

Обзор современных методов лечения мелазмы

Н.Ю. Бычкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8248-084X>, udmsam@mail.ru

В.Е. Лемытская^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5039-4691>, lemytskaya@bk.ru

Ю.А. Соколовская⁵, <https://orcid.org/0000-0003-3403-0841>, julia.sokolovskaya@beiersdorf.com

О.В. Жукова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

⁴ «ЦИДК Остоженка»; 119034, Россия, Москва, ул. Остоженка, д. 25

⁵ «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9

Резюме

Мелазма – распространенное, сложно поддающееся лечению пигментное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением. В статье проведен обзор этиологии, патогенеза и принципов терапии мелазмы. Отмечена многофакторная природа заболевания, включающая генетическую предрасположенность, воздействие ультрафиолетового и видимого света и гормональные факторы. Известно, что видимый свет, особенно высокоэнергетический видимый свет с длиной волны 400–500 нм (High Energy Visible Light, HEV-лучи, синий свет), и длинноволновые UVA-лучи (370–400 нм) усугубляют течение мелазмы. Подчеркнута важность комплексного подхода к лечению, включающего устранение триггерных факторов, патогенетическую терапию и обязательную фотопroteкцию с использованием современных солнцезащитных средств широкого спектра действия. Особое внимание уделено необходимости информирования пациентов о хроническом характере мелазмы и важности пролонгированной терапии. В статье рассмотрена многоуровневая схема лечения, основанная на применении топических препаратов и пилингов в качестве терапии первой линии, с осторожным и взвешенным использованием аппаратных методов на последующих этапах. Описаны ключевые принципы терапии гиперпигментации, а именно ингибирование меланогенеза, снижение транспорта меланосом и ускорение процессов элиминации меланина. Приведены примеры современных депигментирующих наружных средств, содержащих тиамидол (патент Beiersdorf AG), которые способствует улучшению mMASI (модифицированный индекс тяжести и площади мелазмы) уже через 2 нед. применения, и обосновано их применение для моно- и комбинированной терапии мелазмы. Предложенная трехступенчатая схема лечения, адаптированная к тяжести заболевания, позволяет оптимизировать терапевтическую тактику с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова: тиамидол, меланогенез, солнцезащитные средства, тирозиназа человека, ингибитор тирозиназы, пилинги, транексамовая кислота, видимый свет, HEV-лучи

Для цитирования: Бычкова НЮ, Лемытская ВЕ, Соколовская ЮА, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Обзор современных методов лечения мелазмы. *Медицинский совет*. 2024;18(14):130–138. <https://doi.org/10.21518/ms2024-349>.

Конфликт интересов: Ю.А. Соколовская является сотрудником ООО «Байерсдорф», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Review of modern melasma treatment methods

Natalya Yu. Bychkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8248-084X>, udmsam@mail.ru

Valentina E. Lemytskaya^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5039-4691>, lemytskaya@bk.ru

Julia A. Sokolovskaya⁵, <https://orcid.org/0000-0003-3403-0841>, julia.sokolovskaya@beiersdorf.com

Olga V. Zhukova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

¹ State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency; 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklouho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

⁴ CIDK Ostozhenka; 25, Ostozhenka St., Moscow, 119034, Russia

⁵ Beiersdorf; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

Melasma is a common, difficult-to-treat pigmented skin disease characterized by a recurrent course. The article provides an overview of the etiology, pathogenesis and principles of melasma therapy. The multifactorial nature of the disease was noted, including genetic predisposition, exposure to ultraviolet and visible light, and hormonal factors. It is known that visible

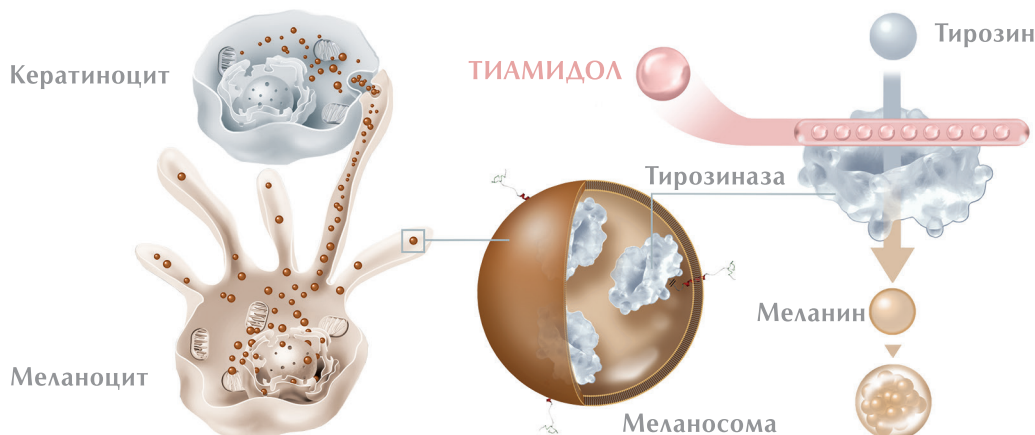
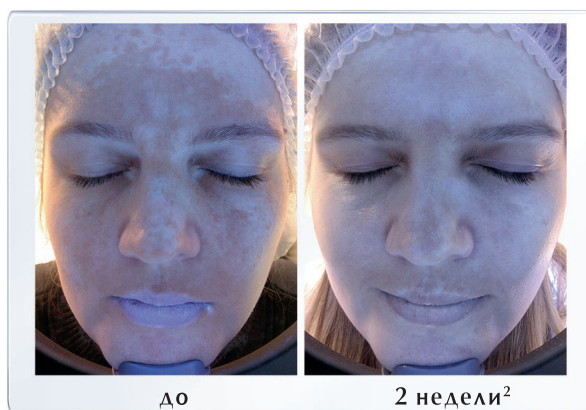
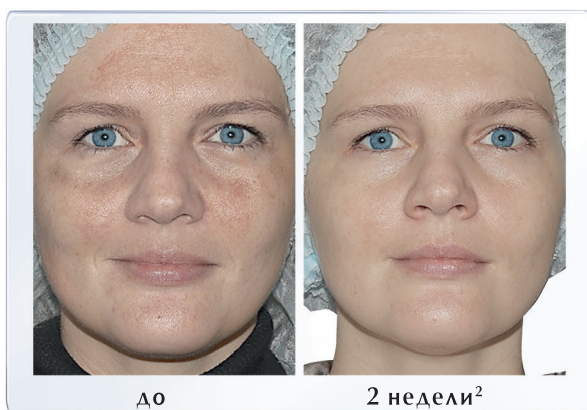
Eucerin®



