до 53 (54,6%;97), то есть в 1,2 раза. Кроме того, после лечения в 8 раз уменьшилось число пациентов с истощением АОС, то есть в 5 (5,2%;97) случаях против 41 (42,3%;97) случаев, выявленных с данным состоянием до лечения.

Эффективность комплексной терапии отразилась на показателях функциональных параметров кожи, которые значительно отличались от таковых в контрольной группе. после проведенного комплексного лечения в основной группе пациентов число случаев с нарушениями ФПК уменьшилось от 64 (66,0%;97) до 39 (40,2%;97), то есть, в 1,6 раза. В то время, как в контрольной группе их количество после лечения составило 49 (54,4%;90), то есть снизилось 60 (66,7%;90) в 1,2 раза. Восстановление показателей ФПК в основной группе пациентов наблюдалось у 58 (59,8%;97) пациентов, а в контрольной группе – 41 (45,6%;90) пациентов. То есть, комплексная терапия с системным применением аскорбиновой кислоты отразилось на функциональных параметрах кожи и улучшило их в 1,3 раза (59,8% против 45,6%). Эффективность аскорбиновой кислоты в терапии хлоазм также подтверждается в исследованиях ValeviA.(2017), которые оценивали результаты терапии ионофорезом с витамином С и наблюдали значительное снижение пигментации в очагах поражения [88] Кроме того, эффективность аскорбиновой кислоты при лечении хлоазмы подтверждается результатами исследованиями, проведенными Кузиным В.Б и соавторами (2010г), в которых через 30 дней после применения аскорбиновой кислоты было выявлено ингибирующее действие на процесс ПОЛ и усиление активности

антиоксидантной системы [18].

Проведенная терапия, включающая системное применение аскорбиновой кислоты отразилась на показателях микроциркуляции в основной группе пациентов после проведенного лечения число пациентов с НЦТМ увеличилось в 2,2 раза, то есть составило 44 (45,4%) против 20 (20,6%) пациентов с НЦТМ, выявленных до лечения. При этом в контрольной группе после проведенной терапии число пациентов с НЦТМ увеличилось в 1,5 раза, то есть составило 22 (24,4%) против 14 (15,5%) случаев с НЦТМ, выявленных до лечения. В обеих исследуемых группах увеличилось число случаев с наиболее благоприятным типом микроциркуляции ГПТМ, число пациентов с которым составило в основной группе 29 (29,9%) случаев, что в 1,2 раза больше по сравнению с 25 (25,8%) пациентами с ГПТМ, выявленных в основной группе до лечения. В контрольной группе число пациентов с ГПТМ увеличилось на 2 (2,2%) случая, то есть увеличилось от 27 (30,0%) до 29 (32,2%) случаев. Кроме того, в основной группе уменьшилось число пациентов с тяжелыми типами микроциркуляции. Так, число пациентов с СПТМ в основной группе после лечения уменьшилось в 1,5 раза, то есть составило 18 (18,5%) против 27 (27,8%) случаев, выявленных с СПТМ до лечения. В контрольной группе после лечения СПТМ был выявлен в 22 (24,4%) случаях, то есть, число пациентов уменьшилось незначительно по сравнению с их числом, выявленных до лечения (25 (27,8%)). ЗСТМ в основной группе был выявлен в 6 (6,2%) случаях, а в контрольной – в 17 (19,0%) случаях. То есть, в основной группе после лечения число пациентов с ЗСТМ уменьшилось в 4 раза (6 (6,2%) против 25 (25,8%)) случаев, а в контрольной – в 1,4 раза (17 (19,0%) против 24 (26,7%) случаев. То есть, на фоне предложенного метода лечения хлоазмы в основной группе пациентов в 1,8 раза чаще наблюдается восстановление НЦТМ (44 (45,4%) против 22 (24,4%) случаев), а также уменьшение в 3 раза числа пациентов с тяжелым ЗСТМ (6 (6,2%) против 17 (19,0%) случаев).

Результаты проведенной терапии отразились на клинических проявлениях хлоазмы, что отразилось на индексе MASI. После проведения I

этапа терапии в основной группе пациентов наиболее выраженное снижение индекса MASI наблюдалось у пациентов с II фототипом, так как он снизился по сравнению с исходным значением в 2,5 раза, в то время как в контрольной группе индекс MASI снизился в 1,3 раза. Снижение индекса MASI у пациентов с II фототипом от исходных $27,51 \pm 5,3$ баллов до $6,14 \pm 5,3$ баллов, то есть на 78%, указывало на выраженное улучшение. У пациентов с темными фототипами, входящими в основную группу индекс MASI снизился в 2,5 раза при III фототипе ($9,11 \pm 4,5$ против $22,33 \pm 4,5$), а в контрольной группе – в 1,2 раза ($19,14 \pm 3,5$ против $22,33 \pm 4,5$). То есть, после I этапа терапии у пациентов с III фототипом кожи в основной группе индекс MASI снизился на 60%, что указывало на хорошую эффективность, а в контрольной уменьшилось на 14%, что указывало на отсутствие эффекта от проведенной терапии. При более темных фототипах кожи в основной группе пациентов также наблюдалось значительное снижение индекса MASI, который по сравнению с контрольной группой снизился в 1,7 раза у пациентов с IV фототипом ($10,07 \pm 2,3$ против $17,24 \pm 2,3$), а у пациентов с V фототипом – в 1,4 раза, то есть составил $9,16 \pm 2,3$ против $13,17 \pm 4,5$ баллов. То есть, у пациентов с IV фототипом кожи в основной группе индекс MASI снизился на 48,6% (от $19,62 \pm 2,39$ до $16 \pm 2,3$ баллов), что указывало на среднюю эффективность, а у пациентов с V фототипом кожи – на 30% (от $13,16 \pm 2,3$ до $9,16 \pm 2,3$ баллов), что также указывало на среднюю эффективность терапии. По сравнению с основной группой у пациентов контрольной группы у лиц с IV фототипом индекс MASI снизился на 12% (от $19,62 \pm 2,3$ до $17,24 \pm 2,3$ баллов), а у лиц с V фототипом кожи индекс MASI не изменился по сравнению с исходным, что указывало на отсутствие эффекта от проводимой терапии. То есть, после первого этапа лечения с применением электрофореза с аскорбиновой кислотой и системного применения аскорбиновой кислоты в основной группе пациентов выраженное улучшение отмечалось у 54/97; 55,6% пациентов, а в контрольной – в 2/90; 2,2% случаях. Хорошее улучшение в основной группе наблюдалось у 28/97; 28,9%, а в контрольной – в 21/90; 23,3%. Отсутствие эффекта в основной группе не

