

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.5-001.15:616.5-003.829.5

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАЗМЫ (ХЛОАЗМЫ)**

**Балтабаев М.К., Курбанова Д.Ч.**

*Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек,*

*e-mail: ibraimova\_70@mail.ru*

Лечение мелазмы (хлоазмы) остается одной из сложных задач в связи с тем, что отсутствует универсальная эффективная схема лечения. Пациентам в косметологической клинике «Diva effect» для снижения синтеза меланина были назначены препараты на основе азелаиновой кислоты и солнцезащитный крем SPF50 до получения химического пилинга и лазерных процедур. Химический пилинг пациенты получали с целью отшелушивания рогового слоя кожи. Пациентки получали внутривенно капельно глутатин 600 мг на 200 мл физраствора 2 раза в неделю № 10, принимали урсосан 250 мг по 1 капсуле после обеда и на ночь. Пациентам на участки гиперпигментации кожи тонким слоем наносили 15%-ный гель азелаиновой кислоты местно в течение 4 месяцев, 2 раза в сутки. В период лечения пациенты получили салициловый, азелаиновый и ретиновый химические пилинги 3 раза с частотой 1 раз в 2 недели. Кроме этого, пациенты получили трехкратно лазерное лечение (неодимовый, диодный, эрбиевый лазеры) – 1 раз каждые 3 недели. Курс лечения пациентов с мелазмой составлял в целом 4,5 месяца. В результате лечения пациентами показана положительная динамика в субъективной оценке полученного лечения, оценке эффективности клинической картины, а также показателей качества жизни. Определена высокая терапевтическая эффективность лечения мелазмы. При анализе терапевтической эффективности при каждом типе мелазмы выявлены в основном достоверные различия показателей до и после лечения. Проведенное исследование послужило основой для нового алгоритма инструментальной диагностики биофизических показателей кожи, отличающейся высокой экономичностью и сокращением срока лечения. Разработанная комбинированная схема лечения больных с мелазмой (хлоазмой) способствует уменьшению гиперпигментации в очаге поражения в более короткие сроки, является эффективной и безопасной независимо от этиологии и клинического типа заболевания.

**Ключевые слова:** гиперпигментация, мелазма, хлоазма, лечение, урсосан

**OPTIMIZATION OF METHODS OF TREATMENT OF MELASMA (CHLOASMA)**

**Baltabaev M.K., Kurbanova D.Ch.**

*Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek,*

*e-mail: ibraimova\_70@mail.ru*

The treatment of melasma (chloroasma) remains one of the difficult tasks, due to the fact that there is no universal effective treatment regimen. Azelaic acid preparations and SPF50 sunscreen were prescribed to patients at the Diva effect cosmetology clinic to reduce melanin synthesis before receiving chemical peeling and laser procedures. Patients received chemical peels in order to exfoliate the stratum corneum. The patients received intravenous drops of glutathione 600 mg per 200 mL of the twice-weekly solution No. 10, took ursosan 250 mg one capsule after lunch and overnight. Patients on the areas of hyperpigmentation of the skin with a thin layer were applied 15% azelaic acid gel topically for 4 months, 2 times a day. During the treatment period, patients received salicylic, azelaic and retin chemical peels three times with a frequency of once every two weeks. In addition, patients received three times laser treatment (neodymium, diode, erbium), once every three weeks. The treatment course for patients with melasma was 4.5 months in total. As a result of treatment, patients showed positive dynamics in subjective assessment of the received treatment, assessment of the effectiveness of the clinical picture, as well as indicators of quality of life. High therapeutic effectiveness of melasma treatment has been determined. The analysis of therapeutic efficacy at each type of melasma revealed mainly significant differences in the parameters before and after treatment. The study served as the basis for a new algorithm for instrumental diagnostics of biophysical indicators of the skin, characterized by high efficiency and a reduction in the duration of treatment. The developed combined treatment regimen for patients with melasma (chloroasma) helps to reduce hyperpigmentation in the lesion in a shorter time, is effective and safe regardless of the etiology and clinical type of the disease.