№1
БРЕНД
В МИРЕ
ПРОТИВ
ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ³

ПЕРВЫЙ ВИДИМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
УЖЕ ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ

EUCERIN ANTI-PIGMENT
ТИАМИДОЛ – ПЕРВЫЙ ИСТИННЫЙ
ИНГИБИТОР ТИРОЗИНАЗЫ ЧЕЛОВЕКА¹



1. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. T.Mann, W.Gerwat, J.Batzer, K.Eggers, C.Schnerer, H.Wenck, F.Stab, V.J. Hearing, K.-H.Rohm, L.Kolbe. Journal of Investigative Dermatology (2018). 2. Мила Титова, блогер (@titovamila), тестирование эффекта применения средств Eucerin Anti-Pigment, Pigment Control (4 нанесения в день, 2020 г. Охлопков В.А, Кукушкина С.В.). Фотофиксация 0 нед, 12 нед в видимом и УФ спектре. 3. По внутренней оценке Beiersdorf AG объема продаж косметических средств против пигментации, 2019 г.

Реклама

light, especially high-energy visible light with a wavelength of 400–500 nm (High Energy Visible Light, HEV rays, blue light), and long-wavelength UVA rays (370–400 nm) exacerbate the course of melasma. The importance of an integrated approach to treatment, including the elimination of trigger factors, pathogenetic therapy and mandatory photoprotection using modern broad-spectrum sunscreens, is emphasized. Special attention is paid to the need to inform patients about the chronic nature of melasma and the importance of prolonged therapy. The article considers a multi-level treatment regimen based on the use of topical drugs and peels as first-line therapy, with careful and balanced use of hardware methods at subsequent stages. The key principles of hyperpigmentation therapy are described, namely, inhibition of melanogenesis, reduction of melanosome transport and acceleration of melanin elimination processes. Given example of modern depigmenting topical treatment containing Thiamidol (Beiersdorf AG patent), which contribute to the improvement of mMASI (Modified Melasma Area and Severity Index) after 2 weeks of usage, and justified treatment with Thiamidol for mono- and combination therapy of melasma. The proposed three-stage treatment regimen, adapted to the severity of the disease, makes it possible to optimize therapeutic tactics taking into account the individual characteristics of the patient.

Keywords: thiamidol, melanogenesis, photoprotection, human tyrosinase, tyrosinase inhibitor, peels, tranexamic acid, visible light, HEV light

For citation: Bychkova NYu, Lemytskaya VE, Sokolovskaya JuA, Zhukova OV, Kasikhina EI. Review of modern melasma treatment methods. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):130–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-349>.

Conflict of interest: Ju.A. Sokolovskaya – employee of LLC Beiersdorf. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мелазма – многофакторное приобретенное доброкачественное пигментное заболевание, характеризующееся симметричным сетчатым гипермеланозом с неровным контуром, от светло-серого до темного коричневого цвета, длительным течением с частыми рецидивами и резистентностью к лечению [1].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность мелазмы в популяции не превышает 1%, а в группах с повышенным риском варьируется в пределах от 9 до 50% [2–4] и определяется генетическими, географическими особенностями и полученной дозой УФО. Имеются сообщения, что мелазмой в США страдают около 6 млн человек. Чаще она наблюдается у женщин с III–IV фототипом в возрасте около 30 лет. У мужчин мелазма встречается значительно реже, до 20% случаев от всех заболевших [5]. Данные о распространенности заболевания на территории Российской Федерации отсутствуют.

Рядом исследователей отмечается роль генетических факторов в развитии мелазмы [6–8]. По данным международного опроса, проведенного J.P. Ortonne et al. в 2009 г., 48% респондентов указали на наличие мелазмы среди родственников, из них 97% отметили ее у родственников первой линии [9]. Имеются данные об усилении регуляции генов, которые принимают участие в синтезе меланина (TYR, TYRP1, DCT и SILV), но на сегодняшний день нет информации о вариантах наследования данной патологии [8].

Описано влияние хронологического возраста на появление участков гиперпигментации: в ходе онтогенеза может повышаться активность тирозиназы, тирозиноподобного белка (TRP-1) и гена MITF, что приводит к образованию меланодермии и солнечного лентиги [10].

В настоящее время установлено влияние видимого света на пигментацию [11]. Видимый свет, особенно высокоэнергетический видимый свет с длиной волны 400–500 нм (High Energy Visibly Light, HEV-лучи, синий свет), и длинноволновые UVA-лучи (370–400 нм) усугубляют

течение мелазмы [12]. Исследование, проведенное в 2020 г. у пациентов с мелазмой, показало, что HEV-лучи индуцируют меланогенез как в зонах гиперпигментации, так и в окружающей коже, что позволяет предположить, что синий свет оказывает стимулирующее воздействие как на первичное возникновение, так и на прогрессирование мелазмы [13].

Появление очагов гипермеланоза во время беременности или приема гормональных препаратов, особенно комбинированных оральных контрацептивов, подтверждает роль нарушений гормональной регуляции в развитии мелазмы. По данным разных исследователей, мелазма, спровоцированная беременностью, диагностирована у 14,5–56% пациенток, а прием гормональных препаратов зарегистрирован у 11,3–46% женщин с мелазмой [14]. По имеющимся данным, эстрогены повышают активность белка, содержащего домен PDZ (PDZK1), что приводит к увеличению активности тирозиназы [15].

Мелазма также часто сочетается с резистентностью к инсулину, дисфункцией щитовидной железы, психоэмоциональными расстройствами (депрессией) [16]. По данным S. Deshpande, депрессия диагностируется у 76% пациентов с мелазмой, что является важной социальной значимой проблемой [17].