наблюдалось ни в одном случае, а в контрольной – у 45/90;50,0% пациентов отмечалось отсутствие эффекта от проводимой терапии. То есть, в основной группе клиническая эффективность лечения оказалась выше у пациентов с II фототипом, а в контрольной группе преобладала средняя эффективность, характерная для пациентов с IV фототипом. В основной группе пациентов, где пациенты получили на первом этапе получили лекарственный электрофорез с аскорбиновой кислотой и системное применение аскорбиновой кислоты, выраженное улучшение наблюдалось у 60 (61,8%;97) пациентов, что в 7 раз больше, по сравнению с контрольной группой, в которой первый этап терапии начался с более агрессивного метода, то есть с хихорошее улучшение наблюдалось одинаково по частоте как в основной, так и в контрольной группе, где число пациентов, соответственно составило 31 (32,0%;97) и 29 (32,2%;97) случаев. Наибольшее количество пациентов со средней степенью эффективности терапии хлоазмы были выявлены в контрольной группе, где их количество оказалось в 8 раз больше, чем в контрольной группе, то есть в 44 (48,9%;90) против 6 (6,2%;97) случаев. Однако, в основной группе не было выявлено ни одного случая с отсутствием эффекта, а в контрольной группе было выявлено 9 (10,0%) пациентов с отсутствием эффекта от проведенной терапии.

Наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев после проведенной терапии показало, что в разные сроки у пациентов возникали рецидивы, которые были выявлены у 9 (9,3%;97) пациентов основной группы и у 27 (30,0%;90) контрольной группы. В основной группе пациентов во всех 9 (9,3%;97) случаях рецидивы возникли через 12 месяцев после проведенной терапии, что объяснялось тем, что эти пациенты нерационально проводили лечение сопутствующих заболеваний со стороны внутренних органов. мического пилинга.

В контрольной группе пациентов в 15 (16,7%;90) случаях рецидив возникли через 3 месяца, то есть после процедуры химического пилинга и мезотерапии, что возможно, связано с агрессивностью данных методов, а в

основной группе пациентов в связи с проведением на первом этапе лекарственного электрофореза, то есть не агрессивного метода терапии, не наблюдалось рецидивов в ранние сроки терапии. В остальных 3 (3,3;90) случаях рецидивов через 9 месяцев и в 2 (2,2%;90) случаях – через 12 месяцев было выяснено, что пациенты не получали лечение со стороны органов ЖКТ и эндокринной системы.

Таким образом, оценка результатов предложенного метода терапии хлоазмы, включающий применение на первом этапе лекарственного электрофореза с аскорбиновой кислотой и системного применения аскорбиновой кислоты показала, что на фоне данного метода восстанавливается состояние АОС, что характеризуется увеличением в 4 раза числа пациентов с нормальным состоянием и в 1,2 раза с компенсаторным состоянием АОС, а также уменьшением в 8 раз числа пациентов с истощением АОС. Кроме того, на фоне предложенного метода лечения хлоазмы в основной группе пациентов в 1,8 раза чаще наблюдается восстановление НЦТМ (44 (45,4%) против 22 (24,4%) случаев), а также уменьшение в 3 раза числа пациентов с тяжелым ЗСТМ (6 (6,2%) против 17 (19,0%) случаев). Проведенная терапия отразилась на снижении индекса MASI, который у пациентов с IV фототипом кожи снизился на 49,0%, что указывало на хорошее улучшение, с V фототипом кожи - на 36,0%, что указывало на среднюю эффективность проведенной терапии.

После проведения предложенного метода терапии выраженное улучшение достигнуто в 7 раз чаще, чем в контрольной группе (61,8% против 8,9%), отсутствие эффекта не наблюдалось ни в одном случае, а частота рецидивов в течение 12 месяцев наблюдалась в 3 раза реже, чем при лечении хлоазм традиционными методами, то есть в 9 (9,3%;97) против 27 (30,0%;90) случаев.