**Keywords:** hyperpigmentation, melasma, chloroasma, treatment, ursosan

Проведение терапии мелазмы (хлоазмы) остается достаточно сложной задачей в связи с тем, что отсутствует универсальная эффективная схема лечения. По данным литературных источников, эффективность применяемых методов лечения различна. Существует несколько наиболее эффективных методов лечения, но при этом отмечается необходимость в дополнительных научных исследованиях с целью изучения механизмов патогенеза, а также терапии ме-

лазмы [1]. Основная цель лечения мелазмы заключается в замедлении распространения и роста клеток меланоцитов, угнетения образования меланосом. Монотерапия в лечении пигментного заболевания со сложным патогенезом в большинстве случаев приводит к неудовлетворительным результатам с высокой частотой рецидивов [2].

При использовании триады препаратов отмечается высокая эффективность терапии: солнцезащитные кремы блоки-

руют ультрафиолетовое излучение; кремы с гидрохиноном, ретиноидами, азелаиновой кислотой производят отбеливающий эффект; для лечения необходимо длительное время. Также применяются современные подходы на основе использования химического пилинга и лазерного лечения [3].

Группой исследователей Индии по гиперпигментациям предложен алгоритм лечения данного заболевания. В качестве средств лечения первой линии используются различные средства местного применения и солнцезащитные кремы, второй линии – химические пилинги, третьей линии – лазеры и свет [4]. Целью лечения является уменьшение факторов риска путем использования препаратов, снижающих действие солнечных лучей, и средств местного действия и физических методов, уменьшающих выработку пигмента.

Цель исследования: оптимизация схемы лечения мелазмы (хлоазмы) на основе клинико-патогенетических аспектов течения заболевания.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование проводилось в г. Бишкеке Кыргызской Республики на базе частной косметологической клиники «Diva effect». Под наблюдением были 176 пациентов косметологической клиники с пигментацией кожи, которые включены по критериям включения в период 2018–2020 годы [5]. Методы исследования: клинический, лабораторный, инструментальный, статистический.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Перед началом лечения пациентам с повышенным риском развития гиперпигментации даны общие рекомендации: избегать нахождения на улице в часы наибольшей солнечной активности, защищать кожу открытых участков тела путем применения солнцезащитных средств (SPF-крем), носить одежду, максимально скрывающую тело от солнечного света. При гиперпигментации, связанной с использованием гормональных контрацептивов, необходима отмена препарата [6].

Отшелушивание и отбеливание рогового слоя кожи проводятся с целью снижения выработки фермента меланина и наружной коррекции гиперпигментационных участков кожи путем применения препаратов, снижающих пигментацию: ингибитора тирозиназы (гидрохинон, витамин Е, азелаиновая кислота) и препарата, подавляющего синтез меланина (гидрохинон) [7].

Удаление меланина из эпидермиса кожи достигается путем добавления в космети-

ческие средства гликолевой, молочной, лимонной и ретиноевой кислот. «Универсальность» азелаиновой кислоты заключается в том, что она оказывает противовоспалительное действие, проникая в эпидермис и дерму кожи. Улучшение клинической картины наблюдается в период 2–4 недели, но можно повторить курс лечения после 1–2-месячного перерыва. В состав препарата «Азелик» входит азелаиновая кислота, депигментирующая эффективность которой обусловлена антитирозиновым действием, в частности подавлением синтеза тирозиназы – основного фермента процесса биосинтеза меланина. Азелаиновая кислота и вспомогательные вещества препарата «Азелик» оказывают бактерицидное и антиоксидантное действие. Механизм действия связан с тем, что подавляются активность и рост меланоцитов, которые вызывают гиперпигментацию, проявляется бактериостатическая активность в отношении стафилококка эпидермиса и грамположительных анаэробных бактерий, снижается выработка жирных кислот, что оказывает депигментирующее действие. Такая эффективность препарата сопоставима с результатами использования крема азелаиновой кислоты 20% при применении 2 раза в день в течение 6 месяцев [8].

Гидрохинон является эффективным препаратом местного действия.

Методом лечения второй линии при меланодермии следует отметить химический пилинг, способствующий ускорению обновления эпидермиса и регенерации коллагеновых волокон по удалению эпидермального меланина и остановке переноса меланосом [9]. Применение местных осветляющих средств в сочетании с лазерной терапией приводит к более высокой эффективности с наименьшими побочными эффектами (такими как поствоспалительная гиперпигментация и рецидив меланодермии) [2, 10].

