



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Клиника косметологии и интегративной медицины Nogerov International Clinic, Москва

³ Клиника косметологии «Профессионал», Москва

Мелазма: современные представления об этиологии, патогенезе и комплексных подходах к лечению

А.Р. Ногеров, к.м.н.^{1,2}, Т.О. Быковская³

Адрес для переписки: Алим Русланович Ногеров, drnogerov@yandex.ru

Для цитирования: Ногеров А.Р., Быковская Т.О. Мелазма: современные представления об этиологии, патогенезе и комплексных подходах к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (20): 92–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-20-92-100

Мелазма относится к приобретенным гиперпигментациям кожи, обусловленным мультифакторным патогенезом, включающим гиперактивность меланоцитов, субклиническое воспаление, окислительный стресс. Несмотря на широкий спектр топических и системных методов лечения, частота рецидивов остается высокой.

Цель – оценить эффективность комплексного подхода к лечению мелазмы с акцентом на использование аппаратных технологий, направленных на ремоделирование дермы, в сочетании с топическими депигментирующими средствами, системным приемом транексамовой кислоты и фотозащитой.

Материал и методы. Для анализа существующих подходов к лечению мелазмы был проведен систематический обзор литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и RSCI. В анализ были включены публикации 2010–2025 гг., посвященные патогенезу, этиологии, эффективности топических, системных и аппаратных методов лечения мелазмы. Ключевые слова поиска: *melasma, hyperpigmentation, laser therapy, topical treatment, tranexamic acid, dermal remodeling*. В проспективное исследование были включены 100 пациентов с мелазмой, которым проводили комплексное лечение: аппаратные методы (пикосекундный, тулиевый, наносекундный лазеры, неабляционный фракционный лазер, игольчатый RF-лифтинг) в сочетании с топическими препаратами, системной транексамовой кислотой и ежедневной фотозащитой. Эффективность оценивали с учетом индекса Melasma Area and Severity Index (MASI), анализа фотографических изображений и данных о рецидивах через шесть месяцев.

Результаты. Литературные данные подтверждают необходимость применения комплексного подхода в терапии мелазмы. В нашей выборке сочетание аппаратных методов с топической и системной терапией позволило достичь клинического улучшения у 86% пациентов, среднее снижение MASI составило $45 \pm 6\%$, при этом частота рецидивов через шесть месяцев составила 8,6%. Наиболее выраженный эффект отмечен у пациентов, получавших комбинацию фракционного неабляционного лазера или игольчатого RF-лифтинга с топической блокадой меланогенеза и фотозащитой.

Заключение. Ремоделирование дермы с помощью современных лазерных и радиочастотных технологий в сочетании с топической и системной терапией является эффективной стратегией при мелазме, позволяя снизить активность меланоцитов, уменьшить дермальное воспаление и уменьшить риск рецидивов.

Ключевые слова: мелазма, гиперпигментация, лазерные технологии, дермальное ремоделирование, MASI, топические препараты, транексамовая кислота, фотозащита

Введение

Для анализа существующих подходов к лечению мелазмы был проведен систематический обзор литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и RSCI. В анализ были включены публикации 2010–2025 гг., посвященные патогенезу, этиологии, эффективности топических, системных и аппаратных методов лечения мелазмы. Использовали следующие ключевые слова для поиска: *melasma*, *hyperpigmentation*, *laser therapy*, *topical treatment*, *tranexamic acid*, *dermal remodeling*. Отбор статей осуществляли по принципу PRISMA: исключали публикации с неполными данными, дублирующиеся исследования и работы без клинических результатов. Анализ включенных исследований проводили с целью выявления современных тенденций, эффективности различных методов терапии и комбинаций лечебных подходов.

Мелазма представляет собой хроническое рецидивирующее гиперпигментное заболевание кожи, которое проявляется симметричными коричневыми или сероватыми участками (преимущественно на лице) и значительно снижает качество жизни пациентов. Чаще всего мелазма отмечается у пациентов с темными фототипами (IV–VI фототипы кожи по Фитцпатрику), подвергающихся интенсивной инсоляции; по меньшей мере 90% пациентов составляют женщины. Средний возраст дебюта заболевания – от 20 до 40 лет. Мелазма характеризуется симметрично расположенными гиперпигментированными пятнами, которые могут иметь различную форму, напоминающую географическую карту. По преимущественной локализации выделяют: центрофациальную (наиболее распространенная форма), малярную и мандибулярную формы. По глубине расположения пигмента выделяют следующие подтипы: эпидермальный (клинически проявляется в виде коричневого пигмента с четко очерченными краями), дермальный (имеет более серо-коричневый цвет и плохо очерченные края) и смешанный (диагностируют с помощью лампы Вуда или дерматоскопии) [1].