Следует отметить, что в результате комплексной терапии с применением лекарственного электрофореза и системного применения аскорбиновой кислоты клиническая эффективность лечения улучшилась у пациентов с II фототипом в виде выраженного улучшения, а в контрольной группе преобладала средняя эффективность, характерная для пациентов с IV

фототипом. Отсутствие эффекта не наблюдалось ни в одном случае среди пациентов основной группы, а у пациентов контрольной группы чаще всего отсутствие эффекта было выявлено в 3 (42,9%) случаях.

Выводы

1. У пациентов с темными фототипами кожи хлоазма встречается в 3,4 раза чаще, чем у пациентов со светлыми фототипами (179/232;77,2% против 53/232;22,8% случаев), однако при светлых фототипах она в 2 раза чаще протекает в легкой степени (37/53;69,8% против 57/179;31,8% случаев). У 221 (95,3%) пациентов с хлоазмами наблюдаются сопутствующие заболевания внутренних органов, причем при центрофациальном типе хлоазмы в 76/108;70,3% случаях наблюдается заболевания ЖКТ, а при молярном и мандибулярном типах хлоазмы в 54/60;90,0% случаях наблюдается эндокринная патология [2-А, 4-А, 7-А, 10-А, 12 –А, 13-А].

2. У 169/232; 72,8% пациентов было выявлено нарушение ФПК, причем у пациентов с темными фототипами кожи они встречались в 1,2 раза чаще, чем при светлых фототипах (131/179;73,2% против 44/53;62,9% случаев). У 198/232;85,3% пациентов с хлоазмами в очагах поражения наблюдаются нарушения микроциркуляции, причем при темных фототипах кожи они наблюдаются в 1,5 раза чаще, чем при светлых фототипах (166/179;92,7% против 32/53;60,4% случаев). [3-А, 6-А, 9-А, 11-А, 14 –А, 15-А].

3. У 162 (86,6%; 187) пациентов с хлоазмами выявлены низкие показатели аскорбиновой кислоты в крови и нарушения АОС, которые в 84 (51,9%;162) случаях характеризовались компенсаторным состоянием АОС, а в 78 (48,2%;162) случаях – истощением. У пациентов с темными фототипами в 3 раза чаще выявляется истощение АОС, чем у пациентов со светлыми фототипами кожи (70/137;51,1% против 8/50;16,0%) [3-А, 6-А].

4. Применение на первом этапе лечения пациентов с хлоазмами лекарственного электрофореза и системной терапии аскорбиновой кислотой в 58 (59,8%;97) случаев приводит к восстановлению показателей ФПК, в 44 (45,4%) случаях улучшает показатели микроциркуляции и в 39 (40,2%) случаях – состояние антиоксидантной системы [1-А, 9-А].

5. После проведения первого этапа методом лекарственного электрофореза и системной терапии аскорбиновой кислотой, по сравнению с

контрольной группой, где данный метод не применялся, в 3,2 раза чаще достигается клинический эффект при лечении пациентов со светлыми фототипами кожи (14/97;14,4% против 4/90;4,4% случаев) и в 1,5 раза – при лечении пациентов с темными фототипами кожи (28/97; 28,9% против 17/90;18,9% случаев). После применения предложенного метода терапии по сравнению с контрольной группой в 5 раз чаще наблюдалось выраженное улучшение (45,3% против 8,9%) и в 3 раза уменьшилась частота рецидивов в отдаленном периоде (9,3% против 30,0%) случаев [5-А, 8-А,].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При ведении пациентов с хлоазмами необходимо учитывать, что у пациентов с темными фототипами она протекает тяжелее, чем у пациентов со светлыми фототипами, в связи с чем применение агрессивных методов терапии может осложниться развитием вторичной гиперпигментации
2. При ведении пациентов с хлоазмами необходимо учитывать, что при центрофациальном типе хлоазмы в 70,3% случаях наблюдаются сопутствующие заболевания ЖКТ, а при молярном и мандибулярном типах хлоазмы в 90,0% случаях выявляется эндокринная патология.
3. На первом этапе лечения хлоазм перед проведением агрессивных методов терапии (химические пилинги и мезотерапия) необходимо проводить системную терапию с применением аскорбиновой кислоты, а ее введение в очаги поражения начинать с лекарственного электрофореза, так как он является менее агрессивным и не вызывает вторичной гиперпигментации при лечении пациентов как со светлыми, так и с темными фототипами кожи.

Список литературы

Список использованной литературы

1. Адаскевич В.П., Катина М.А., Мяделец В.О. Пойкилодермия пигментная сетчатая Свитта: клинический случай. Вестник ВГМУ, 2013 – Т. 12, №2-С.153-156.
2. Алиева Н.А. ELOS-методика в коррекции гиперпигментации / Н.А. Алиева // Kosmetik international. - 2014. - № 4. - С. 78-81.
3. Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера. / Е. В. Иконникова, Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина, А. М. Талыбова // Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 590– 594.
4. 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.
5. Антипов Е.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и лазерофореза гелей с гиалуроновой кислотой на микроциркуляцию кожи лица женщин старших возрастных групп / Е.В. Антипов, С.В. Москвин, Е.Г Заруина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2011. – № 1. – С. 34–41.
6. Антиоксидантная резистентность эритроцитов после кровопотери и в условиях коррекции аскорбиновой кислотой/ Ксейко Д.А., Генинг Т.П., Бочкова Е.Г., Котельников С.В., Садретдинова Л.Н., Маракаева Т.Р. Фундаментальные исследования - № 12. – 2014.- С.2358-2360.
7. Аравийская Е.Р. Фотопротекция в современной дерматологии и косметологии: классические представления и новые сведения /Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский// Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 114—118.
8. Базина В.В. Гиперпигментация: причины и механизмы возникновения, варианты лечения. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2021;6:52-8.