Лечение мелазмы начинается с устранения факторов риска и/или контроля над ними и обязательной фотопroteкции. Патогенетическая терапия включает ингибирование синтеза меланина, уменьшение переноса меланосом от меланоцитов к кератиноцитам и ускорение эпидермальной кинетики для удаления гранул меланина в составе меланоцитов [18].

Согласно рекомендациям FDA по фотопroteкции 2022 г., фотозащита включает в себя правила пребывания на солнце, использование защитной одежды и нанесение фотопroteкторов с SPF30 и выше [19]. Солнцезащитные средства широкого спектра действия являются обязательным условием терапии мелазмы, но они не предотвращают рецидивы [20].

Считается установленным, что синий свет (HEV) индуцирует меланогенез, оказывая стимулирующее влияние на возникновение и прогрессирование мелазмы [12]. Поэтому солнцезащитные средства широкого спектра необходимо использовать круглый год. Комбинации ингредиентов с тонирующими пигментами показали лучшие результаты в предотвращении рецидивов мелазмы по сравнению с использованием только УФ-фильтров широкого спектра защиты [21].

Однако в повседневной практике практически невозможно использовать солнцезащитные средства, эффективные против всего спектра видимого излучения и подходящие большинству людей, поэтому для пациентов с оттенком кожи, который не соответствует предлагаемым цветам тонированных солнцезащитных кремов, одной из альтернатив является использование солнцезащитного средства с высокой степенью защиты от UVB- и UVA-лучей без оттенка, а затем нанесение тонального крема, содержащего высокую концентрацию пигментов в форме оксида железа, для обеспечения защиты от HEV-лучей [13].

В соответствии с данными опроса, проведенного врачами в 2020 г. в рамках консенсуса по фотозащите, установлено, что 42,9% опрошенных врачей не обращают достаточного внимания на просвещение пациентов о важности фотопротекции и правилах ее применения [22].

Для профилактики рецидивов мелазмы рекомендовано выбирать средство не только с высоким фактором защиты от UVB-лучей – SPF30+, но и защитой от длинноволновых UVA- и HEV-лучей. При этом следует отдавать предпочтение сочетанию UVA- и UVB-фильтров широкого спектра действия с антиоксидантами и блокаторами видимого света, например с оксидом железа, который создает тонирующий оттенок и непроницаем для HEV-лучей.

Требования к солнцезащитным средствам при мелазме [13] и пример таких средств представлены в *табл. 1*.

Ввиду особенностей патогенеза, длительности течения и высокой частоты рецидивов, мелазма рассматривается как сложное для терапии заболевание. В начале лечения

пациент должен быть информирован, что возможны рецидивы и требуется мультимодальное, нередко длительное лечение. Местное лечение и пилинги большинством авторов предлагаются в качестве терапии первой линии, нерациональное применение аппаратных методов может усугубить ситуацию и требует глубокого знания технологии и возможностей конкретного оборудования¹ [1, 12]. Для оптимизации терапии мелазмы в 2023 г. группа специалистов предложила использовать схему назначения лечения по трем линиям терапии в зависимости от тяжести заболевания [1].

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

В качестве терапии первой линии широко применяются топические средства, включая гидрохинон, ретиноиды, кислоты и экстракты растений. Механизм действия большинства этих препаратов заключается в ингибировании тирозиназы и ускорении процессов десквамации, способствующей отшелушиванию пигментированных клеток.

В *табл. 2* представлен обзор основных топических средств, применяемых для лечения гиперпигментации, с описанием их механизмов действия и наиболее частых побочных эффектов. Несмотря на их высокую эффективность для лечения мелазмы, местные препараты могут вызывать ряд побочных эффектов, наиболее распространенными из которых являются раздражение, зуд и шелушение кожи. Поэтому поиск современных эффективных и безопасных средств представляется весьма актуальным.

Одним из наиболее перспективных топических средств из группы ингибиторов тирозиназы с минимальными побочными эффектами является тиамидол (Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol, патент Beiersdorf AG). В сравнительном исследовании после 12 нед. лечения индекс mMASI снизился на $-2,84 \pm 2,25$ на стороне лица, где использовали 0,2% тиамидол (vs $-1,52 \pm 2,15$ на стороне,

¹ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Хлоазма: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/19f/19fa3931b1468e5d31545d3f78c4ab7e.docx?ysclid=m03y6trdve928680611/>

● **Таблица 1.** Требования к солнцезащитным средствам при мелазме

● **Table 1.** Sunscreen requirements for melasma

Требования к солнцезащитным средствам при мелазме		Eucerin Anti-Pigment дневной крем SPF30	Eucerin Pigment Control флюид SPF50+
Защита от солнца	UVB + UVA (включая длинноволновые UVA)	Расширенная спектральная защита – 5 фильтров UVB/UVA	
	≥SPF 30	SPF30	SPF50+
Текстура	Легкая, нежирная, без белых следов на коже	Легкий крем	Кремовый флюид
Активные ингредиенты	Антиоксиданты	Ликохалкон А, витамин Е	Глицирретиновая кислота, ликохалкон А
	Противовоспалительные компоненты	Ликохалкон А	Ликохалкон А
	Депигментирующие агенты	Тиамидол 0,2%	Тиамидол 0,2%
Тонированные средства	Камуфлирующий тон может улучшить внешний вид и качество жизни	Не содержат пигмента, бесцветные, подходят как база для макияжа и последующего нанесения камуфляжа	
	Оксид железа (пигмент в тонированных средствах) защищает от HEV и длинноволновых UVA-лучей		