Лазер Nd-YAG с модуляцией добротности (QSL) является наиболее часто используемым лазером для лечения меланодермии [10]. Одной из новейших лазерных технологий представляется фракционный лазерный фототермолиз, при котором лазерное действие микроскопических зон термического повреждения способствует безопасному, быстрому заживлению и полному восстановлению [11].

Пигмент меланин способен поглощать свет длиной волн от 250 нм и до 1200 нм [12]. Период термальной релаксации у меланосом составляет около 1 мс, в этом случае при действии на меланин окружающие ткани не повреждаются [13, с. 7], что возможно при применении лазера с модуляцией добротности Q-switching [12].

Применение традиционной обработки QSL основано на принципе селективного фототермолиза, когда используется высокая плотность энергии для разрушения клеток, которые содержат пигмент. Гибель клеток приводит к освобождению простагландинов и цитокинов, воспалению и повреждению базальной мембраны [14], в дальнейшем вызывает рецидив, обострение или пигментные изменения кожи.

Доказано, что коллимированный луч лазера QSL вызывает минимальное повреждение клеток меланоцитов, иногда – разрушение меланосом и гранул меланина внутри клеток меланоцитов и кератиноцитов, при этом сохраняется клеточная мембрана, ядро клетки остается нетронутым, что позволяет избежать гибели клеток. Это механизм, называемый «субклеточный селективный фототермолиз» [15]. Длинные дендритные отростки гиперактивных меланоцитов обрезаются (дендрэктомия), и происходит функциональное подавление меланоцитов, что приводит к уменьшению количества меланосом [16]. Так как не происходит гибели клеток и нагревание кожи сводится к минимуму, то вероятность обострения меланодермии снижается [15].

Поэтому, используя большой размер пятна и большую длину волны, можно увеличить глубину проникновения даже при меньшей плотности потока. Это помогает воздействовать на более глубокие компоненты меланодермии и меланофагов в дерме. Луч цилиндра распределяет плотность энергии по всему пятну и таким способом избегает горячей точки, как в лазерах с гауссовым лучом. Лазерное тонирование использует технику с низкой плотностью энергии и многопроходную технику, в отличие от однопроходной обработки с высокой плотностью энергии селективного фототермолиза. Используя многократные проходы, меланосомы медленно нагреваются и разрушаются, но клеточная мембрана и ядро клетки остаются нетронутыми, что позволяет избежать гибели клетки [17].

В настоящее время чаще опробованы и используются такие электрооптические лазеры, как YAG-лазер эрбиевый длиной волны 2940 нм [18], александритный лазер длиной волны 755 нм, рубиновый длиной волны 694 нм, Nd:YAG лазер длиной волны 1064 нм, Nd:YAG лазер с удвоенной частотой длиной волны 532 нм [12, 18].

X. Guo и соавт. (2019) рекомендуют новейшую лазерную технологию двойного импульсного режима с модуляцией добротности на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом [QS Nd:YAG (QSNY)], которая способствует повышению

эффективности и минимизации побочных эффектов [19]. Применение местных осветляющих средств в сочетании с лазеротерапией приводит к более высокой эффективности с меньшими побочными эффектами (поствоспалительная гиперпигментация) и рецидивом меланодермии [2].

Одним из эффективных методов при дермальных и эпидермальных поражениях является Intensive Pulse Light системы (IPL-системы) – высокоинтенсивный импульсный свет [18]. Интенсивные импульсные свет-системы чаще используются при удалении гиперпигментации [20]. Длинные волны способны проникать в глубокие слои кожи, действуя на пигмент дермы, при этом пигмент меланин наиболее чувствителен к волнам более короткой длины. В окружающей ткани наблюдается длительная и стойкая поствоспалительная гиперпигментация [6].

Согласно теории G.B. Altshuler (2001), при расширенной концепции селективного фототермолиза соседние хромофоры повреждаются диффузией тепла от целевого хромофора [21]. Тепловая релаксация базального слоя равна 1–10 мс при тепловой релаксации меланосом в наносекундном диапазоне. При IPL-терапии на базальный слой кожи механизм действия связан с выборочным фототермолизом базального слоя кожи. Эффективность IPL-терапии заключается в депигментирующем, стимулирующем действии, а также в том, что термическая диффузия регенерирует коллаген кожи, производя омолаживающий эффект.