9. Барина Ю.А. Морфофункциональное исследование кожи лица женщин Ю.А. Барина, О.А. Галлямова Российский журнал кожных и венерических болезней № 6, 2012.- С.60-65
10. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии /И.В. Бархатов//Клиническая медицина, № 11,2013
11. Батыршина С.В. Кожа и женские половые гормоны. Влияние заместительной гормональной терапии на состояние кожи //Практическая медицина 2015.-№1 (86)
12. Брагина И. Лазерная терапия гиперпигментации: сегодня и завтра / И. Брагина // Kosmetik international. - 2015. - № 4. - С. 88-95.
13. Бранская С. Аппаратные методы в лечении гипермеланозов кожи / С. Бранская // Kosmetik international. - 2013. - N 3. - С. 32-39.
14. Белик И.Е. Сопровождающая терапия при кожной красной волчанке
/И.Е.Белик, М.И.Гордейкин //Журнал дерматовенерологии та косметологии ім. М.О.Торсуева 2010-№ 1-2 (20) – с. 53-59
15. Вашкевич Ю. И., Крумкачев В. В. Анализ применения транексамовой кислоты для лечения мелазмы //Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia. – 2021. – Т. 20. – №. 1.
16. Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии. Вестн. дерматол. и венерол. 2019. №4. С. 65- 67.
17. Владимиров, В.В. К вопросу о фототипе кожи / В.В. Владимиров
/Косметика & медицина. - 2010. - № 2. - С. 36-38.
18. Влияние препарата «железа сульфат + кислота аскорбиновая» на эндотелий и перекисное окисление липидов при железодефицитной анемии у беременных /В.Б.Кузин, А.А.Ганенков, Л.В.Ловцова, И.Е.Окрут,
А.Л.Барсук//Казанский медицинский журнал, 2010 г., том 91, № 6.- С.777- 781
19. Воронцова Т.С. Эффективность комплексного лечения мелазмы /Т.С. Воронцова, Н.Ю. Кононова// Здоровье, демография, экология финно- угорских

народов.- 2013.- № 3-С.88-86

20. Галлямова, Ю.А. Гиперпигментация – современная проблема дерматокосметологии / Ю.А. Галлямова, Я.З. Зайдиева, К.М. Фурзикова // Лечащий врач. - 2013. - № 10. - С. 22.

21. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М; Тверь: Триада, 2010.

22. Глаголева Е.Н., Эффективность сочетанного протокола IPL и препарата на основе гиалуроновой кислоты с маннитолом в терапии гиперпигментации /Глаголева Е.Н. Подоплека Н.Д., Петрищев Н.Н.// East European Scientific Journal 2021-№10 (74)-С.10-15

23. Гладько В.В., Шаруханова А.А., Масюкова С.А. Повышение эффективности терапии мелазмы. RUSSIAN JOURNAL of SKIN and VENEREAL DISEASES. 2017; 20 (2)-С5-30

24. Горбунцов В. В., Дюдюн А. Д. Диагностика кожных болезней. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2014.- 1-4.- С139-145

25. Гориславская Е.А. Приобретенная гиперпигментация: причины, принципы лечения «Научно-практический электронный журнал Аллея Науки»/ - 2-019/- №7(34) 2019 .- С.11-19

26. Грамкова И.И., Максимова Е.Р. Регенерация кожи Bulletin of Medical InternetConferences (ISSN 2224-6150) 2017. Volume 7. Issue 1 – p.266-270

27. Громова О.И., Витамин С (обзор). Эстетическая медицина. – 2017. -6(1).- С.27-35

28. Губанова Е.И., Гладько В.В., Казей Л. Сезонные влияния на биофизические свойства кожи лица и губ // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. - №2. – С. 22-28.

29. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю. Новая технология «Гидробаланс» с использованием стабилизированной гиалуроновой кислоты для пролонгированной гидратации кожи // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. №1. С. 94-98.

30. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю. Ретинол на этапе подготовки кожи к процедуре фракционного фототермолиза (клинико-инструментальное исследование). Пилинги 2010 – 4.- С.42-49.
31. Гурова О. А., Козлов В. И., Морозов М. В. Анатомо-физиологическая оценка состояния кожной микроциркуляции в разных областях тела человека Материалы XII КОНГРЕССА МАМ И VII СЪЕЗД ВНОАГЭ.- 2015.-Том 145. № 3 –с. 61
32. Давыдова А. В. Оценка состояния микроциркуляторного русла кожи лица методом лазерной доплеровской флоуметрии А. В. Давыдова *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 2 –С.615-622
33. Дерматоскопия в диагностике пигментных образований кожи. Решетов И.В., Шугинина Е.А., Арутюнян Л.С., Маторин О.В., Шугинина О.И. Голова и шея. 2014; 2: 34-36.
34. Егорова, М. Эволюция отбеливания / М. Егорова // *Kosmetik international*. - 2013. - N 3. - С.14-18.
35. 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
36. Задионченко Е.В. Дисхромии кожи и методы их коррекции / Е.В. Задионченко, П.О. Мальцева // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. - № 6.
37. Иконникова Е. В., Стенько А. Г., Корчажкина Н. Б. Современные методы коррекции и комплексный подход к терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2017; 2: 30–34
38. Иконникова Е. В., Круглова Л. С. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2017; 20 (3): 178–83.
39. Исмаилов Р.Г. Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи. *Вестник*

Российской Академии медицинских наук 2014; (1): 85—92.

40. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов/М.М. Карабут, Н.Д. Гладкова, Ф.И. Фельдштейн// СТМ Ж 2016 — том 8, №2- С.98-108.

41. Касихина Е.И. Гиперпигментация: современные возможности терапии и профилактики. Лечащий врач 2011; (6): 73—76.

42. 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.

43. Козлов В.И. Особенности микроциркуляции в разных анатомо-топографических областях кожного покрова у человека. Материалы VI Всероссийского съезда анатомов, гистологов и эмбриологов/ В.И.Козлов, М.В. Морозов, Т.И. Станишевская// 2019- Том 136. № 4.-С.77

44. Королькова Т.Н., Шепилова И.А., Калмыкова Н.В. Влияние химических пилингов с ретиноидами на иммуногистохимические параметры кожи. Клиническая дерматология и венерология. - 2019.-№ 2.-С.210-216.

45. Королькова Т.Н. Влияние поверхностных пилингов производными салициловой кислоты на процессы пролиферации и дифференцировки в коже /Т.Н. Королькова, А.В. Балашова, Е.В. Зиновьев// Российский журнал кожных и венерических болезней. № 1, 2014-С.53-56

46. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментации кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез. Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017.-Том 20, № 3, С.178-183.

47. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современный взгляд на методы коррекции (часть 2) RUSSIAN JOURNAL of SKIN and VENEREAL DISEASES. 2017; 20(4).-С.248-251

48. Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Стенько А.Г. Применение топической и лазерной терапии в коррекции меланиновых гиперпигментаций кожи. Медицина труда и промышленная экология.- 2017.-№8.- С. 27-31.

49. 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.
50. Курбанова Д. Г. Проблема распространенности хлоазмы и мелазмы у женщин. Бюллетень науки и практики 2019. - Т. 5. №7. – С.86-92
51. Лебедюк В.Г., Шарова А.А. Внимание – канюля?! // Инъекционные методы в косметологии, 2013, № 3, с.42-48.
52. Логина А.В., Обзор методов воздействия на микроциркуляцию кожи /А.В. Логина, А.А. Супильников, Е.В. Антипов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», 2015.- № 3.-С.57-61.
53. Лозовик, О.Л. Терапия гиперпигментации по авторской системе доктора Зейна Обаджи / О.Л. Лозовик // Косметика & медицина. - 2015. - № 4. - С. 90-95.
54. Лукьянов А.М. Мелазма: что делать? «Рецепт» № 6 (98), 2014.-С.-87-96
55. Лучина Е. Отбеливающие мезопрепараты: этиопатогенетический подход / Е. Лучина // Kosmetik international. - 2013. - № 3. - С. 20-26.
56. Мельник А.П. Некоторые нарушения пигментации кожи у больных с дисфункцией щитовидной железы в промышленном городе / А.П. Мельник, Р.М. Тверской, И.М. Яковлев // Сборник тезисов «Дерматология в России» - 2009-С.178.
57. Местное лечение хлоазм у женщин в период беременности /Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг, Е.В. Романова// Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 163—170
58. Михайлова Н. П. Антиоксиданты //Нувель Эстетик. – 2010. – №. 5. – С. 63.
59. Музыченко А.П. Эффективность масла Synergic «Для выравнивания цвета кожи» у пациентов с мелазмой Медицинские новости. – 2017. – №10. – С. 36–41
60. Наджарян К.Т. Нарушения пигментации кожных покровов: патогенез и возможности фото– и лазеротерапии Вестник Эстетической Медицины, 2010,

том 9, №2. –С.21-27.

61. Нарушения пигментации кожи и их коррекция в дерматокосметологической практике /Л.А. Болотная, И.И. Сербина, Л.Л. Болотная, Л.И. Бей//. Вересень, 2013, №3 стр 34-38

62. Неймарк А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы А.И. Неймарк, Ю.С. Кондратьева, Б.А.Неймарк. М.; 2011.-211с.

63. Нефедьева Ю.В. Метод дерматоскопии в диагностике пигментных новообразований кожи /Ю. В. Нефедьева, О. Р.Зиганшин// Дерматология в России 2018 (Прил. 3).-с. 61-67

64. Олисова О.Ю. Еще раз о проблеме гиперпигментации./О.Ю.Олисова, Е.В. Андреева// Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 17(2): 20–24.

65. 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. - 20(2) - С. 126

66. Персиянова Л. Борьба с гиперпигментацией: многоуровневое воздействие и сочетание методик / Л. Персиянова, П. Томаева // Kosmetik international. -2011. - N 4. - С. 46-49.

67. Повышение эффективности терапии мелазмы /Гладько В.В., Шаруханова А.А., Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В.//RUSSIAN JOURNAL of SKIN and VENEREAL DISEASES. 2017; 20 (2)-.С5-30

68. Полонская Н.А. Пилинг при дисхромиях кожи / Kosmetik international. - 2013. - № 3. - С. 44-47.

69. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. Клиническая дерматология и венерология 2012; (6): 65—70.