● **Таблица 2.** Топические средства для лечения гиперпигментации

● **Table 2.** Topical treatments for hyperpigmentation

Топическое средство	Механизм действия	Побочные эффекты
Гидрохинон	Ингибирование тирозиназы; меланоцитостатическое действие	Дерматит Экзогенный ochronosis Коллоидные милиумы Каплевидный гипомеланоз [23–25]
Мехинол (4-гидроксиквиназол)	Ингибирование тирозиназы	Нет данных, т. к. использование в моноварианте не описано [26, 27]
Ретиноиды	Ингибирование тирозиназы Ускорение десквамации Снижение переноса меланосом в поверхностные слои	Дерматит Поствоспалительная гиперпигментация [28, 29]
Азелаиновая кислота	Ингибирование тирозиназы и митохондриальной оксидоредуктазы	Дерматит [30]
Ниацинамид	Блокирование переноса меланосом к кератиноцитам	Дерматит Эритема [31]
Аскорбиновая кислота	Снижение синтеза и ингибирование тирозиназы	Дерматит [32]
Альфа-токоферол	Ингибирование тирозиназы. Снижение перекисного окисления липидов мембраны меланоцитов	Дерматит [33]
Ликвиртин	Диспергирование меланина	Не описаны [30]
Флутамид	Действие на альфа-меланоцитстимулирующий гормон и циклический аденозинмонофосфат	Кожные аллергические реакции [34]
Тиамидол	Селективное ингибирование тирозиназы человека	Не описаны

где наносили 2% гидрохинон). При самооценке 96% испытуемых сообщили об улучшении пигментации на стороне применения тиамидола, в то время как улучшения на стороне использования 2% гидрохинона отметили только 57%. При этом у 10% пациентов, получавших гидрохинон, через 12 нед. наблюдалось ухудшение показателей mMASI. Анализ клинических фотографий показал статистически значимое улучшение калориметрических показателей на стороне использования тиамидола уже на 2-й нед. терапии. При лечении тиамидолом побочных эффектов не наблюдалось [35].

В другом исследовании тиамидол 0,2% продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с гидрохиноном 4% со средним снижением mMASI -43% (vs -33% в группе гидрохинона) [36]. Изучая безопасность применения гидрохинона, T. Mann et al. использовали

гидрохинон и тиамидол на культурах меланоцитов, чтобы оценить обратимость ингибирования тирозиназы и способность восстанавливать синтез меланина после прекращения 2-недельной инкубации с 1 мкмоль/л препаратов. Меланоциты, которые были ингибированы тиамидолом, возобновили выработку меланина, достигнув исходного уровня в течение 1 нед. Напротив, клетки, обработанные гидрохиноном, не восстановили свою способность вырабатывать меланин в полном объеме даже по истечении 2 нед., что свидетельствует о меланотоксическом действии гидрохинона [37]. При этом гидрохинон был неэффективен в селективном ингибировании именно тирозиназы человека, ингибируя ее лишь незначительно и достигая IC50 (50% ингибирования фермента) в дозе около 4 000 мкмоль/л (vs тиамидол 1,1 мкмоль/л) [37]. Хотя гидрохинон рассматривался как ингибитор тирозиназы с начала 1990-х гг., на человеческой тирозиназе гидрохинон работает недостаточно эффективно, а депигментирующий эффект, возможно, обусловлен необратимым цитотоксическим действием.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

Ко второй линии терапии относится применение химических пилингов или комбинированных топических препаратов, включающих гидрохинон, ретинол и гормональные средства, в виде двойной или тройной комбинации. Присутствие третиноина в комбинации предотвращает окисление гидрохинона, что уменьшает выраженность побочных эффектов и ускоряет десквамацию кератиноцитов. Одним из первых вариантов комбинации была формула Климана, состоящая из 5% гидрохинона, 0,1% третиноина и 0,1% дексаметазона. В настоящее время были предложены другие варианты двойной и тройной терапии с целью повышения безопасности применения. Это модифицированная формула Климана, включающая 4% гидрохинона, 0,05% третиноина и 1% гидрокортизона ацетата, и формула Патта, содержащая 2% гидрохинона и 0,05–0,1% третиноина.

Согласно данным проведенных исследований, комбинированная терапия показала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией гидрохиноном. Несмотря на то что в исследуемых группах отмечались побочные эффекты в виде эритемы, степень их выраженности была значительно ниже. После окончания лечения ни у одного пациента не было отмечено атрофии, которая могла бы быть вызвана применением кортикостероидов в составе тройной терапии [38, 39].

C. Bertold et al. в 2023 г. провели двойное слепое сравнительное исследование эффективности формулы Климана с формулой, в которой 5% гидрохинон был заменен 0,1% тиамидолом [40]. Новая формула с тиамидолом, применяемая один раз в день в сочетании с ежедневными солнцезащитными средствами, продемонстрировала высокую эффективность в лечении мелазмы и снизила mMASI на -63% на 12-й нед. по сравнению с -39% в группе классической формулы Климана. Индекс MelasQoL (влияние мелазмы на качество жизни) в группе, получавшей новую формулу, через 12 нед. снизился более эффективно на -12,57

(vs -6,66 в группе классической формулы). Таким образом, новая формула, содержащая тиамидол, по меньшей мере не менее эффективна, чем самое мощное трио Клигмана.

Для комбинированного лечения мелазмы используются химические пилинги – различные по составу, концентрации и глубине воздействия. Они могут быть моно- или поликомпонентными, оказывать кератолитический эффект или приводить к денатурации белка.

К кератолитикам относятся альфа-кислоты (гликолевая, яблочная, лимонная, молочная), бета-кислоты (салициловая), пировиноградная, ретиноевая кислоты, раствор Джесснера (14% резорцин, 14% молочная кислота, 14% салициловая кислота) и др. В основе механизма действия лежит лизис десмосом эпидермальных клеток, что приводит к десквамации корнеоцитов, содержащих гранулы меланина, и осветлению участков пигментации. Эти пилинги не действуют непосредственно на меланоциты, а только уменьшают количество меланина в роговом слое кожи [41].

К белковым денатурам относятся трихлоруксусная кислота (ТСА), фенол и кротоновое масло. В качестве химического пилинга в России фенол не используется из-за возможности системного действия на организм, вероятности развития аритмии, почечной недостаточности, гепатотоксичности. В основе действия данных пилингов лежит кератолиз, коагуляция и денатурация белков эпидермиса и дермы за счет воздействия на дисульфидные связи. Белковые денатуранты могут проникать до базального слоя и оказывать действие на меланоциты, устраняя пигментацию [42].

