

Шаруханова Асият Анваровна

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

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Институте медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Флакс Григорий Арнольдович

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Волкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Лаборатория регуляции репаративных процессов, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019г. на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь совета

к.м.н., доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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

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

Последние результаты исследований, основанных на применении высоких технологий, показали, что мелазма представляет собой смешанный тип скопления меланина с преобладанием участков гиперпигментации либо в эпидермисе, либо в дерме. Данный факт определяет необходимость дальнейшего исследования патогенетических механизмов заболевания с целью совершенствования терапии. Помимо этого, учитывая знание о глубоком нахождении пигмента при любом типе мелазмы, актуальным становится более широкое применение физических методов лечения с использованием различного излучения, так как препараты для наружного применения практически не проникают в глубокие слои дермы и не воздействуют на патогенез дисхромии, что и обуславливает их низкую эффективность и необходимость длительного их применения (Шептий О.В. 2009;

Хачикян Х.М., 2014; Саакян И.Н., 2015; Bagherani N., 2015; Kaliterna D, Zuzul K, Kovacevic I., 2017).

Цель исследования

Оптимизация диагностических и терапевтических мероприятий при мелазме у женщин.

Задачи исследования

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

Научная новизна работы

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

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты исследования показывают эпидемиологические особенности течения мелазмы у женщин европеоидной расы, постоянно проживающих в Российской Федерации.

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

Отклонения биофизических параметров кожи лица у женщин с мелазмой характеризуются достоверным повышением уровня меланина при всех типах дерматоза, увеличением уровня эритемы при дермальном и повышением продукции кожного сала при эпидермальном типе заболевания.

Выявлены основные гормональные отклонения у женщин с мелазмой по сравнению с пациентками без дисхромии кожи: достоверное повышение уровня эстрадиола и антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах заболевания, а также кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и

смешанном типе Установлено, что при низкой концентрации маркёров ангиогенеза (VEGF и NO_2/NO_3) при эпидермальном типе и легком течении заболевания, соответственно повышение активности процессов неоангиогенеза способствует более тяжелому течению дерматоза и глубокому отложению меланина.

Доказана и обоснована целесообразность проведения дифференцированной комплексной терапия мелазмы у женщин с использованием отбеливающего крема, современного фотопротектора и IPL-терапии с различной длиной волны в зависимости от активности процессов неоангиогенеза.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

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

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

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на: XXXIV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии» 27 января 2017г, г. Москва; X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов. 15-17 марта 2017г, г.Москва. Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников кафедры кожных и венерических болезней Института

медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «МГУПП», протокол №1 от 25.09.2018г

Личный вклад автора в проведенное исследование.

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на 108 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 рисунками и 16 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 1 главы, содержащей результаты

собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 73 источника отечественных авторов и 133 источника зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии ИМСТ ФГБОУ ВО «МГУПП» в рамках кафедральной НИР «Косметология» на базе медицинских клиник ООО «Астери» (г. Москва).

Для выполнения поставленных задач были использованы клинические, инструментальные и статистические методы исследования.

Клинические методы. Проведено скрининговое обследование 213 женщин за период с 2014-2017 годы, предъявлявших жалобы на пигментирование кожи лица. В результате отбора пациенток в соответствии с критериями включения и несоответствия с критериями исключения в исследование было включено 97 женщин европеоидной расы, которые постоянно проживали в средней полосе Российской Федерации (преимущественно Московский регион) с диагнозом мелазма в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст $39,54 \pm 5,67$ лет).

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

Для объективизации данных в рамках исследования производилась оценка фототипа кожи по классификации Т.Б. Фитцпатрика (1975). На всех этапах исследования и наблюдения за пациентами производилась оценка выраженности пигментации у пациенток с мелазмой при помощи MASI (Melasma Area and Severity Index), позволяющая определить количественный индекс тяжести меланодермии. Также тяжесть течения мелазмы оценивался при помощи MSS (Melasma severity scale).