70. Прохоров Д.В. Патология меланогенеза. гиперпигментации. этиопатогенез,клиническая характеристика и методы коррекции автореферат

дис. ...доктора медицинских наук / Гос. науч. центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РФ. Москва, 2017 -35с

71. Решетов И.В., Шугинина Е.А., Арутюнян Л.С. Дерматоскопия в диагностике пигментных образований кожи. Голова и шея. 2014; 2: 34-36.

72. Селиванова О.Д. Применение высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении неопухолевых пигментаций кожи. Дисс.канд.мед.наук..С.Петербург- 2011-120с

73. Состояние показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у девушек-подростков разных групп здоровья/Л.И. Колесникова, Б.Я. Власов, О.В. Кравцова, М.И. Долгих, Л.В. Натяганова// ВЕСТНИК РАМН /2014/ № 3–4 – С.50-54

74. Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений /А.А. Кубанов, М.Б. Жилова, А.А. Кубанова// Вестник дерматологии и венерологии 2014.- № 5 -С.54-59

75. Хавина Е. Комплексная программа коррекции гиперпигментации в практике косметолога. KOSMETIK international 2010; (5): 10—15.

76. Хлебникова А. Н., Новоселова Н. В. Особенности дерматоскопической картины клинических форм базальноклеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 1: 9-13.

77. Чеккарелли М. Коррекция гиперпигментации кожи с использованием комбинации гиалуроновой и янтарной кислот Les nouvelles esthetiques 2017. - №4 – С.39-44

78. Шаруханова А. А. Эффективность терапии мелазмы у женщин с учётом выраженности процессов неоангиогенеза //Аспирант. – 2017. – №. 8. – С. 13-20.

79. Шелемба Е. И. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами кожи лица при разных фототипах //Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2018. – №. 1-4. – С. 63-69.

80. Шперлинг Н. В. Местное лечение хлоазм у женщин в период

беременности //Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №. 6. – С. 163-170.

81. Эффективность кислородного обмена клеток кожи после воздействия раствора гликолевой кислоты /А.В. Логина, А.А. Сूपильников, Е.В. Антипов, В.И. Беляков, Л.Б. Гинзбург// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», № 2, 2017 г- С.31-37

82. Юнусова, Е.И. Меланиновые дисхромии кожи / Е.И. Юнусова, Л.А. Юсупова, С.А. Залялеева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2012. - № 6. - С. 25-27.

83. Achar A. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases / A. Achar, S.K.Rathi // Indian J Dermatol. – 2011. – 56. – P. 380–382.

84. Archer C. Ethnic Dermatology. Clinical problems and skin pigmentation. Informa UK, 2008. P. 17-19

85. Arora P. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation / P. Arora [et al.] // J Cutan Aesthet Surg. – 2012. – 5. – P. 93-103

86. Bae M.I., Park J.M., Jeong K.H. Effectiveness of lowfluence and short-pulse intense pulsed light in the treatment of melasma: A randomized study. J. Cosmet. Laser Ther. 2015; 17(6): 292–5.

87. Bagherani N. Treatment of melasma with vitaminC mesotherapy versus salicylic acid peeling Dermatol Ther. 2016 Sep;29(5):202-211.

88. Balevi A, Ustuner P, Özdemir M. Salicylic acid peeling combined with vitamin C mesotherapy versus salicylic acid peeling alone in the treatment of mixed type melasma: A comparative study. J Cosmet Laser Ther. 2017 – p.347-401.

89. Bukvic Mokos Z. Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra / Z. Bukvic Mokos // Acta Dermatovenerol Croat. – 2010. – 18. – P. 185189.

90. Carolina H., Luciane D., Bartoli M. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89(5):771-82.

91. 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.
92. Chen M., Wang W., Jia W. et al. Three-dimensional contrastenhanced sonography in the assessment of breast tumor angiogenesis: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression // *J. Ultrasound Med.* — 2014 — Vol. 33. — P. 835—846.
93. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women Tamega A.A. Miot L.D., Bonifetti C, Gige T.C., Marques M.E., Miot H.A.. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2013.- 27: 151–6.
94. Decean H, Perde-Schrepler M, Tatomir C, et al. Modulation of the pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases production in co- cultivated human keratinocytes and melanocytes. /Choi H, Choi H, Han J, et al//. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 705–14
95. Dessinioti, C. Melasma / C. Dessinioti, A. Pavlidis, A.D. Katsambas // *Pigmentary Disorders.* – 2014. – No. 1. - P. 1.
96. Doronin A.,Meglinski I. Online Object Oriented Monte Carlo computational tool for the needs of biomedical optics // *Biomedical Optics Express.* 2011. Vol. 2. P. 2461–2469.
97. Duval C., Cohen C., Chagnoleau C. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photoaging. *PLoS One.* 2014; 12(9): e114182.
98. Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process. *J Invest Dermatol.* 2013;133:201-19
99. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. Kim HJ1, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. *Acta Derm Venereol.* 2017 - 97(7):776-781
100. Eimpunth S, Wanitphakdeedecha R, Triwongwaranat D. Therapeutic outcome of melasma treatment by dual-wavelength (511 and 578 nm) laser in patients with skin phototypes III-V. *Clin Exp Dermatol [Internet].* 2014;39(3):292-7.
101. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in

the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study J Dermatolog Treat. 2018 182-189.

102. 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.

103. 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.