Также к белковым денатурам относится новый вид препаратов – «солевые пилинги». В их составе комбинируются соли трехлоруксусной кислоты, перекиси водорода и дополнительные активные ингредиенты (койевая, пировиноградная и миндальная кислоты, производные ретинола, факторы роста, антиоксиданты и другие компоненты). Трихлорацетат аммония распадается с высвобождением мочевины и пероксида, который быстро разлагается до воды и кислорода, и ТСА, которая денатурирует эпителиоциты, меланоциты и белковые коллагеновые структуры, делая их доступными для разрушения металлопротеиназами и стимулируя последующий синтез, а кислород интенсифицирует клеточное дыхание и синтетическую активность фибробластов. Перекись водорода является активатором аммониевой соли трихлоруксусной кислоты, а дополнительные ингредиенты оказывают более выраженное воздействие на меланоциты [43].

В сравнительном исследовании применения пилингов у пациентов с резистентной мелазмой установлено, что 10–15% ТСА давал лучшие результаты, чем 55–75% гликолевый пилинг. При этом частота рецидивов была ниже в группе с применением гликолевого пилинга: 5,9% против 25% в группе с ТСА [44].

Результаты другого исследования продемонстрировали, что 30% гликолевый и 15% трихлоруксусный пилинги клинически более результативны, чем пилинг с 92% молочной кислотой. Побочные эффекты наблюдались в группе с ТСА-пилингом [45].

А. Modì провел сравнительную оценку эффективности пилингов Джесснера и 35% гликолевого в качестве

адъювантной терапии к модифицированной формуле Клигмана (2% гидрохинон, 0,025% третиноин и 0,01% фтороцинолон), получив сопоставимый профиль безопасности и эффективности обоих препаратов [46].

Ретиноевая кислота вызывает диспергирование меланина в эпидермисе. По данным литературы, 1% третиноиновый пилинг дает лучшие результаты в лечении мелазмы в течение 12 нед. в отличие от ежедневного топического применения 0,1% третиноинового крема, где требуется около 24 нед. для получения сопоставимых результатов. В сравнении с 70% гликолевым пилингом с 1% третиноином обладает меньшим раздражающим действием. По эффективности между этими пилингами разницы не выявлено [47].

Необходимо учитывать, что действие химических пилингов может спровоцировать поствоспалительную гиперпигментацию, особенно у пациентов с темными фототипами кожи [45, 48].

Многие авторы применяют в своей практике различные мезотерапевтические методы, в частности интрадермальное введение транексамовой кислоты в мультимодальных протоколах лечения мелазмы.

Транексамовая кислота (ТХА) – это антифибринолитическое средство, одобренное FDA для лечения меноррагий и стоматологических процедур у пациентов с гемофилией. В 1979 г. было впервые отмечено уменьшение выраженности пигментации у пациентов, принимавших транексамовую кислоту. Метаанализ 16 исследований подтвердил эффективность ТХА в лечении мелазмы, продемонстрировав статистически значимое снижение выраженности пигментации после мезотерапии с ТХА в концентрации 4 мг/мл. Механизм действия ТХА связан с блокированием связывания плазминогена с кератиноцитами, что приводит к снижению высвобождения арахидоновой кислоты и, как следствие, продукции простагландинов – стимуляторов тирозиназы. Кроме того, предполагается, что ТХА ингибирует высвобождение VEGF, фактора роста эндотелия сосудов, снижая эритему и выраженность сосудистого рисунка [49]. В другом рандомизированном исследовании авторами не было получено убедительных результатов между введением транексамовой и аскорбиновой кислот при помощи мезороллера [50, 51]. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие преимущества того или иного способа применения транексамовой кислоты, их кратности, интервалов между введениями и длительности курсов. Описываемая клиническая гетерогенность клинических результатов предполагает необходимость более обоснованных протоколов лечения.

По данным исследования М. Mumtaz, выявлено, что богатая тромбоцитами плазма (PRP) имеет превосходство по сравнению с ТХА в отношении улучшения состояния кожи. Эффективность PRP объясняется многофакторным механизмом действия, обусловленным наличием в ней факторов роста, таких как TGF-β, ингибирующих экспрессию тирозиназы [52].

Витамин С. Несмотря на широкое применение витамина С в мезотерапии, его эффективность в лечении мелазмы требует дальнейшего изучения. Предполагается, что депигментирующее действие витамина С связано

с хелатированием ионов меди, необходимых для функционирования ферментов меланогенеза [53].

Глутатион применялся в исследовании в комбинированном протоколе мезотерапии с ТХА и витамином С на одной стороне лица в сравнении с комбинацией «ТХА + витамин С» на другой половине. По результатам исследования комбинация с глутатионом показала более высокую эффективность. Депигментирующий эффект глутатиона может быть связан с прямым ингибированием тирозиназы, антиоксидантным действием и регуляцией активности факторов, стимулирующих меланогенез [54].

Биологические агенты. Инъекции или микронидлинг с применением биологических агентов, таких как факторы роста, полинуклеотиды, экзосомы и др., рассматриваются как перспективное направление в лечении мелазмы. Терапевтический эффект обусловлен стимуляцией регенерации кожи и подавлением меланогенеза [55].

Одним из направлений терапии нарушений пигментации кожи является применение гидролизата плаценты человека (ГПЧ), который содержит ростовые факторы, меланоцитрегулирующие пептиды и другие биологически активные компоненты [56–58]. Высокая эффективность препаратов плаценты в лечении мелазмы обусловлена способностью воздействовать на меланогенез путем влияния на экспрессию тирозиназы и тирозиназасвязанных белков 1 и 2 (TRP1 и TRP2). В 1982 г. препарат экстракта человеческой плаценты впервые успешно был использован для лечения мелазмы у 47 женщин [59, 60].

ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

При недостаточном эффекте от предыдущих линий терапии рекомендуется применение препаратов третьей линии, которая включает системное использование транексамовой кислоты и аппаратные методы.