В целом механизм действия интенсивного светового импульса на пигментацию неизвестен. Существует мнение об образовании интраэпидермальных микроскопических корок и их последующем отшелушивании. Но, по мнению T. Yamashita (2006), механизм действия не связан с теорией селективного фототермолиза, так как IPL-система излучает свет с длительностью импульса дольше, чем время тепловой релаксации меланосом кожи [22].

Меланином лучше поглощаются волны короткой длины, а длинные волны имеют способность проникновения глубже, непосредственно воздействуя на пигмент дермы. IPL-системы действуют волнами длиной 400–1200 нм, являясь полихроматическим, а лазерный свет – монохроматический. При этом основные механизмы воздействия на меланин остаются неясными [23].

По мнению других авторов, энергия, вырабатываемая IPL, не способна разрушить меланосомы, но способна увеличить эпидермальные обороты для скорейшего удаления с поверхности кожного покрова

меланосом вместе с кератиноцитами. Режим IPL-системы «импульс в импульсе» (VPL) чаще применяется в лечении хлоазмы/мелазмы, поствоспалительной гиперпигментации кожи. При данном режиме свет излучается в более короткий промежуток времени – 1–900 мкс, а в обычных IPL-системах – 2–35 мс. Импульсы излучаются во фракционированном режиме длительностью 10 мс. При режиме импульса IPL VPL происходит постепенное повышение температуры кожи, что определяет ее безопасность в сравнении с обычной IPL-системой и связано с наименьшей энергией, поглощаемой хромофорами, обладающей способностью перехода в окружающие ткани пигментации при короткой длительности импульса IPL-системы [23].

Имеются доказательства использования антиоксидантов (азелаиновой кислоты, глутатиона) в виде препаратов для местного, перорального и внутривенного введения как изолированно, так и в сочетании с другими методами лечения меланодермии [7, 24].

Всем обратившимся в косметологическую клинику «Diva effect» пациенткам с мелазмой была проведена специальная подготовка. За 30 дней до получения химического пилинга и лазерных процедур с целью снижения синтеза меланина назначались препараты на основе азелаиновой кислоты, а также солнцезащитный крем SPF50. Для отшелушивания рогового слоя выполнялся химический пилинг. Пациентки получали три химических пилинга: азелаиновый, салициловый и ретиновый, с интервалом 1 раз в 14 дней. Лазерное лечение проводилось объемом 3 процедуры 1 раз в 3 недели (неодимовым, диодным, эрбиевым лазером). В целом курс лечения мелазмы составил 4,5 месяца [5]. С целью детоксикации и восстановительной активности печени пациентки получали внутривенно капельно глутатион 600 мг на 200 мл физраствора 2 раза в неделю № 10, перорально принимали урсосан 250 мг по 1 капсуле после обеда и на ночь как иммуномодулирующий препарат.

Пациентам на участки гиперпигментации кожи тонким слоем наносили 15%-ный гель азелаиновой кислоты 2 раза в сутки 4 месяца. Эффективность терапии оценивали на основе субъективной оценки пациентов, побочных явлений, данных анкетирования по качеству жизни. В результате проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в субъективной оценке пациентами результатов лечения, эффективности клинического течения и показателей качества жизни. Эффективность выявлена в 92,9–96,4% случаев. Отмечались блед-

ность пигментных пятен, уменьшение пятен в размерах, исчезновение пигментных пятен, нормализация текстуры кожи, улучшение качества жизни. В течение первых двух недель у 5,7% пациентов выявлены жжение и эритема невыраженного характера в месте нанесения геля. Результаты значительного улучшения, указанные нашими пациентками, отмечаются и в результатах исследования Н. Gokalp et al. [25], С. Kamina [26], J.E. Choi et al. [27].

**Клинический случай:** Пациентка 32 лет (рис. 1). Обратилась с жалобами на участки гиперпигментации на коже лица. Ранее лечения по поводу гиперпигментации не получала. Перенесенные заболевания: пиелонефрит, холецистит. Из анамнеза: гиперпигментацию связывает с повышенной инсоляцией. Объективно: 2-й фототип кожи по классификации Фицпатрика, эпидермальный тип пигментации, центрофациальный тип мелазмы. Лабораторно: показатели общего анализа крови, белка и белковых фракций, печеночных тестов в пределах нормы. ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, кортизол, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в пределах нормы. ТТГ – 5,7 мМЕ/мл. Инструментальная диагностика: индекс MASI составил 7,2, жирность кожи в Т-зоне – 35,0 нг/см<sup>2</sup>, U-зоне – 16,0 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 30,1 у.е., уровень меланина – 231,0 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 4,2 ед. Клинический диагноз: Мелазма (хлоазма).