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

Инструментальные методы. Определение типа мелазмы проводилось при помощи осмотра кожи лица под лучами Вуда. Рабочая длина волны лампы Вуда 365 нм. Осмотр пациенток проводился в полной темноте после предварительного очищения кожи на расстоянии 15-20 см в течение не более 2-х минут с использованием излучателя ОЛДД-01.

Исследование функции эпидермального барьера (себометрия, корнеометрия, рН-метрия, Мексаметрия) проводилось при помощи аппарата прибора Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE+KHAZAKA electronic GmbH с комплектом измерительных датчиков.

Анализировали содержание половых гормонов в сыворотке крови: белковых (ФСГ, ЛГ) и стероидных (эстрадиол, тестостерон, прогестерон и кортизол) иммуноферментным методом. Также оценивалась функция щитовидной железы с анализом концентрации ТТГ, Т3, Т4 и антител АТ-ТТГ, АТ-ТПО при помощи иммуноферментного анализа.

Концентрацию свободного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли в сыворотке крови исходно до проведения терапии и после окончания лечения иммуноферментным методом «сэндвичевого» типа с использованием стандартного набора реактивов «Quantikine human VEGF» («R&D Systems Inc.», США). Уровень суммарной концентрации нитратов и нитритов определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Восстановителем служил ванадия хлорид (Германия).

Статистическая обработка данных. Использовались методы вариационной статистики. Для сравнения числовых данных использовался метод дисперсионного анализа ANOVA и t-критерий Стьюдента для 2-х независимых

выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп). Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$ (95% уровень значимости) и $p \leq 0,01$ (99% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика контингента женщин. Все пациентки ($n=97$), вошедшие в исследование, предъявляли жалобы на появление очагов пигментации на коже лица. Анализ появления первых жалоб, отражающих возникновение мелазмы, позволил определить, что наиболее часто дебют появления дисхромии кожи лица пациентки, вошедшие в исследование, отмечали в возрасте от 36 до 45 лет (51/52,58%). Реже всего мелазма начиналась в возрасте старше 46 лет и равнозначно часто в периоды жизни от 18 до 35 лет. Изучение продолжительности заболевания позволило установить, что в среднем она составила $7,05 \pm 2,14$ лет.

Из 97 женщин, вошедших в исследование, детей имели 73/75,26% пациентки, а беременности в анамнезе были зарегистрированы у 81/83,51% женщин. Несмотря на то, что в литературных источниках упоминается, что в большинстве случаев мелазма провоцируется беременностью, у пациенток, вошедших в данное исследование, была зафиксирована данная связь только в 31,96% случаев (31 женщина). У остальных больных (66/68,04%) появление первых явлений дисхромии не ассоциировалось с беременностью и родами. Выявление связи появления, как первых симптомов, так и рецидивов мелазмы с воздействием солнечных лучей позволил её констатировать у 89/91,75%. Более половины женщин (56/57,73%) отметили позитивную семейную историю по наличию дисхромий кожи лица по женской линии. Установлено, что в основной группе приём гормональных контрацептивов практиковали 32 женщины (32,99%) из них

оральные контрацептивы применяли 28/28,87% больных, а гормональные внутриматочные спирали – 4/4,12%.

На начальных этапах клинического обследования проводилась оценка фототипа кожи пациенток: в большинстве случаев (66/68,04%) был зарегистрирован III фототип кожи по Фитцпатрику, реже (24/24,74%) – II фототип и у 7/7,22% - IV фототип.

Анализ локализации очагов дисхромии выявил, что в большинстве случаев (61/62,89%) очаги мелазмы локализовались в центральной части лба, на коже щёк близи носа и коже верхней губы, то есть высыпания носили центрофациальный характер расположения. Гиперпигментация кожи в области скул локализовалась у 19/19,59% женщин, в области нижней челюсти – у 8/8,25% и смешанный тип расположения был зарегистрирован у 9/9,28% пациенток (рис. 1).

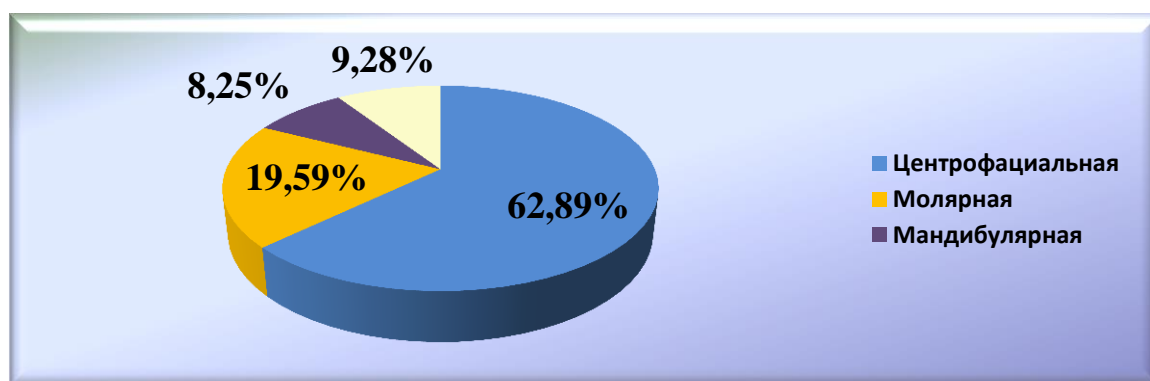


Рисунок 1 – Распределение больных по топографическому типу мелазмы

Из 97 женщин гипермеланоз кожи лица имел транзиторный характер у 61/62,89%, что проявлялось усилением его выраженности в летние месяцы года и снижением его интенсивности или полным устранением пигментации зимой. При этом полностью разрешение пигментации регистрировалось только у 23/23,71% больных. У остальных пациенток (36/37,11%) мелазма носила персистирующий характер с тенденцией к снижению интенсивности в зимний период времени. При более детальном опросе о продолжительности пребывания пациенток под воздействием прямых солнечных лучей было выявлено, что места с повышенной инсоляцией вошедшие в исследование женщины посещали в различной степени и продолжительности (рис.2).

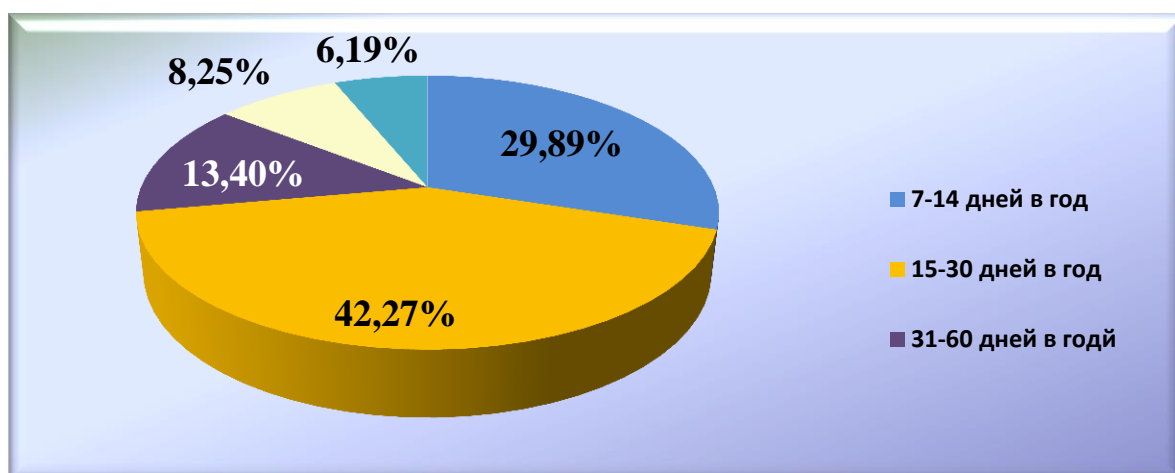


Рисунок 2 – Распределение больных по количеству дней пребывания в местах с повышенной инсоляцией