Транексамовая кислота применяется в виде перорального препарата для антифибринолитической терапии, чаще всего в гинекологической и хирургической практике. Она действует как ингибитор фибринолиза и оказывает противовоспалительное действие [61]. Механизм действия транексамовой кислоты при мелазме заключается в ингибировании активности плазмина в кератиноцитах, вызванной УФ-излучением [62].

Доза транексамовой кислоты с целью лечения мелазмы при пероральном приеме варьируется от 500 до 1500 мг в день [63]. Средняя продолжительность приема составляет 2–6 мес.

Обзор 9 исследований, проведенный М. Perper, позволяет сделать вывод об эффективности перорального применения 250 мг транексамовой кислоты 2–3 раза в день в лечении мелазмы [64]. В данном обзоре среди редких побочных эффектов пациенты отмечали легкий желудочно-кишечный дискомфорт, эритему, гипоменоорею, учащенное сердцебиение, крапивницу, незначительное повышение уровня АЛТ, алопецию, сонливость и снижение либидо.

На данный момент имеется недостаточно статистических данных о системном применении транексамовой кислоты при мелазме, а также отсутствует анализ осложнений

при ее применении. В других областях медицины были зарегистрированы случаи тромбозов и судорог при применении транексамовой кислоты в дозах, меньших или сравнимых с рекомендованными для лечения мелазмы [61].

Аппаратные методы

В последние годы накоплен и систематизирован опыт лечения мелазмы с помощью лазерных и световых технологий. Теория лазерной терапии для лечения кожных заболеваний впервые была исследована в 1983 г. Андерсоном и Пэрришем. Было отмечено, что очаги гиперпигментации обладают определенными тепловыми и поглощающими свойствами, что позволяет избирательно воздействовать на них. Аппаратные методы могут привести к развитию воспаления и стимуляции меланогенеза за счет нежелательных фототермических эффектов, особенно у пациентов с более темным типом кожи [65].

В литературе встречаются сравнительные исследования разных аппаратных методов лечения меланодермии. Интенсивный импульсный свет (IPL) генерируется дуговой лампой, испускающей широкополосное некогерентное излучение в диапазоне от 515 до 1200 нм. Применение сменных фильтров позволяет ограничить спектр излучения, воздействуя преимущественно на целевые хромофоры, такие как меланин и гемоглобин. Миллисекундная длительность импульса способствует эффективному распределению тепла в тканях, минимизируя риск развития побочных эффектов, таких как поствоспалительная гиперпигментация, часто возникающая при перегреве [18, 66].

По результатам метаанализа, проведенного J. Yi, установлено, что комбинированное лечение мелазмы с применением интенсивного импульсного света (IPL) демонстрирует эффективность в снижении MASI и повышении удовлетворенности пациентов [67].

Несмотря на то что IPL-терапия может быть эффективной для пациентов с мелаzmой, резистентной к местному лечению, для предотвращения рецидивов рекомендуется комбинировать ее с наружными депигментирующими и солнцезащитными средствами в течение 6–12 мес. после процедуры. Пациенты с фототипами кожи I–III и эпидермальной мелаzmой считаются наиболее подходящими кандидатами для IPL-терапии [68].

Лазеры с модуляцией добротности, генерирующие высокоинтенсивные импульсы ультракороткой длительности с частотой, значительно превышающей таковую у IPL, широко применяются для лечения мелазмы. Действие этих лазеров направлено на меланин, и они доступны на различных длинах волн, включая рубиновый (694 нм), александритовый (755 нм) и неодимовый YAG (Nd:YAG; 532 нм или 1064 нм) [68].

На сегодня не описан механизм действия Nd:YAG при меланодермии, т. к. исследования с гистопатологией и молекулярным изучением мелазмы малочисленны [69]. В Азии Nd:YAG считается «золотым стандартом» лечения. Рекомендованный курс терапии составляет обычно 10 сеансов в 7–14 дней на длине волны 1064 нм с низкой плотностью энергии (1–3 Дж/см²) коллимированным лучом с большим размером пятна. Такой подход был рекомендован после проведения эксперимента J.E. Kim на модели рыбы Данио,

у которой меланофоры расположены снаружи. В ходе исследования выявлено, что при использовании низкой плотности энергии происходит избирательный фототермолит меланосом, при этом не повреждаются меланоциты, а при более высоких параметрах наблюдается апоптоз меланоцитов. Эти экспериментальные данные совпадают с результатами гистологического исследования кожи человека, которые показали снижение экспрессии меланогенных белков (TRP-1, TRP-2, NGF, α-MSH и тирозиназы), а также меланина в пораженной коже после Nd:YAG-лечения с модуляцией добротности, тогда как количество меланоцитов не изменилось после лечения, что подтверждает теорию субклеточного селективного фототермолита [70].

Пикосекундные лазеры представляют собой новое поколение лазерных систем, генерирующих ультракороткие импульсы длительностью в пикосекундном диапазоне. В отличие от фототермического воздействия традиционных лазеров пикосекундные лазеры вызывают фотоакустическую фрагментацию меланина, что обеспечивает более эффективное удаление пигмента с минимальным риском термического повреждения окружающих тканей. Эти лазерные системы (длина волны 532, 755 и 1064 нм) рассматриваются как перспективный метод лечения мелазмы. Несмотря на ограниченное количество исследований в этой области, ряд авторов включают пикосекундные лазеры в список рекомендованных методов лечения для пациентов с мелазмой [71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованиями последних лет установлено, что мелазме следует рассматривать как один из фенотипов фотостарения. Важно отметить, что воспаление, солнечный эластоз и неоваскуляризация играют значительную роль в патогенезе мелазмы. Лечение мелазмы требует комплексного подхода, который начинается с выявления и устранения триггерных факторов, а также обеспечения адекватной фотопroteкции. Ключевыми принципами терапии гиперпигментации являются: ингибирование меланогенеза, снижение транспорта меланосом и ускорение процессов элиминации меланина, дополненное дермальной таргетной аппаратной терапией [73]. Применение современных депигментирующих наружных средств, содержащих тиамидол (Beiersdorf AG), способствует улучшению состояния кожи уже через 2 нед. применения и может быть рекомендовано для моно- и комбинированной терапии мелазмы.