Меланин продуцируется меланоцитами (высокодифференцированные клетки эпидермиса и волосных фолликулов) и находится в специализированных органеллах – меланосомах. Процессы меланогенеза регулируются множеством внутриклеточных сигнальных каскадов и внешних стимулов. Центральным внутриклеточным регулятором является транскрипционный фактор MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*), активация которого также контролируется различными сигнальными путями. Эти процессы взаимосвязаны и чувствительны к внешним воздействиям, таким как ультрафиолетовое излучение, гормональные колебания и цитокины [2]. Современные исследования подтверждают, что мелазма обусловлена мультифакторным патогенезом, который включает не только гиперактивность меланоцитов, но и более глубокие изменения дермы. Повреждение базальной мембраны, дермальный солнечный эластоз, повышенная активность фибробла-

стов и сосудистых компонентов указывают на вовлечение клеток дермы, что формирует смешанные типы мелазмы, более устойчивые к стандартным методам терапии [3].

Распространенные триггеры включают: беременность, гормональную терапию (включая прием оральных контрацептивов), прием фотосенсибилизирующих и противоэпилептических препаратов, интенсивное пребывание на солнце, загрязнение атмосферы, перегрев организма. У большинства пациентов выявляется генетическая предрасположенность, на сегодняшний день описано более 300 генов, ответственных за реактивность меланоцитов [4].

Регулирование меланогенеза и патогенез мелазмы

Активность меланоцитов регулируется паракринным путем посредством факторов, выделяемых кератиноцитами, нормальными и сенесцентными фибробластами, а также адипоцитами, иммунными клетками, клетками периферической нервной системы, клетками эндотелия сосудов и факторами, находящимися в экстрацеллюлярном матриксе [5]. Часть синтезированного меланина поступает в меланосому и передается в кератиноциты. При наличии повреждения базальной мембраны меланосомы попадают в дерму, где поглощаются макрофагами (меланофаги), которые не могут до конца их переработать и персистируют в дерме, что определяет дермальный тип мелазмы [6].

Синтез меланина включает ферментативное превращение аминокислоты тирозина в пигмент меланин с помощью ряда химических реакций. Формирование фототипа кожи и ее способность к фотозащите от ультрафиолетового излучения определяются комплексом факторов, включающих стадию зрелости меланосом, эффективность их трансфера в кератиноциты, а также локализацию деградации меланосом в дермальных слоях.

ДНК клеток является основным внутриклеточным хромофором для ультрафиолета спектра Б. Под воздействием ультрафиолетового излучения основания ДНК абсорбируют фотоны, что инициирует каскад реакций, ведущих к повышенному образованию активных форм кислорода и структурным модификациям нуклеотидов. Происходит активация множества клеточных сигнальных путей, связанных с ростом клеток, дифференцировкой, сенесценцией, восстановлением повреждений ДНК, деградацией соединительной ткани и воспалением. Переход нормальных фибробластов кожи в сенесцентное состояние усиливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса и увеличивает синтез меланина меланоцитами для предотвращения вовлечения клеток в сенесценцию. Фактор стволовых клеток (SCF) и его рецептор c-KIT являются двумя важными участниками меланогенеза. Как показано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, мембраносвязанный KIT (m-KIT) и растворимая форма KIT (s-KIT) играют противоположные роли в пигментации кожи. Связывание SCF с m-KIT индуцирует меланогенез, в то время как выработка s-KIT

подавляет меланогенез в культивируемых меланоцитах человека. Ультрафиолетовое излучение повышает уровни SCF и m-KIT и снижает экспрессию s-KIT, что приводит к усилению меланогенеза [6].

Фибробласты также секретируют сигнальные модуляторы Wnt, которые активируются при мелазме посредством стимуляции меланогенеза и переноса меланосом от меланоцитов к кератиноцитам. Фибробласты, выделенные из участков мелазмы, также секретируют повышенное количество frizzled-related белка (участвует в сигнальном пути бета-катенина), фактора роста нервов, фактора роста кератиноцитов [7], фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста стволовых клеток (SCF) и при культивировании с нормальными меланоцитами эпидермиса человека усиливают в них меланогенез [8]. Эти наблюдения позволяют предположить, что фибробласты могут играть определенную роль в патогенезе мелазмы посредством активации меланоцитов.

Еще одним фактором, усугубляющим течение мелазмы, является циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2), индуцируемая ультрафиолетовым излучением. Подавление ЦОГ-2 в меланоцитах приводило к снижению экспрессии тирозиназы, а также связанных с ней белков (Tyrosinase-Related Protein 1 (TRP-1), Tyrosinase-Related Protein 2 (TRP-2)) и транскрипционного фактора MITF [9].