Оценка тяжести мелазмы на основании анализа индекса MASI показала, что средние значения у всех больных данного параметра составили $18,36 \pm 5,18$ баллов. Использование шкалы MSS позволило установить, что выраженность мелазмы была различной. В подавляющем большинстве у больных, вошедших в исследование, наблюдалась лёгкая и средняя степень тяжести заболевания (46,39% и 50,52% соответственно). Распределение больных при обследовании в лучах Вуда было следующим: у 44/45,36% больных был диагностирован смешанный тип пигментации кожи лица, у 24/24,74% - эпидермальный и у 29/29,90% - дермальный.

В рамках исследования был проведён анализ уровня индекса MASI от типа мелазмы (рис.3).



Рисунок 3 – Тяжесть течения мелазмы в зависимости от типа заболевания

При анализе зависимости тяжести течения мелазмы от её типа не было установлено достоверных различий, однако, имелась тенденция к более тяжёлому

течению при эпидермальном (средние значения MASI 20,34±6,21 баллов) и смешанном типе (средние значения MASI 19,46±4,11 баллов) заболевания. При дермальном типе мелазмы показатели индекса MASI в среднем составили 15,28±5,22 баллов

Исследуя биофизические характеристики кожи больных мелазмой (табл. 1), было установлено достоверное повышение уровня меланина по сравнению с группой контроля при всех типах заболевания.

Таблица 1 – Биофизические характеристики кожи больных мелазмой

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

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

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

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

У больных мелазмой была отмечена достоверная элевация уровня эстрадиола при всех типах заболевания, кортизола и тиреотропного гормона при эпидермальном и смешанном типе мелазмы и антитела к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину при всех типах. Однако детальное обследование пациенток врачами гинекологами и эндокринологами выявили патологию эндокринной

системы только у 16,49%, что достоверно не отличалось от показателей в группе контроля, а показатели гормонального статуса у остальных женщин не выходили за пределы референсных значений (табл.2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ уровня маркёров ангиогенеза у женщин с мелазмой до лечения

Маркёр ангиогенеза	Эпидермальный тип n=24	Дермальный тип n=29	Смешанный тип n=44	Группа контроля n=25
<i>VEGF пг/мл</i>	225,47±21,25*	311,25±22,01*	309,34±19,87*	89,34±11,57
<i>NO₂/NO₃ ммоль/л</i>	49,36±8,14	65,08±9,16*	59,37±11,05*	38,34±9,34
Маркёр ангиогенеза	Лёгкая степень n=24	Средняя степень n=29	Тяжёлая степень n=44	Группа контроля n=25
<i>VEGF пг/мл</i>	195,57±15,67*	325,58±26,37*	324,91±21,09*	89,34±11,57
<i>NO₂/NO₃ ммоль/л</i>	43,05±7,12	69,37±10,67*	61,40±10,56*	38,34±9,34

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

Определение концентрации основных маркёров ангиогенеза (табл. 2) позволило установить их достоверное повышение у пациенток с мелазмой, при этом уровень фактора роста эндотелия был повышен при всех типах заболевания, а уровень метаболитов NO только при дермальном и смешанном типе. Анализ уровня VEGF и NO₂/NO₃ в зависимости от тяжести течения заболевания позволил установить, что при лёгком течении заболевания концентрация маркёров ангиогенеза была достоверно ниже, чем при средней и тяжёлой степени тяжести, а их средние значения не различались у пациенток со средней и тяжёлой степенью течения мелазмы.

При детальном рассмотрении результатов иммуноферментного и колориметрического анализов пациенты были распределены в зависимости от уровня ангиогенеза. Признаками усиленного ангиогенеза являлись увеличение концентрации VEGF более 300пг/мл и NO₂/NO₃ более 45,6 ммоль/л. По результатам обследования распределение больных мелазмой было следующим: усиленный ангиогенез был зарегистрирован у 58/59,79% женщин, а нормальные показатели – у 39/40,21% больных.

В зависимости от результатов инструментально обследования, а также путём рандомизации пациентки были разделены на три терапевтические группы (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение больных на терапевтические группы

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

В группу I вошло 30 женщин, больных мелазмом, которые не были дифференцированы по уровню ангиогенеза и им была проведена терапия с использованием отбеливающего крема, содержащего альфа-арбутин, гликолевую кислоту и дипальмитат койевой кислоты, фотопротектор (SPF 50+), содержащий тиносорб М и ВМДМ (УФА-фильтры) и октилтриазон (УФВ-фильтр). терапия отбеливающим кремом и фотопротектором проводилась в течение 4 месяцев в комплексе с IPL-терапией (590нм).

В группу II вошло 43 женщины с мелазмом, у которых выявлена активизация ангиогенеза. Им была проведена терапия с использованием вышеописанных кремов с отбеливающим и фотопротекторным действием в комплексе с IPL-терапией (480нм) также в течение 4-х месяцев.

Терапевтическую группу III составили 24 женщины с мелазмом и нормальным уровнем ангиогенеза. Им была проведена терапия с использованием вышеописанных кремов с отбеливающим и фотопротекторным действием в комплексе с IPL-терапией (590нм) также в течение 4-х месяцев.

Методика проведения процедур IPL-терапии была стандартной: импульс по 2,5мс с интервалом 10мс. Процедуры проводились без предварительной анестезии

в течение 30 минут до формирования лёгкой эритемы кожи в области воздействия IPL. Суммарно курс составил 5 сеансов с интервалом 2 недели. За три дня до проведения процедуры больные прекращали использование отбеливающего крема и на следующий день после процедуры возобновляли наружную терапию.

Во всех группах больных мелаzmой в результате проводимой терапии была зарегистрирована достоверная динамика индекса MASI, характеризующаяся снижением его средних значений. Комплексная терапия в первой группе способствовала достоверному снижению средних значений MASI только через 2 месяца от начала терапии на 31,32% (до $9,36 \pm 2,58$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу лечения данный показатель составил $5,29 \pm 2,01$ баллов, что отражало его снижение на 70,58% ($p \leq 0,05$).

Динамика индекса MASI во второй группе была более интенсивной, что характеризовалось наличием достоверных различий уже через месяц от начала терапии: снижение средних значений индекса тяжести мелаzmы через месяц на 60,96% (до $9,24 \pm 2,12$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца на 73,17% (до $6,35 \pm 1,31$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 3 месяца на 81,88% (до $4,29 \pm 1,21$ баллов ($p \leq 0,05$)) и к концу периода наблюдения (4 месяца) на 88,85% (до $2,64 \pm 0,15$ баллов ($p \leq 0,05$)). Важно подчеркнуть, что, несмотря на то, что до лечения средние значения индекса MASI во второй группе были значительно, но не достоверно больше, через 3 и 4 месяца лечения показатели индекса в этой группе больных мелаzmой были достоверно меньше, чем в первой группе.

Анализируя динамику индекса MASI в третьей группе (нормальный ангиогенез) была зарегистрирована аналогичная тенденция его снижения, как и во второй группе. Через месяц применения наружной терапии и IPL длиной волны 590нм депрессия средних значений индекса составила 47,43% (до $7,06 \pm 1,33$ баллов ($p \leq 0,05$)), через 2 месяца – 62,10% (до $5,09 \pm 1,01$ баллов ($p \leq 0,05$)), через три месяца – 75,50% (до $3,29 \pm 0,87$ баллов ($p \leq 0,05$)) и через 4 месяца – 85,48% (до $1,95 \pm 0,09$ баллов ($p \leq 0,05$)).

Оценка терапевтической эффективности в каждой группе показала, что отсутствие изменения клинической картины или незначительная динамика

индекса MASI не были зарегистрированы ни в одной группе больных. Однако были получены выраженные различия по результатам лечения (рис. 4).

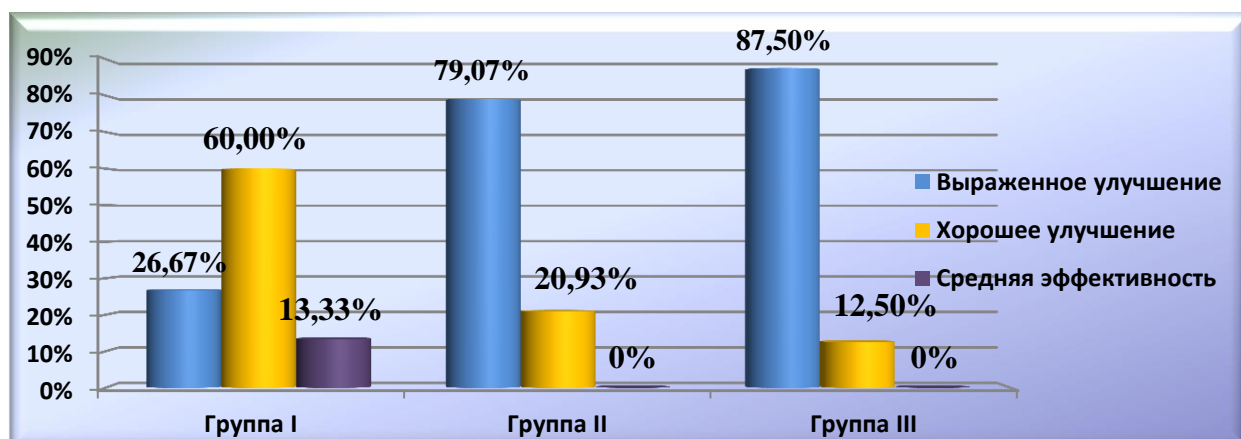


Рисунок 4 – Терапевтическая эффективность проводимого лечения

В первой группе количество пациенток с выраженным улучшением составило 8/26,67%, хорошее улучшение – 18/60,00%, средняя эффективность была констатирована у 4/13,33% больных. Во второй и в третьей группах не было женщин со средней эффективностью проводимой терапии, и преобладали в абсолютном большинстве больные с высокой эффективностью: 34/79,07% и 21/87,50% соответственно.

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

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

После лечения была проведена оценка динамики показателей биофизических характеристик и состояния эпидермального барьера кожи у больных мелазмой в результате проводимой терапии в каждой группе (табл. 4, 5, 6).

Таблица 4 – Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе I в результате лечения

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

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

В первой группе больных в результате лечения было зарегистрировано достоверное снижение средних значений уровня меланина в коже лица на 14,47%, однако этот показатель остался на достоверно более высоком уровне, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$). Помимо этого отметилась тенденция к повышению продукции кожного сала, увлажнённости кожи и сдвиг её pH в кислую сторону. Уровень эритемы кожи усилился, но достоверных различий по сравнению с показателями до лечения не было получено. В целом состояние эпидермального барьера в результате лечения не изменилось.

Таблица 5 – Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе II в результате лечения

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

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

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

Таблица 6 – Динамика показателей биофизических характеристик кожи у больных мелазмой в группе III в результате лечения

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

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

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

С учётом того, что в процессе лечения не проводились мероприятия направленные на стабилизацию процессов ангиогенеза организма в целом и гормонального статуса, после окончания терапии эти параметры не измерялись.

Анализ отдалённых результатов проводился на этапе через 12 ± 1 месяцев и основывался на показателях индекса MASI (табл.6).

Таблица 7 – Отдалённые результаты лечения

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

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

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

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

Регистрация процента рецидивов в каждой группе больных женщин с мелазмой показала, что наибольшее количество женщин с отсутствием полной клинической ремиссии через год после окончания лечения наблюдалось в первой группе – 28/93,33%, во второй группе этот показатель составил 26/60,47 % и в третьей группе – 19/79,17%. Таким образом, во второй группе наблюдался наиболее выраженный противорецидивный эффект.

Несмотря на то, что в каждой группе больных мелазмой женщин были зарегистрированы случаи рецидивов, данные таблицы 5 иллюстрируют и подтверждают, что дифференцированный подход к терапии данного заболевания с учётом выбора длины волны интенсивного импульсного света показал наибольшую эффективность, что проявлялось достоверно более низкими показателями индекса тяжести мелазмы через год после окончания лечения, чем до начала терапии.

ВЫВОДЫ

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

2. Анализ клинического течения мелазмы у женщин выявил преобладание пациенток с III фототипом кожи по Фитцпатрику Т.Б. (66/68,04%), средней степени выраженности гиперпигментации кожи лица (MASI $18,36 \pm 5,18$ баллов) при регистрации лёгкой и средней степени тяжести заболевания в 46,39% и 50,52% случаев соответственно согласно шкале MSS. Топографический анализ определил преимущественно центрофациальное расположение дисхромии при регистрации у 44/45,36% больных смешанного, у 24/24,74% - эпидермального и у 29/29,90% - дермального типов мелазмы.

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

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

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

недифференцированный метод лечения отражало достоверно более высокую эффективность - снижение на 70,58% ($5,29 \pm 2,01$ баллов ($p \leq 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение в крови уровня маркёров ангиогенеза (VEGF и NO_2/NO_3) может быть использовано в качестве дополнительного критерия при выработке тактики лечения больных женщин мелазмой.
2. При выявлении повышенной концентрации маркёров ангиогенеза у пациенток с мелазмой рекомендуется назначать комплексную терапию с использованием отбеливающего крема, фотопротектора 50+ и процедуры IPL с длиной волны излучения 480нм (курс 5 сеансов с интервалом 2 недели).
3. При выявлении адекватной концентрации маркёров ангиогенеза у пациенток с мелазмой рекомендуется назначать комплексную терапию с использованием отбеливающего крема, фотопротектора 50+ и процедуры IPL с длиной волны излучения 590нм (курс 5 сеансов с интервалом 2 недели).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шаруханова А.А.** Эффективность терапии мелазмы у женщин с учетом выраженности процессов неангиогенеза. / **Шаруханова А.А.,** Флакс Г.А., Масюкова С.А., Ильина И.В. Землякова С.С.//Научно-практический журнал Аспирант. – 2017. - №8. – С.13-19.
2. Гладько В.В. Повышение эффективности терапии мелазмы / Гладько В.В., **Шаруханова А.А.,** Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** - 2017. - Т. 20. №2. - С. 85.
3. **Шаруханова А.А.** Отклонения в биофизических показателях кожи у больных мелазмой. / **Шаруханова А.А.,** Гладько В.В., Масюкова С.А., Флакс Г.А. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** - 2017. - Т. 20. № 2. - С.126.
4. Гладько В.В., **Шаруханова А.А.,** Масюкова С.А., Флакс Г.А., Ильина И.В. Повышение эффективности терапии мелазмы. Материалы XXXIV Научно-

практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии» 27 января 2017г. – Москва. 2017г. - С. 45

5. Шаруханова А.А., Гладько В.В., Флакс Г.А., Масюкова С.А., Ильина И.В. Дифференцированная терапия мелазмы. Материалы X Международного форума дерматовенерологов и косметологов. 15-17 марта. - Москва. 2017.- С.136

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ-ТТГ – антитела к тиреотропному гормону

АТ-ТТГ – антитела к тиреоидной пероксидазе

ЛГ – лютеинизирующий гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УФА-фильтр – фильтр к ультрафиолетовому излучению спектра лучей А

УФБ-фильтр – фильтр к ультрафиолетовому излучению спектра лучей Б

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ANOVA – analysis of variation

IPL-терапия – терапия высокочастотным импульсным излучением

MASI – Melasma Area and Severity Index

MSS – Melasma Severity Scale

nm - нанометры

NO – оксид азота

NO₂/NO₃ – соотношение нитритов и нитратов

pH – potentia hydrogeni

VEGF - Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)