Установление доверительных отношений с пациентом и детальное обсуждение всех аспектов лечения – ключевые факторы достижения высокой приверженности и соблюдения назначенного режима. Данный акцент особенно важен при формировании траектории длительного комплексного подхода к коррекции этой патологии.



Поступила / Received 17.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2024

Принята в печать / Accepted 20.06.2024

Список литературы / References

- Desai S, Chan L, Handog E, Djojoseputro L, Lim J, Ling R et al. Optimizing Melasma Management With Topical Tranexamic Acid: An Expert Consensus. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(4):386–392. <https://doi.org/10.36849/JDD.7104>.
- Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):285–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02470.x>.
- Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):601–607. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00075-5).
- Rathore SP, Gupta S, Gupta V. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):402. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.79741>.
- Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, Kassir M, Konnikov N, Gold MH et al. Medical therapies for melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3707–3728. <https://doi.org/10.1111/jocd.15242>.
- Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648–660. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12404>.
- Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, Werneck RI, Mira MT, Miot LDB et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(10):827–831. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1861-5>.
- Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1692–1700. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.109>.
- Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254–1262. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x>.
- Hirobe T, Ishikawa A. L-tyrosine induces melanocyte differentiation in novel pink-eyed dilution castaneus mouse mutant showing age-related pigmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;80(3):203–211. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.10.002>.
- Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092–2097. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.95>.
- Alcantara GP, Esposito ACC, Olivatti TOF, Yoshida MM, Miot HA. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):684–690. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.015>.
- Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(6):515–521. <https://doi.org/10.1111/phpp.12783>.
- Tamega Ade A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(2):222–228. <https://doi.org/10.1111/ics.12186>.
- Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2622–2631. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.175>.
- Handog EB (ed.). *Melasma and vitiligo in brown skin*. Springer India; 2017. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-81-322-3664-1>.
- Deshpande SS, Khatu SS, Pardeshi GS, Gokhale NR. Cross-sectional study of psychiatric morbidity in patients with melasma. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(3):324–328. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_115_16.
- Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.004>.
- Rigel DS, Taylor SC, Lim HW, Alexis AF, Armstrong AW, Chiesa Fuxench ZC et al. Photoprotection for skin of all color: Consensus and clinical guidance from an expert panel. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3 Suppl):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.019>.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.046>.
- Philipp-Dormston WG. Melasma: A Step-by-Step Approach Towards a Multimodal Combination Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:1203–1216. <https://doi.org/10.2147/CCID.S372456>.
- Song H, Beckles A, Salian P, Porter ML. Sunscreen recommendations for patients with skin of color in the popular press and in the dermatology clinic. *Int J Womens Dermatol*. 2020;7(2):165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.10.008>.
- Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(2):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.04.001>.

24. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):854–872. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.02.020>.
25. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):781–787. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01670.x>.
26. Fleischer AB Jr, Schwartzel EH, Colby SI, Altman DJ. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):459–467. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90219-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90219-6).
27. Draelos ZD. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (mequinol) and 0.01% tretinoin effectively improves the appearance of solar lentigines in ethnic groups. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(3):239–244. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00260.x>.
28. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):369–373. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.044>.
29. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):166–173. <https://doi.org/10.1111/jdv.15794>.
30. Murphy MJ, Dow AA. Natural Cosmeceutical Ingredients for the Management of Hyperpigmentation in Hispanic and Latino Women. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):52–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840659>.
31. Navarrete-Solis J, Castaneda-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:379173. <https://doi.org/10.1155/2011/379173>.
32. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19–28. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35642229>.
33. Hayakawa R, Ueda H, Nozaki T, Izawa Y, Yokotake J, Yazaki K et al. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis. A double blind controlled clinical trial. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1981;3(1):31–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7027767>.
34. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: What lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(1):8–17. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJVDL_633_18.
35. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691–1698. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.013>.
36. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito AC, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1881–1887. <https://doi.org/10.1111/jdv.17344>.
37. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601–1608. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.019>.
38. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, Paik JH, Kim HY. Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci*. 2002;17(4):518–523. <https://doi.org/10.3346/jkms.2002.17.4.518>.
39. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW, Pandya AG. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):962–967. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.067>.
40. Bertold C, Fontas E, Singh T, Gastaut N, Ruitort S, Wehrle Pugliese S, Passeron T. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: A 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(12):2601–2607. <https://doi.org/10.1111/jdv.19455>.
41. Conforti C, Zalaudek I, Vezzoni R, Retrosi C, Fai A, Fadda S et al. Chemical peeling for acne and melasma: current knowledge and innovations. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(3):280–285. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06425-3>.
42. Samargandy S, Raggio BS. Chemical Peels for Skin Resurfacing. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613532/>.
43. Alajmi A, Niaz G, Chen C, Lee K. A 15% Trichloroacetic Acid + 3% Glycolic Acid Chemical Peel Series Improves Appearance of Hand Lentigines: An Evaluator-Blinded, Split-Hand Prospective Trial. *Dermatol Surg*. 2024;50(5):467–470. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000004114>.
44. Sharad J. Glycolic acid peel therapy – a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:281–288. <https://doi.org/10.2147/CCID.S34029>.
45. Sahu P, Dayal S. Most worthwhile superficial chemical peel for melasma of skin of color: Authors' experience of glycolic, trichloroacetic acid, and lactic peel. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14693. <https://doi.org/10.1111/dth.14693>.
46. Modi A, Parmar S, Marfatia Y. Comparative Efficacy Of 35% Glycolic Acid Peel vs. Jessner Peel as an Adjuvant to Topical Triple Combination (2% Hydroquinone, 0.025% Tretinoin, 0.01% Fluocinolone Acetonide) Therapy in Melasma Females Cases. *J Cosmet Sci*. 2021;72(4):418–431. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262482>.
47. Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E. Tretinoin peel: a critical view. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):363–366. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201755325>.
48. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149–154. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31035>.
49. Pazyar N, Raeispour M, Yaghoobi R, Seyedtabib M. Evaluation of the effectiveness of microneedling with tranexamic acid in comparison with microneedling with vitamin C in the treatment of melasma: A prospective and single-blind clinical trial. *Health Sci Rep*. 2023;6(10):e1636. <https://doi.org/10.1002/hsr.21636>.
50. Feng X, Su H, Xie J. The efficacy and safety of microneedling with topical tranexamic acid for melasma treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):33–43. <https://doi.org/10.1111/jocd.15965>.
51. Calacattawi R, Alshahrani M, Aleid M, Aleid F, Basamih K, Alsugair G et al. Tranexamic acid as a therapeutic option for melasma management: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2361106. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2361106>.
52. Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Rafique S. Comparing the Efficacy of Platelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4 mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(5):502–505. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.05.502>.
53. 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;19(5):294–299. <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1314501>.
54. Iraj F, Nasimi M, Asilian A, Faghihi G, Mozafarpour S, Hafezi H. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1416–1421. <https://doi.org/10.1111/jocd.12874>.
55. Duncan DI. Microneedling with Biologicals: Advantages and Limitations. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(4):447–454. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.06.006>.
56. Chang PY, Chin LC, Kimura K, Nakahata Y. Human placental extract activates a wide array of gene expressions related to skin functions. *Sci Rep*. 2022;12(1):11031. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15270-y>.
57. Nagae M, Nishio T, Ohnuki K, Shimizu K. Effects of oral administration of equine placental extract supplement on the facial skin of healthy adult women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Health Sci Rep*. 2022;5(2):e522. <https://doi.org/10.1002/hsr.2522>.
58. Sarkar C, Singh SK, Mandal SK, Saha B, Bera R, Ratha J et al. Human placental protein/peptides stimulate melanin synthesis by enhancing tyrosinase gene expression. *Mol Cell Biochem*. 2006;285(1-2):133–142. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9069-3>.
59. Maeda K. Timeline of the Development of Skin-Lightening Active Ingredients in Japan. *Molecules*. 2022;27(15):4774. <https://doi.org/10.3390/molecules27154774>.
60. Shimokawa Y, Kamisasanuki S, Tashiro M. Treatment of facial dysmelanosis with cosmetics containing Placen A. *Nishinihon J Dermatol*. 1982;44:1027–1029.
61. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, Ndez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(6):795–812. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022>.
62. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(1):57–66. <https://doi.org/10.1111/jocd.12026>.
63. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):776–781. <https://doi.org/10.2340/00015555-2668>.
64. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):373–381. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0263-3>.
65. Lee YS, Lee YJ, Lee JM, Han TY, Lee JH, Choi JE. The Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment for Melasma: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):936. <https://doi.org/10.3390/medicina58070936>.