Лечение: пациентка поэтапно получила курс процедур. Внутривенно капельно глутатион 600 мг на 200 мл физраствора 2 раза в неделю № 10, урсосан 250 мг по 1 капсуле после обеда и на ночь. Азелаиновый крем ежедневно на ночь за 30 дней до пилинга, 3 химических пилинга: азелаиновый, салициловый, ретиновый – с интервалом 2 недели и 3 лазерные процедуры (неодимовый, диодный, эрбиевый лазер с интервалом 1 раз в 21 день). Во время лечения пациентка пользовалась кремом, содержащим SPF50.



Рис. 1. Пациентка с эпидермальной мелазмой



Рис. 2. Пациентка с дермальной мелазмой

В результате проведенного лечения у пациентки наблюдался положительный эффект. Индекс MASI снизился до 3,9, жирность кожи в Т-зоне – 32,0 нг/см<sup>2</sup>, U-зоне – 15,7 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 31,1 у.е., уровень меланина – 130,0 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 4,1 ед. Проведенное лечение позволило снизить индекс MASI на 54,1%, жирность кожи в Т-зоне – на 8,6%, в U-зоне – на 1,9%, уровень меланина – на 56,2%, кислотно-щелочной баланс кожи – на 2,3% и повысить влажность кожи на 3,3%. У пациентки наблюдались значительное улучшение, повышение качества жизни.

**Клинический случай:** Пациентка 35 лет (рис. 2). Обратилась с жалобами на участки гиперпигментации на коже лица. Ранее по поводу гиперпигментации лечения не получала. Из анамнеза: гиперпигментация связывается с беременностью, повышенной инсоляцией, наследственной предрасположенностью (у матери и сестры наблюдалась гиперпигментация на коже лица). Перенесенные заболевания: хронический гастрит, простудные заболевания. Объективно: 3-й фототип кожи по классификации Фицпатрика, дермальный тип пигментации, центрофациальный тип мелазмы. Лабораторно: показатели общего анализа крови, белка и белковых фракций, печеночных тестов в пределах нормы. ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, кортизол, ТТГ, Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в пределах нормы.

Инструментальная диагностика: индекс MASI составил 9,3, жирность кожи в Т-зоне – 43,0 нг/см<sup>2</sup>, в U-зоне – 16,3 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 28,5 у.е., уровень меланина – 243,0 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 4,8 ед. Клинический диагноз: Мелазма (хлоазма). Лечение: внутривенно капельно глутатион 600 мг на 200 мл физраствора 2 раза в неделю № 10, урсосан 250 мг

по 1 капсуле после обеда и на ночь. Азелаиновый крем ежедневно на ночь за 30 дней до пилинга. Далее пациентка поэтапно получила курс процедур. 3 химических пилинга: азелаиновый, салициловый, ретиноевый – с интервалом 2 недели и 3 лазерные процедуры на неодимовом, диодном, эрбиевом лазере с интервалом 1 раз в 21 день. В завершение проведен 1 сеанс IPL-терапии. Во время лечения пациентка пользовалась кремом, содержащим SPF50.

В результате проведенного лечения у пациентки наблюдался положительный эффект. Индекс MASI снизился до 6,0, жирность кожи в Т-зоне – 41,0 нг/см<sup>2</sup>, U-зоне – 15,2 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 29,8 у.е., уровень меланина – 138,5 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 4,6 ед. Проведенное лечение позволило снизить индекс MASI на 64,5%, жирность кожи в Т-зоне – на 4,7%, U-зоне – на 6,7%, уровень меланина – на 57,0%, кислотно-щелочной баланс кожи – на 4,1% и повысить влажность кожи на 4,5%.

После проведенного комплексного лечения у пациентки отмечался стойкий положительный эффект.