104. Gopichandani K, Arora P, Garga U. Hormonal profile of melasma in Indian females. Pigment Int. 2015;2:85-90.

105. Gkogkolou P., Bohm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging? Dermatoendocrinol. 2012; 4(3): 259–70.

106. 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.

107. 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.

108. Handel A., Miot L., Miot H. Melasma: a clinical and epidemiological review. An. Bras. Dermatol. 2014. Vol. 89. P. 771-782.

109. Hasegawa K, Fujiwara R, Sato K. Increased blood flow and vasculature in solar lentigo. J Dermatol. 2016;43(10):1209-13.

110. Hexsel D. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study /D. Hexsel [et al.] // Int J Dermatol. – 2014. – 53. – P. 440-444

111. Ibrahim Z.A., Gheida S.F., El Maghraby G.M. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. J. Cosmet. Dermatol. 2015; 14 (2): 113–23.

112. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. / T. Noh, S. Choi, B. Chung et al. J. Dermatol. 2014. Vol. 41 P. 788-794.

113. Ichihashi M., Ueda M., Budiyo A. UV-induced skin damage. Toxicology. 2003; 189(1–2): 21– 26

114. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 528–36.
115. Is non-ablative 1550-nm fractional photothermolysis an effective modality to treat melasma? Results from a prospective controlled single-blinded trial in 51 patients. /Karsai S., Fischer T., Pohl L., Schmitt L., Buhck H., Jünger M., Raulin C. J // *Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4): 470–476
116. Jang Y.H., Lee J.Y., Kang H.Y. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; Nov; 24 (11): 1312—1316.
117. Jiang H, Xu W, Zhang F, et al. Quantitative assessment of the association between XRCC1 Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms and risk of cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2016; 26 (3): 290–9.
118. 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. – V. 70. – P. 369-373.
119. 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.
120. 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.
121. Kang H.Y. Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians / H.Y. Kang
// *Ann Dermatol Venereol.* – 2012. – 4. – P. 144-147.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Kim N.H. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melisma / N.H. Kim [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – 132. – P. 2622– 2631.
126. Kim S.J., Park J.Y., Shibata T. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin. Dermatol.* 2016; 41(5):480-5.
127. 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
128. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17 (6): 824.
129. Kumar S., Mahajan B.B. Melasma in North Indians: A clinical, epidemiological, and etiologic study. *Pigment International.*- 2014. - vol. 1 (2). pp. 95–99.
130. Laser treatment of solar lentigines on dorsum of hands: QS Ruby laser versus ablative CO2 fractional laser — a randomized controlled trial. Schoenewolf N.L., Hafner J., Dummer R., Allemann I.B. *Eur J Dermatol* 2015; 25(2): 122– 126
131. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28 (6): 648–60.
132. Mahmood K. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females / K. Mahmood // *J Pak Assoc Dermatol.*– 2011. – 21. – P. 241–247.
133. 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.
134. Melasma. Wu I.B., Lambert C., Lotti T.M., Hercogová J., Sintim-Damoa A., Schwartz R.A. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147:413-8.
135. Melasma: treatment strategy. / Sehgal V.N, Verma P., Srivastava G, Aggarwal A.K, Verma S.J // *Cosmet Laser Ther.* - 2018 - 13(6):265-79.

136. 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 // *Am. J. Dermatopathol.* – 2015. – 32. – P. 676– 682.
137. Na J., Choi S., Yang S. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1035—1039.
138. Nakamura M., Morita A., Seite S. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Exp. Dermatol.* 2018; 24(6): 407– 11.
139. Nicolaidou E., Katsambas A.D. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation / E. Nicolaidou, A.D. Katsambas // *Clin Dermatol.* – 2015. – 32. – P. 66-72.
140. Noh T.K., Choi S.J., Chung B.Y. et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. *J Dermatol.* 2014 Sep;41(9):788-94.
141. Park PJ, Lee TR, Cho EG. Substance P stimulates endothelin 1 secretion via endothelin converting enzyme 1 and promotes melanogenesis in human melanocytes. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 551–9.
142. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research / T. Passeron // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. - 27 (1). –P. 5-6.
143. 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.
144. Poojary, S. Tranexamic Acid in Melasma: A Review / S. Poojary, K. Minni // *Pigmentary Disorders.* – 2020. – 2. – P. 228.
145. Rajanala S, de Castro MB, Maymone M. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Acta Derm Venereol.* 2017 - 97(7):176-181
146. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study / A. Handel, P.Lima, V. Tonolli et al. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 171. P. 588-594.
147. 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.
148. Roberts W.E. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation is there a case to be made? J. Drugs Dermatol. 2015; 14(4): 337–41.
149. Rostami Mogaddam M., Iranparvar Alamdari M., Maleki N. Evaluation of autoimmune thyroid disease in melasma. J. Cosmet. Dermatol. 2015; 14(2):167-71.
150. Sarkar, R. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study / R. Sarkar [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2020. – 24. – P. 768-772.
151. Sarkar R. Melasma update / R. Sarkar [et al.] // Indian Dermatol Online J. – 2014. - 5 (4). – P. 426-35.
152. Sofen B., Prado G., Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion. Skin Therapy Lett. 2016; 21(1): 1–7.
153. Tamega A. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women / A. Tamega // J Eur Acad Dermatol Venereol. –2013. – 27. – P. 151–156.
154. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. Dermatol Ther. 2017 30 (3). 111-124. Epub 2017 Jan 30.
155. The vascular characteristics of melasma / E.H. Kim, Y.C. Kim, E.S. Lee, H.Y. Kang. J Dermatol Sci 2017. Vol. 46 (2). P. 111-116.
156. Tzouveka, E. Epidemiology and Risk Factors of Melasma / E. Tzouveka // Pigmentary Disorders. – 2014. - S1:002.
157. Toyoda M, Luo Y, Makino T, et al. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocyte-derived melanotrophic factors. J Invest Dermatol Symp Proc 1999; 4: 116–25.
158. Yun L.I., Jie L.I.U. SUN Qiu-ning. Characteristic Dermoscopic Features of Melasma [J]. CAMS. 2015. Vol. 37(2). P. 226-229.
159. Yuan XH, Yao C, Oh JH. Vasoactive intestinal peptide stimulates

melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells via CREB/MITF/tyrosinase signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477: 336–42.

160. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88:76-83.

161. What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation?

/ V.Molinar, S.Taylor, A. Pandya et al. *Dermatol. Clin*. 2014. Vol. 32. P. 123- 135.

162. Zouboulis C.C., Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin. Dermatol*. 2011; 29(1): 3–14.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А.]. Мирзоева М.Х. Ҳолати микросиркулятсия ҳангоми хлоазма ва алопетсияи лонавӣ [Матн] /С.С. Бозоров, М.Х. Мирзоева, К.М. Мухамадиева// АвчиЗухал. – 2020. - №2. - С. 27-32.

[2-А.]. Мирзоева М.Х. Современный взгляд на этиопатогенез хлоазмы [Текст]/ М.Х. Мирзоева, К.М. Мухамадиева, П.К. Курбонбекова //Вестник Авиценны.- 2020.-№4. – С. 621-629.

[3-А.]. Мирзоева М.Х. Особенности функциональных параметров кожи при разных типах хлоазм [Текст] / М.Х. Мирзоева // Научно-медицинский журнал Симург.- 2021.- № 11(3). – С. 67-72.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[4-А.]. Мирзоева М.Х. Триггерные факторы в развитии хлоазмы у лиц с разными фототипами. [Текст] /М.Х. Мирзоева//XV межд. научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Совр. проблемы и перспективные направления инновационного развития науки», посв. годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). – Душанбе, 2020. - С.54.

[5-А.]. Мирзоева М.Х. Эффективность гликолевого пилинга в терапии хлоазм. [Текст] /М.Х. Мирзоева// XV межд. научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Совр. проблемы и перспективные направления инновационного развития науки», посв. годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). – Душанбе, 2020. - С.54-55.

[6-А.]. Мирзоева М.Х. Показатели микроциркуляции у больных с хлоазмами в зависимости от фототипа кожи. [Текст] /М.Х. Мирзоева, К.М.Мухамадиева // Материалы ежегодной XXVI научно-практической конференции ГОУ ИПОСЗРТ.– Душанбе, 2020.- С. 40-41.

[7-А.]. Мирзоева М.Х. Сопутствующая патология у больных с хлоазмой.

[Текст] / К.М.Мухамадиева, М.Х. Мирзоева // Материалы ежегодной XXVI-й научно - практической конференции ГУ ИПОСЗ РТ «Новые направления развития медицинской науки и образования». - Душанбе, 2020.- 44-45.

[8-А.]. Мирзоева М.Х. Химический пилинг при лечении хлоазм у лиц с разными фототипами кожи [Текст] /М.Х. Мирзоева, А.А. Хусаинов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2020. - № 3. – С.117.

[9-А.]. Мирзоева М.Х. Нарушения микроциркуляции у больных с хлоазмой [Текст] /М.Х. Мирзоева// Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе, 2020. - С. 172-175.

[10-А.]. Мирзоева М.Х. Хлоазмы у лиц с разными фототипами кожи [Текст] /М.Х. Мирзоева, А.М. Алматова// Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений» - Душанбе, 2021.- С. 378-379.

[11-А.]. Мирзоева М.Х. Нарушения микроциркуляции при разных гистологических типах [Текст] /М.Х. Мирзоева // Материалы научно-практической конференции (69-й годовичной) с международным участием, посвященной 30- летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - Душанбе, 2021. – С. 559-561.

[12-А.]. Мирзоева М.Х. Особенности клинических проявлений хлоазмы у больных с разными фототипами кожи [Текст] /М.Х. Мирзоева// Материалы научно- практической конференции (69-й годовичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - Душанбе, 2021. – С. 561.

[13-А.]. Мирзоева М.Х., Таджибаева Н.М., Сафаров Ш.А. Хлоазмы у пациентов с патологией внутренних органов [Текст] /М.Х. Мирзоева, Н.М.Таджибаева, Ш.А. Сафаров // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». - Душанбе, 2022.- С. 99.

[14-А.]. Мирзоева М.Х. Лампа ВУДа в диагностике хлоазмы [Текст] /М.Х. Мирзоева, Х.Д.Давлатджонова, Н.А. Али-заде// Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». - Душанбе, 2022. – С.100.

[15–А.]. Мирзоева М.Х. Изменения функциональных параметров кожи при хлоазах [Текст] /М.Х. Мирзоева, Д.А. Баева, А.М. Сабзалиева // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». - Душанбе, 2022.- С. 28-29.