66. Li JY, Geddes ER, Robinson DM, Friedman PM. A review of melasma treatment focusing on laser and light devices. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(4):223–232. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.060>.
67. Yi J, Hong T, Zeng H, Li P, Wang S et al. A Meta-analysis-Based Assessment of Intense Pulsed Light for Treatment of Melasma. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(3):947–952. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01637-x>.
68. Li YH, Chen JZ, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):693–701. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34130.x>.
69. Mun JY, Jeong SY, Kim JH, Han SS, Kim IH. A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *J Electron Microscop.* 2011;60(1):11–18. <https://doi.org/10.1093/jmicro/dfq068>.
70. Kim JE, Chang SE, Yeo UC, Haw S, Kim IH. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(2):167–171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04473.x>.
71. Sarkar R, Aurangabadkar S, Salim T, Das A, Shah S, Majid I et al. Lasers in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol.* 2017;62(6):585–590. https://doi.org/10.4103/ijid.488_17.
72. Choi YJ, Nam JH, Kim JY, Min JH, Park KY, Ko EJ et al. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1064 and 595 nm on patients with melasma: A prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream-controlled clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2017;49(10):899–907. <https://doi.org/10.1002/lsm.22735>.
73. Han HJ, Kim JC, Park YJ, Kang HY. Targeting the dermis for melasma maintenance treatment. *Sci Rep.* 2024;14(1):949. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-51133-w>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Бычкова

Написание текста – Н.Ю. Бычкова, В.Е. Лемьтская, Ю.А. Соколовская

Сбор и обработка материала – Н.Ю. Бычкова, В.Е. Лемьтская, Ю.А. Соколовская

Редактирование – О.В. Жукова, Е.И. Касихина

Contribution of authors:

The concept of the article – Natalya Yu. Bychkova

Writing the text – Natalya Yu. Bychkova, Valentina E. Lemytskaya, Julia A. Sokolovskaya

Collection and processing of the material – Natalya Yu. Bychkova, Valentina E. Lemytskaya, Julia A. Sokolovskaya

Editing – Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina

Информация об авторах:

Бычкова Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической и лабораторной диагностики, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; член профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии МЗ РФ; главный внештатный специалист по косметологии МЗ Удмуртской Республики; президент ассоциации «Секция эстетической медицины»; председатель экспертного совета по лечению осложнений в косметологии; udmsam@mail.ru

Лемьтская Валентина Евгеньевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, клиника «ЦИДК Остоженка»; 119034, Россия, Москва, ул. Остоженка, д. 25; lemytskaya@bk.ru

Соколовская Юлия Андреевна, руководитель направления медицинского продвижения отдела дерматокосметики, «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Information about the authors:

Natalya Yu. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a Course in Clinical and Laboratory Diagnostics, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency; 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098, Russia; Member of the Profile Commission on Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Cosmetologist of the Ministry of Health of the Udmurt Republic; President of the Association "Section of Aesthetic Medicine"; Chairman of the Expert Council on the Treatment of Complications in Cosmetology; udmsam@mail.ru

Valentina E. Lemytskaya, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklouho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Cosmetologist, CIDK Ostozhenka; 25, Ostozhenka St., Moscow, 119034, Russia; lemytskaya@bk.ru

Julia A. Sokolovskaya, Head of Medical Department Eucerin Russia, Beiersdorf; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru