|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Хлоазма** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  | **L81.1** |
| Возрастная группа: | Взрослые  |
| Год утверждения: | **2022** |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
 |

**Оглавление**

[**Список сокращений** 3](#_heading=h.28h4qwu)

[**Термины и определения** 3](#_heading=h.nmf14n)

[**1. Краткая информация по состоянию (группе состояний)** 3](#_heading=h.37m2jsg)

[1.1 Определение состояния (группы состояний) 3](#_heading=h.1mrcu09)

[1.2 Этиология и патогенез состояния (группы состояний) 4](#_heading=h.46r0co2)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_heading=h.2lwamvv)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 6](#_heading=h.111kx3o)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_heading=h.3l18frh)

[1.6 Клиническая картина состояния (группы состояний) 7](#_heading=h.206ipza)

[2.1 Жалобы и анамнез 8](#_heading=h.4k668n3)

[2.2 Физикальное обследование 8](#_heading=h.2zbgiuw)

[2.5 Иные диагностические исследования 9](#_heading=h.1egqt2p)

[**3. Лечение, включая немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения** 10](#_heading=h.3ygebqi)

[3.1. Консервативное лечение 10](#_heading=h.2dlolyb)

[**Список литературы** 16](#_heading=h.sqyw64)

[**Приложение Б. Алгоритм действий врача** 27](#_heading=h.3cqmetx)

[**Приложение В. Информация для пациента** 27](#_heading=h.1rvwp1q)

[Приложение Г1. MASI. Индекс площади и тяжести мелазмы. 27](#_heading=h.4bvk7pj)

[Приложение Г2. mMASI. Модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы. 28](#_heading=h.2r0uhxc)

[Приложение Г3. MSS. Шкала оценки тяжести мелазмы. 29](#_heading=h.1664s55)

[Приложение Г4. MELASQOL. Шкала качества жизни пациентов с мелазмой. 29](#_heading=h.3q5sasy)

[Приложение Г5. Метод «чайной ложки» при использовании солнцезащитных средств 31](#_heading=h.25b2l0r)

# **Список сокращений**

МКБ – Международная классификация болезней

ОК - оральные контрацептивы

NF-kb - ядерный фактор k-бета

iNOS - индуцибельная синтаза оксида азота

VEGF - фактора роста эндотелия сосудов

альфа-МСГ - альфа-меланоцитстимулирующий гормон

АКТГ - адренокортикотропный гормон NGFR - рецептор фактора роста нервов

MASI - индекс площади и тяжести мелазмы

mMASI - модифицированный индекс площади и тяжести мелазмы

MSS - шкала оценки тяжести мелазмы

MELASQOL - шкала качества жизни пациентов с мелазмой

DLQI - дерматологический индекс качества жизни (DLQI)

# **Термины и определения**

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

# **1. Краткая информация по состоянию (группе состояний)**

## 1.1 Определение состояния (группы состояний)

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

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

## 1.2 Этиология и патогенез состояния (группы состояний)

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

* Наследственная предрасположенность, обусловленная повышенной чувствительностью меланоцитов к различным раздражителям (стимулирующим воздействиям) [1,2,4,10].
* Фотоповреждение, вызванное ультрафиолетом [1,3,4,10].
* Повреждение, вызванное видимым светом (в частности, профессиональный контакт у пекарей и стоматологов) [15,28].
* Гормональный фон (заболевания щитовидной железы, приём оральных контрацептивов, беременность (особенно многоплодная беременность), перименопауза, новообразования яичников, дисфункциональные состояния яичников) [1-4,7,10,12,14].
* Метаболические нарушения [1].
* Заболевания печени и желудочно-кишечного тракта [1,21].
* Недостаточность питания [7].
* Хроническая гонорейная инфекция. [14]
* Применение косметических или фармацевтических средств-фотосенсибилизаторов (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, фенитоин и др.) [1-3,7,10].

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

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

Считается, что частично ответственность за усиление меланогенеза может лежать на подавлении или наоборот активации определенных генов. В частности, было зарегистрировано подобное повреждение гена Н19 и генов пути Wnt в очагах мелазмы [11,13,19]. Есть также информация о подавлении генов, отвечающих за липидный обмен, нарушении целостности рогового слоя и замедленного восстановления барьерной функции в поражённых участках [11,17]. Это повреждение вполне вероятно может вносить свой вклад в развитие воспаления и цитокин-опосредованную активацию меланоцитов.

В другом эксперименте было показано, что активация ядерного фактора (NF-kb) и последующая экспрессия синтазы оксида азота (iNOS) в базальных кератиноцитах пигментированных очагов может быть одним из путей стимуляции меланогенеза. Интересно, что одним из возможных активаторов NF-kb является ультрафиолет, который абсолютным большинством авторов считается основным фактором развития пигментации [16].

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

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

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

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

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

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

##  1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

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

L81.1 - Хлоазма.

## 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют четыре основных формы мелазмы в зависимости от клинической картины:

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

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

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

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

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

1. Эпидермальный тип.

2. Дермальный тип.

3. Смешанный тип.

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

## 1.6 Клиническая картина состояния (группы состояний)

Четко очерченные симметричные пятна гиперпигментации от светло- до темно-коричневого цвета, иногда с желтоватым оттенком. Поверхностно (эпидермально) располагающийся пигмент имеет, как правило, чёткие границы и насыщенный коричневый цвет. При дермальной форме залегания пигмента пятна более светлого цвета, возможен голубовато-серый оттенок, контуры высыпаний - нечёткие, размытые. При смешанной форме высыпания могут иметь коричнево-серый цвет либо неравномерную окраску. Средний диаметр пигментированных участков от 2 до 8 мм, им свойственна округлая, полициклическая или дугообразная форма. Мелкие пигментированные пятна склонны к слиянию в очаги с неправильными контурами. У 2/3 пациентов очаги располагаются в центральной части лица, включая лоб, нос, область над верхней губой и подбородок. Реже пятна встречаются на щеках, скулах и в области углов нижней челюсти, еще реже - на шее, разгибательных поверхностях рук, зоне переднего и заднего декольте. Слизистые оболочки в процесс не вовлекаются. В случае появления мелазмы во время беременности, возможна также пигментация сосков и ареол грудных желёз, белой линии живота, околопупочной области, наружных половых органов и краёв малых половых губ [1,3,4,5,7,15].

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

## 2.1 Жалобы и анамнез

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

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

## 2.2 Физикальное обследование

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:***MASI является интегральным показателем, включающим балльную оценку шести объективных симптомов: площадь поражения (A), выраженность (D) и гомогенность (H) пигментации с расчетом индекса и оценки тяжести от 0 до 48. Индекс mMASI – оценивает плозадь поражения и выраженность пигментации с итоговым индексом от 0 до 24. Шкала оценки тяжести MSS – оценка интенсивности пигментации по шкале от 0 до 3.*

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Лабораторные диагностические исследования не применяются.

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

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

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

## 2.5 Иные диагностические исследования

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

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

 **Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

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

Выбор метода, в частности инъекционного или аппаратного, зависит от клинической

картины пациента и может определяться оснащением кабинета врача-косметолога.

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

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии*:*** *использование солнцезащитных средств на ежедневной основе с фактором защиты не менее SPF 30 PA++++ (Broad-spectrum). Солнцезащитное средство должно наноситься в достаточном количестве (2 мг/см2 или по правилу «чайной ложки» (Приложение Г5)), за 15–30 минут до выхода на солнце, необходимо обновлять солнцезащитное средство каждые 2-3 часа нахождения на солнце или сразу после контакта с водой. После проведения процедур, сопровождающихся нарушением целостности кожного барьера (химические пилинги, лазерные вмешательства) предпочтительно использование солнцезащитных средств на физических фильтрах (оксид цинка, диоксид титана) [1,114].*

## 3.1. Консервативное лечение

**Эпидермальный тип**

***Наружная терапия***

• **Рекомендуется** для наружной терапии мелазмы:

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2)**

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

***Аппаратная терапия***

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

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии*:***

*Селективные короткоимпульсные лазеры:*

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

*Интенсивный импульсный свет IPL:*

* *IPL (500-550 нм).*

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

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

**Дермальный тип**

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

* *Длинноимпульсный лазер на красителе PDL (585-595 нм) - используется для коррекции сосудистых дефектов (усиленная васкуляризация играет важную роль в патогенезе мелазмы). В меньшей степени поглощается меланином [95].*
* *Интенсивный импульсный свет IPL (560-1200 нм).*
* *Неаблятивные фракционные лазеры:*
	+ *Диодный лазер 1440 нм*
	+ *Фракционный Nd:YAG-лазер*
	+ *Er:Glass-лазер 1540/1550 нм*
	+ *Тулиевый лазер 1927 нм*

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

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

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

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

*Препараты и ингредиенты, используемые для предпилинговой подготовки:*

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

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

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

**Смешанный тип**

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

***Инъекционные методы***

***Все типы***

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

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

Не проводится.

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

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

**6. Организация медицинской помощи**

Лечение мелазмы осуществляется амбулаторно.

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

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

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **Уровень убедительности рекомендаций**  | **Уровень достоверности доказательств** |
|  | Проведен осмотр с помощью люминисцентной лампы Вуда и/или проведена дерматоскопия | А, В | 1, 3 |
|  | Рекомендована консультация у врача-эндокринолога и/или врача-акушера-гинеколога | А, В | 1, 4 |
|  | Рекомендовано ежедневное использование солнцезащитных топических средств | А | 1 |
|  | При эпидермальном типе проведена наружная терапия азелаиновой кислотой или адапаленом и/или другими наружными средствами, влияющими на меланогенез и/или проведен курс процедур поверхностных химических пилингов и/или проведена терапия селективными короткоимпульсными лазерами и/или интенсивным импульсным светом IPL и/или проведен курс биоревитализации препаратами, влияющими на меланогенез, и/или курс мезотерапии препаратами, влияющими на меланогенез | В, С | 2, 4 |
| 1. П
 | При дермальном типе проведена терапия длинноимпульсным лазером на красителе PDL и/или интенсивным импульсным светом IPL и/или неаблятивными фракционными лазерами и/или проведен курс поверхностно-срединных и/или срединных пилингов и/или проведен курс биоревитализации препаратами, влияющими на меланогенез, и/или курс мезотерапии препаратами, влияющими на меланогенез | С | 4 |

#

# **Список литературы**

1. Руководство по косметологии / под ред. А.А.Кубанова, Н.Е. Мантуровой, Ю.А. Галлямовой. – М.: АНО Издательский Дом «Научное обозрение», 2020. – 728
2. Новая косметология. Основы современной косметологии. Е. Эрнандес, А. Марголина. - М.: Издательский дом «Косметика и медицина», 2017. - 440
3. Атлас косметической дерматологии / перевод с английского под редакцией профессора доктора медицинских наук Н. Н. Потекаева. М. Р. Аврам, С. Цзао, З. Танноус, М. М. Аврам. - М. Издательство Бинном, 2013. - 295
4. Руководство по дерматокосметологии / под редакцией Е. Р. Аравийской и Е. В. Соколовского. - СПб. «Издательство Фолиант», 2008. - 632
5. Косметология: клиническое руководство / О. М. Бурылина, А. В. Карпова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 744
6. Speeckaert R., Van Gele M., Speeckaert M.M. et al. The biology of hyperpigmentation syndromes. Pigment Cell Melanoma Res. 2014 Jul;27(4):512-24. doi: 10.1111/pcmr.12235. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24612852.
7. Clinical cases in Dermatology / Clinical cases in disorders of melanocytes / Sunil Kothiwala, Anup Kumar Tiwary, Piyush Kumar. Series editor: Robert A. Norman. Tampa, FL, USA. - Springer Nature Switzerland AG, 2020 - 207
8. Wang Y., Viennet C., Robin S. et al. Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. J Dermatol Sci. 2017 Nov;88(2):159-166. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.018. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28711237.
9. Kim E.H., Kim Y.C., Lee E.S. et al. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007 May;46(2):111-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17363223.
10. Sarkar R., Arora P., Garg V.K. et al. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014 Oct;5(4):426-35. doi: 10.4103/2229-5178.142484. PMID: 25396123; PMCID: PMC4228635.
11. Kang H.Y., Suzuki I., Lee D.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 Aug;131(8):1692-700. doi: 10.1038/jid.2011.109. Epub 2011 May 12. PMID: 21562572.
12. Ortonne J.P., Arellano I., Berneburg M., 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 Nov;23(11):1254-62. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x. Epub 2009 May 19. PMID: 19486232.
13. Kim N.H., Lee C.H., Lee A.Y. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2010 Feb;23(1):84-92. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00659.x. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19968822.
14. Федотов Валерий Павлович Расстройства пигментации кожи (дисхромии) // ДВКС. 2014. №. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-pigmentatsii-kozhi-dishromii
15. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27 Suppl 1:5-6. doi: 10.1111/jdv.12049. PMID: 23205539.
16. Jo H.Y., Kim C.K., Suh I.B. et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. J Dermatol. 2009 Jan;36(1):10-6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00579.x. PMID: 19207431.
17. Lee D.J., Lee J., Ha J. et al. Defective barrier function in melasma skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Dec;26(12):1533-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04337.x. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22077137.
18. Lee A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 2015 Nov;28(6):648-60. doi: 10.1111/pcmr.12404. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26230865.
19. Kim J.Y., Lee T.R., Lee A.Y. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. J Invest Dermatol. 2013 Jan;133(1):191-200. doi: 10.1038/jid.2012.270. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22951732.
20. Sheth V.M., Pandya A.G. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol. 2011 Oct;65(4):689-697. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.046. PMID: 21920241.
21. Л.А. Болотная, И.М. Сербина, Л.И. Бей. НАРУШЕНИЯ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Косметология N3 Вересень, 2003. zУДК 616.5􏰀003.6.05􏰀085
22. Pandya A.G., Hynan L.S., Bhore R. et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20398960.
23. Kang H.Y., Bahadoran P., Suzuki I. et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. Exp Dermatol. 2010 Aug;19(8):e228-33. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01057.x. PMID: 20497220.
24. Ogbechie-Godec O.A., Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Sep;7(3):305-318. doi: 10.1007/s13555-017-0194-1. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28726212; PMCID: PMC5574745.
25. Sarkar R., Puri P., Jain R.K., et al. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jul;24(7):768-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03524.x. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20015053.
26. Hexsel D., Lacerda D.A., Cavalcante A.S. et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014 Apr;53(4):440-4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23967822.
27. Achar A., Rathi S.K. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. Indian J Dermatol. 2011 Jul;56(4):380-2. doi: 10.4103/0019-5154.84722. PMID: 21965843; PMCID: PMC3178998.
28. Handel A.C., Miot L.D., Miot H.A. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014 Sep-Oct;89(5):771-82. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143063. PMID: 25184917; PMCID: PMC4155956.
29. Noh T.K., Choi S.J., Chung B.Y. et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. J Dermatol. 2014 Sep;41(9):788-94. doi: 10.1111/1346-8138.12573. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25132344.
30. Bak H., Lee H.J., Chang S.E. et al Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. Dermatol Surg. 2009 Aug;35(8):1244-50. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01219.x. Epub 2009 May 12. PMID: 19438666.
31. Ozbey R., Okur M.I. The use of 4% hydroquinone, 0.1% tretinoin, and 0.1% betamethasone creams to prevent hyperpigmentation of split-thickness skin grafts in Long-Evans rats. J Cosmet Dermatol. 2020 Oct;19(10):2663-2668. doi: 10.1111/jocd.13315. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32030870.
32. Jun Hyun Kim, Eun Soo Park, Seung Min Nam, et al. Efficacy of 694-nm Fractional Toning Ruby Laser in the Treatment of Malar Melasma. Medical Lasers; Engineering, Basic Research, and Clinical Application 2021; 10(1): 45-48 https://doi.org/10.25289/ML.2021.10.1.45 pISSN 2287-8300 eISSN 2288-0224
33. Курадовец А.А. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника melasqol-рус для косметологической практики // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №4.
34. Finlay A.Y., Khan G.К. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.
35. Chren M.M., Lasek R.J., Sahay A.P. et al. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg. 2001 Mar-Apr;5(2):105-10. doi: 10.1007/BF02737863. Epub 2001 Mar 21. PMID: 11443481.
36. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA J. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(2):151. Epub 2012 Jan 3.
37. Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study.  J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(9):1088. Epub 2012 Jul 24.
38. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors – an overview of the latest research. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27 Suppl 1:5-6. Doi: 10.1111/jdv.12049. PMID: 23205539.
39. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, Mazzini MA, Niepomniszcze H. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Jul;61(1):28-31. Doi: 10.1210/jcem-61-1-28. PMID: 3923030.
40. Interventions for melasma. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C Cochrane Database Syst Rev. 2010;
41. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, Vedamurty M, Kohli M, Sharad J, Kadhe G, Ahirrao P, Narayanan V, Motlekar SA Dermatol Ther (Heidelb). 2014 Dec;4(2):165-86. Epub 2014 Oct 1.
42. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2016 May 26;17(6):824. Doi: 10.3390/ijms17060824. PMID: 27240341; PMCID: PMC4926358.
43. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. Am J Dermatopathol. 2005 Apr;27(2):96-101. Doi: 10.1097/01.dad.0000154419.18653.2e. PMID: 15798432.
44. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2016 May 26;17(6):824. Doi: 10.3390/ijms17060824. PMID: 27240341; PMCID: PMC4926358.
45. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, 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 May;33(3):291-5. Doi: 10.1097/DAD.0b013e3181ef2d45. PMID: 21317614.
46. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2019 Nov;58(11):1231-1238. Doi: 10.1111/ijd.14497. Epub 2019 May 31. PMID: 31149743.
47. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. Indian J Dermatol. 2015 Sep-Oct;60(5):519. Doi: 10.4103/0019-5154.164415. PMID: 26538717; PMCID: PMC4601438.
48. 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 Apr;37(2):222-8. Doi: 10.1111/ics.12186. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25439299.
49. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Rathi S, Kumaran S, Nirmal B, Felicita J, Sarkar R, Jaiswal P, D’Souza P, Donthula N, Sethi S, Ailawadi P, Joseph B. Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. Indian Dermatol Online J. 2017 Nov-Dec;8(6):406-442. Doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_187\_17. PMID: 29204385; PMCID: PMC5707834.
50. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, Torsekar RG, Somani VK, Arora P, Majid I, Ravichandran G, Singh M, Aurangabadkar S, Arsiwala S, Sonthalia S, Salim T, Shah S. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. Indian J Dermatol. 2017 Nov-Dec;62(6):558-577. Doi: 10.4103/ijd.IJD\_489\_17. PMID: 29263529; PMCID: PMC5724303.
51. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. Int J Womens Dermatol. 2018 Nov 20;5(1):30-36. Doi: 10.1016/j.ijwd.2018.09.004. PMID: 30809577; PMCID: PMC6374710.
52. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014 Feb;30(1):35-42. Doi: 10.1111/phpp.12086. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24313385.
53. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP, Passeron T. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):189-90.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.023. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25443629.
54. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP; Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Jul;23(7):760-72. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03251.x. PMID: 19646135.
55. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. Dermatol Surg. 2012 Jul;38(7 Pt 1):971-84. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x. Epub 2012 May 14. PMID: 22583339.
56. Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, Salehi M, Jaafari MR, Marhamati H, Golnouri F, Dorri M. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. J Cosmet Dermatol. 2019 Jun;18(3):870-873. Doi: 10.1111/jocd.12744. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105847.
57. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. Semin Cutan Med Surg. 2009 Jun;28(2):77-85. Doi: 10.1016/j.sder.2009.04.001. PMID: 19608057.
58. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. Int J Dermatol. 1991 Dec;30(12):893-5. Doi: 10.1111/j.1365-4362.1991.tb04362.x. PMID: 1816137.
59. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;143:58-61. Doi: 10.2340/000155551435861. PMID: 2528260.
60. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):337-42, viii. Doi: 10.1016/j.det.2007.04.006. PMID: 17662899.
61. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Drugs Dermatol. 2019 Nov 1;18(11):S1545961619P1156X. PMID: 31741361.
62. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2011 Dec;10(4):282-7. Doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00580.x. PMID: 22151936.
63. Skin-lightening agents: An overview of prescription, office-dispensed, and over-the-counter products. Kindred C, Okereke U, Callender V. Cosmetic Dermatology. 2013;
64. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. Dermatol Surg. 1999 Apr;25(4):282-4. Doi: 10.1046/j.1524-4725.1999.08236.x. PMID: 10417583.
65. Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK, et al. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs. 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma. Indian J Dermatol 2013;58:157.
66. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, Greatens A, Hillebrand GG, Bissett DL, Boissy RE. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. Br J Dermatol. 2002 Jul;147(1):20-31. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x. PMID: 12100180.
67. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, Martínez-Ramírez JD, Moncada B. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. Dermatol Res Pract. 2011;2011:379173. Doi: 10.1155/2011/379173. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21822427; PMCID: PMC3142702.
68. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. Int J Dermatol 2004;43:604-7.
69. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. Int J Dermatol. 2003 Dec;42(12):966-72. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2003.02017.x. PMID: 14636195.
70. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2007 May;156(5):997-1004. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07814.x. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17388924.
71. Makino ET, Kadoya K, Sigler ML, Hino PD, Mehta RC. Development and Clinical Assessment of a Comprehensive Product for Pigmentation Control in Multiple Ethnic Populations. J Drugs Dermatol. 2016 Dec 1;15(12):1562-1570. PMID: 28095579.
72. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. J Cosmet Laser Ther. 2012 Jun;14(3):150-4. Doi: 10.3109/14764172.2012.685478. PMID: 22506692.
73. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Sep;7(3):417-424. Doi: 10.1007/s13555-017-0195-0. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748406; PMCID: PMC5574746.
74. Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, Salehi M, Jaafari MR, Marhamati H, Golnouri F, Dorri M. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. J Cosmet Dermatol. 2019 Jun;18(3):870-873. Doi: 10.1111/jocd.12744. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105847.
75. Kim MS, Bang SH, Kim JH, Shin HJ, Choi JH, Chang SE. Tranexamic Acid Diminishes Laser-Induced Melanogenesis. Ann Dermatol. 2015 Jun;27(3):250-6. Doi: 10.5021/ad.2015.27.3.250. Epub 2015 May 29. PMID: 26082580; PMCID: PMC4466276.
76. Cho YH, Park JE, Lim DS, Lee JS. Tranexamic acid inhibits melanogenesis by activating the autophagy system in cultured melanoma cells. J Dermatol Sci. 2017 Oct;88(1):96-102. Doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.05.019. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28669590.
77. George A. Tranexamic acid: An emerging depigmenting agent. Pigment Int 2016;3:66‐71
78. Janney MS, Subramaniyan R, Dabas R, Lal S, Das NM, Godara SK. A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. J Cutan Aesthet Surg. 2019;12(1):63-67. Doi:10.4103/JCAS.JCAS\_40\_18
79. O’Connor AA, Lowe PM, Shumack S, Lim AC. Chemical peels: A review of current practice. Australas J Dermatol. 2018 Aug;59(3):171-181. Doi: 10.1111/ajd.12715. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064096.
80. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N, Sonthalia S, Das A, Arya L, Gokhale N, Torsekar R G, Somani V K, Majid I, Godse K, Ravichandran G, Singh M, Aurangabadkar S, Salim T, Shah S, Sinha S. Chemical peels in melasma: A review with consensus recommendations by Indian pigmentary expert group. Indian J Dermatol 2017;62:578-84
81. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, Brody HJ; International Peeling Society. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. J Am Acad Dermatol. 2019 Aug;81(2):313-324. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.079. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30550830.
82. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. J Clin Aesthet Dermatol. 2018 Aug;11(8):21-28. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30214663; PMCID: PMC6122508.
83. Fabbrocini G, De Vita V, Marasca C, Palmisano F, Monfrecola G. Salicylic acid for the treatment of melasma: new acquisitions for monitoring the clinical improvement. Skin Res Technol. 2013 Nov;19(4):466-73. Doi: 10.1111/srt.12070. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23527534.
84. Attwa E, Khater M, Assaf M, Haleem MA. Melasma treatment using an erbium:YAG laser: a clinical, immunohistochemical, and ultrastructural study. Int J Dermatol. 2015 Feb;54(2):235-44. Doi: 10.1111/ijd.12477. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266556.
85. Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. Dermatol Clin. 1997 Jul;15(3):397-407. Doi: 10.1016/s0733-8635(05)70449-6. PMID: 9189677.
86. Anderson RR, Margolis RJ, Watenabe S, Flotte T, Hruza GJ, Dover JS. Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd: YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. J Invest Dermatol. 1989 Jul;93(1):28-32. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12277339. PMID: 2746004.
87. Patil UA, Dhami LD. Overview of lasers. Indian J Plast Surg. 2008 Oct;41(Suppl):S101-13. PMID: 20174534; PMCID: PMC2825126.
88. Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ, Marini L, Badawi A. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jun;33(6):987-1005. Doi: 10.1111/jdv.15497. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30873649.
89. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol. 2020 Apr;21(2):173-225. Doi: 10.1007/s40257-019-00488-w. PMID: 31802394.
90. Sarkar R, Aurangabadkar S, Salim T, Das A, Shah S, Majid I, Singh M, Ravichandran G, Godse K, Arsiwala S, Arya L, Gokhale N, Sarma N, Torsekar RG, Sonthalia S, Somani VK. Lasers in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. Indian J Dermatol. 2017 Nov-Dec;62(6):585-590. Doi: 10.4103/ijd.IJD\_488\_17. PMID: 29263531; PMCID: PMC5724305.
91. Li JY, Geddes ER, Robinson DM, Friedman PM. A review of melasma treatment focusing on laser and light devices. Semin Cutan Med Surg. 2016 Dec;35(4):223-232. Doi: 10.12788/j.sder.2016.060. PMID: 27918005.
92. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. Int J Womens Dermatol. 2017 Mar 21;3(1):11-20. Doi: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004. PMID: 28492049; PMCID: PMC5418955.
93. Hammami Ghorbel H, Boukari F, Fontas E, Montaudié H, Bahadoran P, Lacour JP, et al. Copper bromide laser vs triple‐combination cream for the treatment of melasma: A randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2015;151:791‐2.
94. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. J Dermatol. 2002;29(8):539–40.
95. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. J Am Acad Dermatol. 2013 Sep;69(3):e141-2. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.022. PMID: 23957991.
96. И.Е. Эрнандес «Химические пилинги в практике косметолога», ИД «Косметика и Медицина», Москва 2021
97. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid in the treatment of melasma: A retrospective analysis. J Am Acad Dermatol 2016;75:385‐92.
98. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. Australas J Dermatol 2016 [Epub ahead of print].
99. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1035‐9.
100. Li Y, Sun Q, He Z, Fu L, He C, Yan Y. Treatment of melasma with oral administration of compound tranexamic acid: A preliminary clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:393‐4.
101. WuS,ShiH,WuH,YanS,GuoJ,SunY,etal.Treatmentof melasma with oral administration of tranexamic acid. Aesthetic Plastic Surg 2012;36:964‐70.
102. Karn D, Kc S, Amatya A, Razouria EA, Timalsina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. Kathmandu Univ Med J 2012;10:40‐3.
103. Lee JH, Park JG, Lim SH, Kim JY, Ahn KY, Kim MY, Park YM. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. Dermatol Surg. 2006 May;32(5):626-31. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32133.x. PMID: 16706756.
104. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, Hynan LS, Pandya AG. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb;78(2):363-369. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.053. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987494.
105. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. J Dermatol Treat 2013;24:292‐6
106. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. Int J Dermatol. 2016 Feb;55(2):153-7. doi: 10.1111/ijd.12999. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26148180.
107. Dilokthornsakul W, Dhippayom T, Dilokthornsakul P. The clinical effect of glutathione on skin color and other related skin conditions: A systematic review. J Cosmet Dermatol. 2019 Jun;18(3):728-737. doi: 10.1111/jocd.12910. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895708.
108. 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 Oct;19(5):294-299. doi: 10.1080/14764172.2017.1314501. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28388246.
109. Zhao H, Li M, Zhang X, Li L, Yan Y, Wang B. Comparing the efficacy of Myjet-assisted tranexamic acid and vitamin C in treating melasma: A split-face controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2020 Jan;19(1):47-54. doi: 10.1111/jocd.13112. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479196.
110. Sirithanabadeekul P, Dannarongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. J Cosmet Dermatol. 2020 Jun;19(6):1321-1327. doi: 10.1111/jocd.13157. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568636.
111. Hofny ERM, Abdel-Motaleb AA, Ghazally A, Ahmed AM, Hussein MRA. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. J Dermatolog Treat. 2019 Jun;30(4):396-401. doi: 10.1080/09546634.2018.1524821. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30220226.
112. Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Rafique S. Comparing the Efficacy of Patelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma. J Coll Physicians Surg Pak. 2021 May;30(5):502-505. doi: 10.29271/jcpsp.2021.05.502. PMID: 34027858.
113. Tuknayat A, Thami GP, Bhalla M, Sandhu JK. Autologous intralesional platelet rich plasma improves melasma. Dermatol Ther. 2021 Mar;34(2):e14881. doi: 10.1111/dth.14881. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33591615.
114. Schneider J. The teaspoon rule of applying sunscreen. Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):838-9. doi: 10.1001/archderm.138.6.838-b. PMID: 12056975.
115. Irina N. Saburina, Irina M. Zurina, Nastasia V. Kosheleva, Anastasiya A. Gorkun, Elena N. Volkova, Olga S. Grinakovskaya, Anton S. Rybakov, Anna L. Kaysheva, Arthur T. Kopylov, Sergey G. Morozov, "MAPK and Notch-Mediated Effects of Meso-Xanthin F199 Compounds on Proliferative Activity and Apoptosis of Human Melanocytes in Three-Dimensional Culture", *BioMed Research International*, vol. 2021, Article ID 8463161, 16 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8463161>
116. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? J Cutan Aesthet Surg. 2013 Jan;6(1):4-11. doi: 10.4103/0974-2077.110089. PMID: 23723597; PMCID: PMC3663177.
117. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. J Pharmacol Exp Ther. 1996 Feb;276(2):765-9. PMID: 8632348.
118. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. Exp Dermatol. 2005 Aug;14(8):601-8. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00337.x. PMID: 16026582.
119. Saeedi M, Khezri K, Seyed Zakaryaei A, Mohammadamini H. A comprehensive review of the therapeutic potential of α-arbutin. Phytother Res. 2021 Aug;35(8):4136-4154. doi: 10.1002/ptr.7076. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724594.
120. Choi SY, Yoo KH, Oh CT, Kwon TR, Choi EJ, Seok J, Kim BJ. High intensity focused ultrasound as a potential new modality for the treatment of pigmentary skin disorder. Skin Res Technol. 2016 May;22(2):131-6. doi: 10.1111/srt.12239. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26094501.
121. Hakozaki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. Skin Res Technol. 2006 May;12(2):105-13. doi: 10.1111/j.0909-752X.2006.00186.x. PMID: 16626384.
122. Vachiramon V, Iamsumang W, Chanasumon N, Thadanipon K, Triyangkulsri K. A study of efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the treatment of melasma in Asians: A single-blinded, randomized, split-face, pilot study. J Cosmet Dermatol. 2020 Feb;19(2):375-381. doi: 10.1111/jocd.13044. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31173464.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1.Кубанов Алексей Алексеевич - член-корреспондент РАН, президент ООО «РОДВК», директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «PAMHПO» Минздрава России, г. Москва.

2. Махакова Юлия Буяндылгеровна — кандидат медицинских наук, заведующий образовательным отделом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член «РОДВК».

3.Кондрахина Ирина Никифоровна — кандидат медицинских наук,заведующий консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член «РОДВК».

4. Алифанова Ирина Сергеевна — врач-косметолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, член «РОДВК».

**Приложение А2. Метотодология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи, косметологи.
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанной специальности.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** |  **Расшифровка**  |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012

**Приложение Б. Алгоритм действий врача**

Да

Да

Нет

Нет

Нет

Да

Подозрение на мелазму

Диагностика

Смешанный тип:

начинать терапию с коррекции пигментных нарушений, находящихся в эпидермисе, с переходом на коррекцию пигментных нарушений, находящихся в дерме

Эпидермальный тип:

наружная терапия и/или курс процедур поверхностных химических пилингов и/или лекарственный ультрафонофорез кожи и/или курс селективных короткоимпульсных лазеров и/или интенсивного импульсного света и/или курс процедур биоревитализации и/или курс процедур мезотерапии и/или курс процедур внутрикожного введения обогащенной тромбоцитами плазмы

Дермальный тип:

курс длинноимпульсных лазеров на красителе PDL и/или интенсивного импульсного света и/или курс поверхностно-срединных и/или срединных химических пилингов и/или курс процедур биоревитализации и/или курс процедур мезотерапии и/или курс процедур внутрикожного введения обогащенной тромбоцитами плазмы

Солнцезащитные наружные средства

Продолжение диагностического поиска в рамках других возможных состояний

Диагноз подтвержден?

Установление типа мелазмы

Транексамовая кислота таб. и/или глутатион капс. перорально курсом

Есть ли эффект?

Выздоровление. Диспансерному наблюдению не подлежит

Эффект от терапии полноценный?

Повторные курсы специфической терапии на фоне пероральной терапии

# **Приложение В. Информация для пациента**

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

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

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

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

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

## Приложение Г1. MASI. Индекс площади и тяжести мелазмы.

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

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

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

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

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

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

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

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

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

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: для оценки площади и тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

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

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

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

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

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

## Приложение Г3. MSS. Шкала оценки тяжести мелазмы.

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

Оригинальное название:  melasma severity scale (MSS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: для оценки степени тяжести протекания мелазмы.

Содержание (шаблон):

Для использования этой школы необходимо сравнить оттенок пигментированных пятен с окружающей неизмененной кожей.

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

1 – пигментированные пятна слегка темнее окружающей кожи.

2 – пигментированные пятна умеренно темнее окружающей кожи.

3 – пигментированные пятна заметно темнее окружающей кожи.

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

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

Индекс  MELASQOL предназначен для оценки качества жизни пациентов с мелазмой.

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: для оценки качества жизни пациентов с мелазмой.

Содержание (шаблон):

**Русскоязычная версия стандартизированного международного опросника MELASQOL-РУС.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| N | Вопрос в оригинале | Перевод на русский язык |
| 1 | The appearance of your skin condition | Внешний вид состояния Вашей кожи |
| 2 | Frustration about your skin condition | Разочарование от состояния Вашей кожи |
| 3 | Embarrassment about your skin condition | Смущение от состояния Вашей кожи |
| 4 | Feeling depressed about your skin condition | Чувство депрессии относительно состояния Вашей кожи |
| 5 | The effects of your skin condition on your interactions with other people (e.g. interactions with family, friends, closerelationship, etc.) | Влияние состояния Вашей кожи на взаимоотноше- ния с другими людьми (например, взаимодействие с семьей, друзьями, близкими, и т.д.) |
| 6 | The effects of your skin condition on your desire to be with people | Влияние состояния Вашей кожи на Ваше желание быть с людьми |
| 7 | Your skin condition making it hard to show affection | Состояние Вашей кожи, затрудняющее проявление привязанности |
| 8 | Skin discoloration making you feel unattractive to others | Изменение цвета кожи, заставляющее Вас чувствовать себя непривлекательным для других |
| 9 | Skin discoloration making you feel less vital or productive | Изменение цвета кожи, заставляющее Вас чувствовать себя менее жизненно важным или продуктивным |
| 10 | Skin discoloration affecting your sense of freedom | Изменение цвета кожи, влияющее на Ваше чувство свободы |

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

**Трактовка значений индекса MELASQOL-РУС**

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

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

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

Оригинальное название:  The teaspoon rule of applying sunscreen.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): метод определения необходимого количества наносимого средства.

Назначение: для оценки определения необходимого количества наносимого средства.

Содержание (шаблон):



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

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