**Клинический случай:** Пациентка 50 лет (рис. 3). Обратилась с жалобой на диффузную гиперпигментацию в области всего лица. Ранее по поводу гиперпигментации лечение получала у врача-косметолога, эффекта не отмечает. Из анамнеза: гиперпигментацию связывает с беременностью и с повышенной инсоляцией. Перенесенные заболевания: аллергия, пиелонефрит, простудные заболевания, гинекологические заболевания. Объективно: 3-й фототип кожи по классификации Фицпатрика, смешанный тип пигментации, малярный тип мелазмы. Лабораторно: показатели общего анализа крови, белка и белковых фракций, печеночных тестов в пределах нормы. ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, кортизол, ТТГ,

$T_3$  и  $T_4$  в пределах нормы. Инструментальная диагностика: индекс MASI составил 8,9, жирность кожи в T-зоне – 23,0 нг/см<sup>2</sup>, в U-зоне – 16,9 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 29,0 у.е., уровень меланина – 206,2 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 3,6 ед. Клинический диагноз: Мелазма (хлоазма).



Рис. 3. Пациентка со смешанной мелазмой

Лечение: внутривенно капельно глутатион 600 мг на 200 мл физраствора 2 раза в неделю № 10, урсосан 250 мг по 1 капсуле после обеда и на ночь. Азелаиновый крем ежедневно на ночь за 30 дней до пилинга. Далее пациентка поэтапно получила курс процедур. 3 химических пилинга: азелаиновый, салициловый, ретиноевый – с интервалом 2 недели и 3 лазерные процедуры на неодимовом, диодном, эрбиевом лазере с интервалом 1 раз в 21 день. В завершение проведен 1 сеанс IPL-терапии. Во время лечения пациентка пользовалась кремом, содержащим SPF50. В результате проведенного лечения у пациентки наблюдался положительный эффект. Индекс MASI – 5,9, жирность кожи в T-зоне – 21,6 нг/см<sup>2</sup>, в U-зоне – 15,9 нг/см<sup>2</sup>, влажность кожи – 31,2 у.е., уровень меланина – 126,0 у.е., кислотно-щелочной баланс кожи – 3,2 ед. Проведенное лечение позволило снизить индекс MASI на 66,2%, жирность кожи в T-зоне – на 6,0%, в U-зоне – на 5,9%, уровень меланина – на 63,6%, кислотно-щелочной баланс кожи – на 11,1% и повысить влажность кожи на 7,5%. У пациентки отмечалась выраженная положительная динамика.

### Заключение

При анализе терапевтической эффективности при каждом типе мелазмы выявлены в основном достоверные различия показателей до и после лечения. Проведенное

исследование послужило основой для нового алгоритма инструментальной диагностики биофизических показателей кожи, отличающейся высокой экономичностью и сокращением срока лечения. Разработанная комбинированная схема лечения больных с мелазмой (хлоазмой) способствует уменьшению гиперпигментации в очаге поражения в более короткие сроки, является эффективным и безопасным методом независимо от этиологии и клинического типа заболевания.

### Список литературы

1. Круглова Л.С. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12, № 4. С. 38-45.
2. Iranmanesh B., Khalili M., Mohammadi S., Amiri R., Aflatoonian M. The efficacy of energy-based devices combination therapy for melasma // Dermatol Ther. 2021. Vol. 34. No. 3. P. e14927.
3. Ibrahim Z.A., Gheida S.F., Maghraby G.M., Farag Z.E. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melisma // J. Cosmet. Dermatol. 2015. Vol. 14. No. 2. P. 113-23.
4. Sarkar R., Bansal A., Ailawadi P. Future therapies in melasma: What lies ahead? // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2020. Vol. 86. No. 1. P. 8-17.
5. Курбанова Д. Ч. Оценка эффективности лечения мелазмы по биофизическим показателям кожи // Бюллетень науки и практики. Нижневартовск, 2021. Т. 7, № 11. С. 201-209.
6. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 169. No. 3. P. 41-56.
7. Babbush K.M., Babbush R.A., Khachemoune A. The Therapeutic Use of Antioxidants for Melasma // J Drugs Dermatol. 2020. Vol. 19. No. 8. P. 788-792.
8. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Романова Е.В. Местное лечение хлоазм у женщин в период беременности // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 163-170.
9. Sarkar R., Garg V., Bansal S., Sethi S., Gupta C. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of glycolic acid, salicylic mandelic acid, and phytic acid combination peels in melisma // Dermatol Surg. 2016. Vol. 42. No. 3. P. 384-391.
10. Shah S.D., Aurangabadkar S.J. Laser toning in melasma // J Cutan Aesthet Surg. 2019. Vol. 12. No. 2. P. 76-84.
11. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И., Киселева Е.Б., Фомина Ю.В., Мураев А.А. Применение фракционного лазерного фототермолиза в клинической практике // Современные технологии в медицине. 2010. № 4. С. 115-121.
12. Patil U.A., Dhami L.D. Overview of lasers // Indian J. Plast. Surg. 2008. Vol. 41. P. 101-113.
13. Бауманн Л. Косметическая дерматология: принципы и практика. М.: Медпресс-информ, 2021. 692 с.
14. Torres-Álvarez B., Mesa-Garza I.G., Castanedo-Cázares J.P., Fuentes-Ahumada C., Oros-Ovalle C., Navarrete-Solis J., Moncada B. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane // Am J Dermatopathol. 2011. Vol. 33. P. 291-295.
15. Kim J.H., Kim H., Park H.C., Kim I.H. Subcellular selective photothermolysis of melanosomes in adult zebrafish skin following 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser irradiation // J Invest Dermatol. 2010. Vol. 130. P. 2333-2335.
16. Kim J.E., Chang S.E., Yeo U.C., Haw S., Kim I.H. 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. Vol. 38. P. 167-171.
17. Sharquie K.E., Al-Tikreety M.M., Al-Mashhadani S.A. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melisma // *Dermatologic Surgery*. 2005. Vol. 31. No. 2. P. 149-154.
18. Trivedi M. K., Yang F. C., Cho B. K. A review of laser and light therapy in melisma // *Int J Womens Dermatol.* 2017. Vol. 3. No. 1. P. 11-20.
19. Guo X., Cai X., Jin Y., Zhang T, Wang B, Li Q. Q-PTP is an optimized technology of 1064-nm q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the laser therapy of melasma: a prospective split-face study // *Oncol Lett.* 2019. Vol. 18. No. 4. P. 4136-4143.
20. Bae M.I., Park J.M., Jeong K.H., Lee M.H, Shin M.K. Effectiveness of low-fluence and short-pulse intense pulsed light in the treatment of melasma: A randomized study // *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015. Vol. 17. No. 6. P. 292-295.
21. Altshuler G.B., Anderson R.R., Manstein D., Zenzie H.H, Smirnov M.Z. Extended theory of selective photothermolysis // *Lasers Surg. Med.* 2001. Vol. 29. No. 5. P. 416-432.
22. Yamashita T., Negishi K., Hariya T., Kunizawa N., Ikuta K., Yanai M., Wakamatsu S. Intense pulsed light therapy for superficial pigmented lesions evaluated by reflectance-mode confocal microscopy and optical coherence tomography // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. No. 10. P. 2281-2286.
23. Ryu H.J., Lee J.M., Jang H.W., Park H.C., Rhyu I.J., Kim I.H. Morphologic changes of zebrafish melanophore after intense pulsed light and Q-switched Nd:YAG laser irradiation // *Ann. Dermatol.* 2016. Vol. 28. No. 6. P. 711-717.
24. Ogbechie-Godec, O.A., Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7. No. 3. P. 305-318.
25. Gokalp, H., Akkaya A. D., Oram Y. Long-term results in low-fluence 1064-nm Q-Switched Nd: yAG laser for melasma: is it effective? // *J Cosmet Dermatol.* 2016. Vol. 15. No. 4. P. 420-426.
26. Kaminaka C., Furukawa F., Yamamoto Y. The clinical and histological effect of a low-fluence Q-switched 1,064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of melasma and solar lentigenes in Asians: prospective, randomized, and split-face comparative study // *Dermatol Surg.* 2017. Vol. 43. P. 1120-1133.
27. Choi J.E., Lee D.W., Seo S.H., Ahn H.H., Kye Y.C. Low-fluence Q-switched nd: YAG laser for the treatment of melasma in Asian patients // *J Cosmet Dermatol.* 2018. Vol. 17. P. 1053-1058.