Несмотря на то что обычно все лицо подвержено воздействию ультрафиолетового излучения, мелазма, как правило, поражает только определенные участки, богатые сальными железами. Сальные железы способны синтезировать витамин D и выделять различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ-6, ангиопоэтин и адипокин [10], что может рассматриваться как предрасполагающий фактор риска развития мелазмы.

В ряде исследований было показано, что повышенная активность супероксиддисмутазы и значительное снижение уровня глутатиона у пациентов с мелазмой указывают на наличие более высокого окислительного стресса в пораженной коже [11].

При гистологическом исследовании кожи очага было обнаружено повышенное содержание меланина в эпидермисе, а также в дерме по сравнению со здоровой кожей лица. Предполагается, что нарушение целостности базальной мембраны способствует проникновению меланоцитов и меланина в дерму, проявляющихся в виде свободных висячих меланоцитов, и появлению меланофагов. При электронной микроскопии меланоциты в очаге мелазмы характеризовались большим количеством дендритов, чем в нормальной коже, большим количеством митохондрий, аппарата Гольджи, структур грубой эндоплазматической сети и рибосом в своей цитоплазме [12].

Изменения базальной мембраны и структурных компонентов дермы при мелазме

Солнечный эластоз – это разрушение и в дальнейшем полное отсутствие тонкой сети эластичных волокон папиллярной дермы, напоминающих по форме кан-

делябры, и скопление аномальной аморфной эластичной ткани в сетчатой дерме после хронического пребывания на солнце; он в той или иной степени отмечается у 83–93% пациентов с мелазмой [13].

В участках кожи с эластозом и гиперпигментацией находится большее количество тучных клеток по сравнению со здоровой кожей у пациентов с мелазмой. При этом тучные клетки способны индуцировать пролиферацию сосудов с помощью различных ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), основной фактор роста фибробластов 2 (bFGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Важно, что триптаза тучных клеток и гранзим В (сериновые протеазы), а также матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (ММП-2, ММП-9) участвуют в разрушении базальной мембраны после индуцированной ультрафиолетовым (УФ) излучением дегрануляции тучных клеток [14, 15].

Нарушение базальной мембраны при мелазме является причиной появления пигмента в дерме, усугубляет течение заболевания в связи с наличием более близкой связи меланостимулирующих факторов дермального происхождения с меланоцитами и осложняет эффективную элиминацию пигмента из дермы. Вакуольная дегенерация базальных клеток и фокальная вакуольная дегенерация базальной мембраны являются характерными гистологическими признаками мелазмы. Окрашивание D-PAS, гистохимический метод для определения структуры базальной мембраны, основным компонентом которой является коллаген IV типа, выявляет ее нарушение в очагах мелазмы [14]. Нарушенная базальная мембрана способствует проникновению меланоцитов в дерму. Меланоциты, находящиеся ниже базальной мембраны, но не потерявшие связь с ней, называются висячими меланоцитами. При продолжении ультрафиолетовой экспозиции меланоциты способны проникать глубже в дерму, выживать там и продолжать продуцировать пигмент, впоследствии поглощаемый макрофагами как чужеродный для дермы элемент [15].

Мелазма характеризуется накоплением сенесцентных фибробластов в очагах поражения. Увеличение числа р16-положительных фибробластов предположительно происходит от хронического УФ-облучения. УФ-индуцированная сенесценция как фенотип старения фибробластов приводит к увеличению производства меланогенных факторов. Сенесцентные клетки в основном располагаются в верхнем папиллярном слое дермы и имеют преимущество перекрестного взаимодействия с близлежащими меланоцитами. Повреждение базальной мембраны также может способствовать взаимодействию между сенесцентными фибробластами и меланоцитами эпидермиса [16].

Повышенная васкуляризация

Очаги мелазмы васкуляризированы в большей степени по сравнению с нормальной кожей. Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF с повышенной экспрессией в кератиноцитах и тучных клетках явля-

ется основным ангиогенным фактором при мелазме. В условиях *in vitro* нормальные меланоциты человека экспрессируют рецепторы VEGF, часть из которых проявляет функциональную активность, что указывает на потенциальную роль VEGF в стимуляции меланоцитов. VEGF связывается со своими специфическими рецепторами, которые также находятся на эндотелиальных клетках и, как было показано, стимулируют пигментацию вследствие выработки эндотелина 1 с последующим фосфорилированием MITF и повышением уровня тирозиназы [17, 18].

Половые гормоны

Эстроген (17 β -эстрадиол) и прогестерон взаимно регулируют синтез меланина. У меланоцитов отсутствуют рецепторы к эстрогену и прогестерону. Механизм действия половых гормонов включает активацию мембранных рецепторов, сопряженных с G-белками. К таким рецепторам относятся рецепторы эстрогена, прогестина и *adipoQ7*, которые инициируют каскад внутриклеточных сигналов. Также эстрогены могут усиливать гиперпигментацию вследствие усиления васкуляризации, стимулируя таким образом секрецию эндотелина 1. Поскольку чувствительность клеток к половым гормонам сильно различается, можно предположить, что последние ответственны за некоторые различия в восприимчивости к мелазме [19].

Терапия пациентов с мелазмой

Лекарственные препараты и биологически активные добавки в терапии мелазмы

Известно, что в очаге мелазмы нарушен баланс между окислителями и антиоксидантами (супероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой), что напрямую коррелирует с показателем *Melasma Area and Severity Index (MASI)*. Супероксиддисмутаза – важный фермент, являющийся клеточным антиоксидантом, катализирует восстановление супероксидного анион-радикала, уменьшает оксидативный стресс и активацию

медиаторов воспаления, что обосновывает его применение при мелазме [20].

Среди биоактивных медиаторов, выделяемых тучными клетками, гистамин стимулирует меланогенез напрямую через H2-рецепторы в меланоцитах. При мелазме наблюдается повышенная экспрессия фактора стволовых клеток, играющая роль в выживании, росте, миграции и активации тучных клеток. Гистамин связывается с рецептором c-KIT, который влияет на меланогенез и клеточный цикл меланоцитов. 5-изоформа триптазы активирует ММП-1 и ММП-9, которые разрушают коллагены I и IV типов, что приводит к деградации внеклеточного матрикса (солнечной эластозы) и повреждению базальной мембраны. Тучные клетки также стимулируют пролиферацию сосудов, выделяя факторы роста эндотелия сосудов, bFGF и TGF- β , что свидетельствует о роли тучных клеток в поддержании меланогенеза при мелазме. Кетотифен снижает высвобождение биоактивных медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены и протеазы [21].

Ультрафиолетовое излучение играет ключевую роль в патогенезе мелазмы. УФ-облучение стимулирует синтез активатора плазминогена и повышает активность плазмина в кератиноцитах, способствуя высвобождению арахидоновой кислоты (АК) через фосфолипазу A2. Свободная АК стимулирует меланогенез через свой метаболит – простагландин E2. Помимо воздействия на меланоциты, плазмин играет важную роль в ангиогенезе. Транексамовая кислота (ТХА) – ингибитор плазмина – подавляет ангиогенез и неоваскуляризацию, вызванные основным фактором роста фибробластов. ТХА предотвращает вызванную ультрафиолетовым излучением пигментацию. Эффективность ТХА при приеме внутрь была доказана в ходе нескольких экспериментальных исследований и исследований *in vivo* [22].

Топические средства для терапии мелазмы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Топические препараты: мишени и механизмы, значимые для терапии мелазмы (по [23–33])

Активное вещество	Основная мишень	Механизм действия	Дополнительные эффекты, важные при мелазме
Тиамидол	TYR человека	Высокоселективный конкурентный ингибитор тирозиназы	Высокая эффективность в отношении профилактики мелазмы
Меласил 2MNG (2-меркаптоникотиноилглицин)	Предшественники меланина	Дезактивирует прекурсоры меланина (DHI и DHICA)	Ингибирует синтез как эумеланина, так и феомеланина
Азелаиновая кислота (5–15%)	TYR; метаболизм/пролиферация активированных меланоцитов	Конкурентное ингибирование тирозиназы; влияние на митохондриальные ферменты и синтез ДНК в меланоцитах	Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты (снижение ROS-поддержки меланогенеза)
Арбутин (4–5%)	TYR	Снижение активности TYR и клеточного меланогенеза	Низкий риск побочных эффектов
Койевая кислота (5%)	TYR (Cu ²⁺ в активном центре)	Хелатирование меди в активном центре тирозиназы → конкурентное ингибирование ферментативной активности	Антиоксидантный компонент (в т.ч. через снижение металл-катализируемых реакций)

Продолжение таблицы 1

Фенилэтилрезорцинол (0,5%)	TYR; регуляция MITF	Снижение меланина и TYR-активности; снижение уровня MITF → вторичное подавление экспрессии меланогенез-генов	Антиоксидантный эффект
Ретиналь (0,1%)	Дифференцировка кератиноцитов	Ускорение эпидермального обновления → ускоренная элиминация меланина; снижение УФ-индуцированной тирозиназной активности	Улучшение барьера при правильной титрации; повышение проникновения сопутствующих активных веществ
Меланостатин-5 (пептид)	MC1R/ α-MSH-сигналинг	Функциональный антагонизм α-MSH-зависимой активации → ↓cAMP/PKA-сигналинга → ↓CREB/MITF → ↓TYR/TRP-1/DCT (путь «рецептор – MITF – ферменты»)	Может опосредованно снижать «реактивную» стимуляцию меланоцитов
Транексамовая кислота (3%) топическая	Плазминоген-зависимые сигналы; сосудистые медиаторы	Антиплазминовый эффект → снижение медиаторов меланогенеза; антиангиогенные эффекты (VEGF-сигналинг)	Противовоспалительный/ антиотропный эффект
Тиоктовая (α-липовая) кислота (3%)	ROS	Участвует в снижении оксидативно-воспалительной стимуляции	Потенциальное уменьшение воспалительного процесса и сосудистого компонента
Глутатион (5%)	ROS	Антиоксидантная защита; влияние на TYR-зависимые реакции через восстановительные механизмы	Против ROS-индуцированного усиления меланогенеза
Фитиновая кислота (10%)	Металлы (Fe ³⁺ /Cu ²⁺); ROS-генерация	Хелатирование металлов, снижение металл-катализируемого образования ROS; опосредованное снижение активности тирозиназы и оксидативного стресса	Антиоксидантный эффект
Лактобионовая кислота (1%)	Барьер/гидратация; металл-хелатирование	Мягкая эксфолиация; антиоксидантный эффект, частично через хелатирование металлов и снижение деградации экстрацеллюлярного матрикса	Снижение раздражения, поддержка барьера на фоне активной терапии
Тетрапептид-7	ИЛ-6-опосредованное воспаление	Снижение секреции ИЛ-6 и уменьшение воспалительного ответа; опосредованное снижение цитокиновой стимуляции меланоцитов	Противовоспалительный эффект
Трипептид меди (GHK-Cu)	Фибробласты/ECM-ремоделирование; TGF-β/интегрины	Стимуляция синтеза компонентов ECM, модуляция MMP/TIMP и активация регенераторных сигнальных путей	Антиоксидантный/цитопротективный эффект
Фотозащита	Защита от УФ-излучения и других активных спектров	Блокировка негативного действия излучения на клетки кожи	Профилактика активации меланогенеза

Примечание. TYR – тирозиназа, DHI – 5,6-дигидроксииндол, DHICA – 5,6-дигидрооксииндол-2-карбоновая кислота, MITF – транскрипционный фактор, ECM – внеклеточный матрикс.

Таблица 2. Аппаратные технологии: мишени и механизмы, значимые для терапии мелазмы (по [34–40])

Метод	Глубина/основной уровень воздействия	Ключевой механизм	Дермальное ремоделирование
Пикосекундный лазер	Эпидермис + верхняя дерма	Доминирование фотоакустического/фотомеханического эффекта над тепловым; при фракционных насадках/линзах формируются LIОВ-вакуоли и микроповреждения → активируется репарация	Репарация после LIОВ/микроповреждений → перестройка дермального микроокружения
Наносекундный Q-switched лазер (Nd: YAG 1064/532)	Эпидермис – дерма	Наносекундный импульс → селективное воздействие на меланин (фототермолиз) + частично фотоакустика	Дермальное ремоделирование выражено незначительно вследствие теплового компонента
Неабляционный фракционный лазер (1550/1540 нм Er: Glass)	Дерма (MTЗ без абляции поверхности)	Формирование MTЗ коагуляции в дерме при сохраненном эпидермисе → контролируемая раневая реакция → неокollaгенез и ремоделирование ECM	Улучшение структуры дермы (коллаген/эластин, организация ECM), что снижает хронизацию/ рецидивирование пигментации

Продолжение таблицы 2

Тулиевый фракционный лазер 1927 нм	Эпидермис + поверхностная дерма	Фракционные микрзоны нагрева/коагуляции преимущественно в эпидермисе и верхней дерме	Ремоделирование на уровне верхней дермы + улучшение эпидермально-дермального компонента
Игольчатый RF	Дерма (при правильной глубине игл – минимизация эпидермального нагрева)	Микроиглы доставляют RF-энергию в дерму → точечная коагуляция и раневая репарация → неокollaгеноз, ремоделирование ECM; потенциально влияет на сосудистый/воспалительный компонент через перестройку дермальных структур	Выраженное дермальное ремоделирование (коллаген/эластин, архитектура дермы)

Примечание. LIOB – лазер, индуцированный оптический пробой, МТЗ – микротермальная зона.

Аппаратные технологии при мелазме

Аппаратные методы, преимущественно фототерапия, доказали свою эффективность в лечении мелазмы. В таблице 2 представлены основные аппаратные технологии с учетом их механизма действия [34–40]. Таким образом, терапия пациентов с мелазмой представляет достаточно сложную задачу для практических врачей. Наиболее перспективным направлением является использование комплексного подхода, который включает системное воздействие, топическую терапию, аппаратные методы и обязательную фотозащиту. В этом плане комбинированное применение ТХА и аппаратных методов обоснованно с точки зрения влияния на максимально возможные звенья патогенеза мелазмы, включая пигментный, сосудистый и воспалительный компоненты, и с учетом необходимости влияния на дермальные структуры.

Результаты собственного исследования

Цель настоящего проспективного исследования – анализ эффективности комплексного подхода к лечению мелазмы, основанного на сочетании ремоделирования дермы с помощью современных лазерных и радиочастотных технологий, топической блокады меланогенеза, системного применения ТХА и строгой фотозащиты. Критерии включения: подтвержденный диагноз мелазмы; отсутствие противопоказаний к лазерной терапии; отсутствие противопоказаний к системному приему ТХА; отсутствие лечения другими методами в течение последних шести месяцев. Критерии невключения: беременность и период лактации; дерматологические инфекции или воспалительные заболевания кожи; аутоиммунные или системные заболевания; непереносимость топических компонентов или ТХА; ранее проводившееся лечение мелазмы в течение последних шести месяцев. В исследование были включены 100 женщин с диагнозом «мелазма» в возрасте 35–48 лет.

Все пациенты дважды в день наносили уходовые средства, содержащие следующие активные компоненты: азелаиновая кислота (5–15%), арбутин (4–5%), койевая кислота (5%), тиоктовая (альфа-липоевая) кислота (3%), ретинол (0,1%), фенилэтилрезорцинол (0,5%), меланостатин-5 (пептид), миндальная кислота (10%), фитиновая кислота (10%), транексамовая кислота (3%), глутатион (5%), лактобионовая кислота (1%), гиалуронат натрия (1%), тетрапептид-7,

трипептид меди. Пациентам назначали пероральный прием ТХА в дозе 250 мг дважды в день. Перед началом терапии проводили лабораторный контроль для оценки свертывающей системы крови. Для ремоделирования дермы использовали лазерные или радиочастотные технологии: пикосекундный лазер 755 нм – у 26 пациентов; тулиевый лазер 1927 нм – у 26 пациентов; игольчатый радиочастотный (RF) лифтинг – у 28 пациентов. Процедуры проводили один раз в месяц, на курс два сеанса. Параметры процедур подбирали индивидуально.

Эффективность терапии оценивали с использованием MASI (Melasma Area and Severity Index) и фотодокументирования по клиническому улучшению, с использованием шкалы 0–100% до начала лечения и через три месяца; наблюдение в отношении рецидива – через три и шесть месяцев после окончания терапии.

Статистический анализ. Данные представлены как средние значения (M) ± стандартное отклонение (SD). Для анализа использовали t-тест для зависимых и независимых выборок, ANOVA (analysis of variance) и корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В исследование были включены 100 женщин, которые были случайным образом распределены в три группы: – первая – комплексная терапия (60 пациентов): топические средства + системный прием ТХА + аппаратные процедуры + фотозащита; – вторая – аппаратная терапия (20 пациентов) + фотозащита; – третья – медикаментозная терапия (20 пациентов): топические средства + системный прием ТХА + фотозащита.

Оценка эффективности с учетом динамики MASI выявила преимущества комплексной терапии: MASI снизился на 44–46% в первой группе и в среднем на 25% во второй и третьей группах. Визуальная оценка (фотодокументирование) показала, что после комплексной терапии (первая группа) отличное или хорошее улучшение (разрешение элементов $\geq 50\%$) отмечалось у 81% пациентов, после аппаратной терапии (вторая группа) улучшение на $\geq 50\%$ отмечалось у 30% пациентов, после медикаментозной терапии улучшение на $\geq 50\%$ наблюдалось у 40% пациентов. Частота рецидивов через шесть месяцев составила в первой группе – 8,3% пациентов, во второй группе – 25% пациентов, в третьей группе – 5% пациентов.



Рис. 1. Пациентка Н. (диагноз «мелазма»): до и после (шесть месяцев) комплексного лечения (первая группа)



Рис. 2. Пациентка К. (диагноз «мелазма»): до и после (шесть месяцев) комплексного лечения (первая группа)



Рис. 3. Пациентка С. (диагноз «мелазма»): до и после (шесть месяцев) комплексного лечения (первая группа)

Таким образом, комплексная терапия обеспечила: наибольшее снижение MASI, высокую частоту клинического улучшения и низкий процент рецидива (рис. 1–3). Аппаратная терапия показала умеренный эффект: MASI снизился незначительно, удовлетворительного улучшения не наблюдалось у большинства пациентов, а частота рецидивов составила 25%. Медикаментозная терапия показала: умеренное снижение MASI; приемлемая эффективность наблюдалась у 40% пациентов, но частота обострений была минимальная (5%). Следует отметить, что использование аппаратных технологий без топических и системных препаратов обеспечивает ограниченный эффект и высокую вероятность рецидива. Медикаментозная терапия без аппаратов снижает количество рецидивов, но клинический результат не достигает высокого уровня.

Безопасность и переносимость терапии у пациентов, получающих аппаратные методы, была хорошей. В 15% случаев наблюдались эритема и отек после процедуры, которые проходили самостоятельно в течение 24–48 часов. Системные побочные эффекты ТХА не наблюдались, лабораторные показатели свертывающей системы крови оставались в норме.

Результаты настоящего исследования демонстрируют высокую эффективность комплексной терапии мелазмы, включающей топические депигментирующие средства, системный прием ТХА, фотозащиту и аппаратные методы, направленные на ремоделирование дермы. Сравнение с результатами пациентов групп, получавших только аппаратные процедуры или только медикаментозную терапию, подчеркивает необходимость комплексного подхода: аппаратная монотерапия обеспечивает ограниченный эффект и высокую частоту рецидивов, а медикаментозная терапия без аппаратного воздействия снижает число рецидивов, но не дает выраженного клинического результата.

Эти данные согласуются с другими исследованиями, в которых отмечается, что мелазма имеет мультифакторный патогенез, включающий не только гиперактивность меланоцитов, но и структурные и функциональные нарушения дермы: повреждение базальной мембраны, солнечный эластоз, сенесцентные фибробласты, микровоспаление и сосудистые изменения. Аппаратная или медикаментозная монотерапия не воздействуют на все патогенетические компоненты, что объясняет ограниченность их эффективности и высокий риск рецидивов. На основании обзора литературы и результатов собственного исследования в алгоритм ведения пациентов с мелазмой рекомендовано включение:

- топических депигментирующих препаратов, блокирующих ключевые ферменты меланогенеза (тирозиназа), подавляющих активность MITF и уменьшающих передачу меланина к кератиноцитам (азелаиновая кислота, арбутин, койевая кислота, тиамидол, тиоктовая кислота, ретиналь, пептиды и антиоксиданты);
- системного приема ТХА (дополнительно подавляет меланогенез через ингибирование плазминовой активности и уменьшение сосудистой стимуляции меланоцитов);
- аппаратных методов ремоделирования дермы (пикосекундный, тулиевый лазеры, игольчатый RF-лифтинг), воздействующих на дермальный слой и способствующих уменьшению солнечного эластоза, стимулированию фибробластов и нормализации дермальной микроциркуляции, что, в свою очередь, обеспечивает снижение дермального воспаления и уменьшение активности меланоцитов вследствие модификации дермального микроокружения (с учетом сопоставимой эффективности всех трех методов аппаратного воздействия существует возможность персонализированного подбора типа воздействия для каждого пациента);
- фотозащиты, которая предотвращает дальнейшую стимуляцию меланогенеза и снижает частоту рецидивов.

В целом комплексный подход к терапии мелазмы обеспечивает патогенетическую направленность благодаря контролю над меланогенезом, воспалением и микроциркуляторными процессами. Данные представленного исследования подтверждают, что комплексная терапия мелазмы является наиболее эффективной и безопасной стратегией, позволяющей воздействовать на все ключевые патогенетические механизмы заболевания с достижением длительного клинического улучшения. ●

Литература

- Sheth V.M., Pandya A.G. Melasma: a comprehensive update: part I. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: 689–697.
- Videira I.F., Moura D.F., Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88 (1): 76–83.
- Lee A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell. Melanoma Res.* 2015; 28 (6): 648–660.
- Ali L., Al Niaimi F. Pathogenesis of Melasma Explained. *Int. J. Dermatol.* 2025; 64 (7): 1201–1212.
- Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (Suppl. 3): 41–56.
- Yuan X.H., Jin Z.H. Paracrine regulation of melanogenesis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178: e234.
- Kim M., Han J.H., Kim J.H., et al. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-induced hyperpigmentary disorders. *J. Investig. Dermatol.* 2016; 136: 236–244.
- Briganti S., Flori E., Mastrofrancesco A., et al. Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPAR γ . *Exp. Dermatol.* 2013; 22: 41–47.
- Kim J.Y., Shin J.Y., Kim M.R., et al. siRNA-mediated knock-down of COX-2 in melanocytes suppresses melanogenesis. *Exp. Dermatol.* 2012; 21: 420–425.
- Abdel Naser M.B., Seltmann H., Zouboulis C.C. SZ95 sebocytes induce epidermal melanocyte dendricity and proliferation in vitro. *Exp. Dermatol.* 2012; 21: 393–395.
- Kuthial M., Kaur T., Malhotra S.K., et al. Estimation of serum copper, superoxide dismutase and reduced glutathione levels in melasma: a case control study. *Int. J. Sci. Res.* 2019; 8 (5): 25–27.
- Zeng X., Qiu Y., Xiang W. In vivo reflectance confocal microscopy for evaluating common facial hyperpigmentation. *Skin Res. Technol.* 2020; 26: 215–219.
- Suryaningsih B.E., Sadewa A.H., Wirohadidjojo Y.W., Soebono H. Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12: 489–495.
- Lee D.J., Park K.-C., Ortonne J.P., et al. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 684–686.
- Parkinson L.G., Toro A., Zhao H., et al. Granzyme B mediates both direct and indirect cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation. *Aging Cell.* 2015; 14: 67–77.
- Kim M., Kim S.M., Kwon S., et al. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. *Exp. Dermatol.* 2019; 28 (6): 719–722.
- Regazzetti C., De Donatis G.M., Ghorbel H.H., et al. Endothelial cells promote pigmentation through endothelin receptor B activation. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 3096–3104.
- Lee S.H., Kim J.M., Lee S.E., et al. Upregulation of protease-activated receptor-2 in keratinocytes by epidermal vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp. Dermatol.* 2017; 26: 286–288.
- Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: an in vitro perspective. *Exp. Dermatol.* 2019; 28: 709–718.
- Vedamurthy M., Humbert P. A randomized, open label, comparative, five-arm, controlled study evaluating the benefit and tolerability of oral superoxide dismutase combined with gliadin as add-on nutraceutical therapy with standard therapy in Indian patients with melasma. *Int. J. Res. Dermatol.* 2018; 4 (4): 471–478.
- Dias J.A.F., Lima P.B., Cassiano D.P., et al. Oral ketotifen associated with famotidine for the treatment of facial melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36 (2): e123–e125.
- Lee J.D., Lee J.K., Oh M.J.M. Etiology and treatments of melasma. In: *Principles and choice of laser treatment in dermatology*. Singapore: Springer, 2020.
- Sextius P., Warrick E., Prévot-Guéguiat A., et al. 2-Mercaptopyridine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity. *Pigment. Cell. Melanoma Res.* 2024; 37 (4): 462–479.
- Klein P.A., Kincaid C., Babadjouni A., Mesinkovska N.A. Isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) for combatting hyperpigmentation: a systematic review of clinical studies. *J. Drugs. Dermatol.* 2024; 23 (11): 986–991.
- Mariano-Rodriguez C., Nava-Martinez P., Diaz-Molina V.L. Azelaic acid in dermatology: a review of its mechanism of action. *Cureus.* 2025; 17 (10): e94491.
- Boo Y.C. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (7): 1129.
- Kang M., Park S.H., Park S.J., et al. p44/42 MAPK signaling is a prime target activated by phenylethyl resorcinol in its anti-melanogenic action. *Phytomedicine.* 2019; 58: 152877.
- Zhu J.W., Ni Y.J., Tong X.Y., et al. Tranexamic acid inhibits angiogenesis and melanogenesis in vitro by targeting VEGF receptors. *Int. J. Med. Sci.* 2020; 17 (7): 903–911.
- Superti F., Russo R. Alpha-lipoic acid: biological mechanisms and health benefits. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13 (10): 1228.

30. Lu Y., Tonissen K.F., Di Trapani G. Modulating skin colour: role of the thioredoxin and glutathione systems in regulating melanogenesis. *Biosci. Rep.* 2021; 41 (5): BSR2021042.
31. Gentili G., Perugini P., Bugliaro S., D'Antonio C. Efficacy and safety of a new peeling formulated with a pool of PHAs for the treatment of all skin types, even sensitive. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023; 22 (2): 517–528.
32. Pintea A., Manea A., Pintea C., et al. Peptides: emerging candidates for the prevention and treatment of skin senescence: a review. *Biomolecules.* 2025; 15 (1): 88.
33. Pickart L., Margolina A. Regenerative and protective actions of the GHK-Cu peptide in the light of the new gene data. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 1987.
34. Wang Y.-J., Chang C.-C., Wu Y.-H., et al. Activated melanocytes and senescent collagen fibers predict laser-treated melasma outcomes: an optical biopsy-based prospective cohort study. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2025; 54: 104648.
35. Chen C.L., Chen C.C., Tsai F.L., et al. Modulation of melanocyte in melasma patients after picosecond laser treatment. *J. Cosmet. Dermatol.* 2025; 24 (1): e16569.
36. Leerapongnan P., Jurairattanaporn N., Kanokrunsee S., Udompataikul M. Comparison of the effectiveness of fractional 1550-nm erbium fiber laser and 0.05% tretinoin cream in the treatment of acanthosis nigricans: a prospective, randomized, controlled trial. *Lasers Med. Sci.* 2020; 35 (5): 1153–1158.
37. Zhang B., Xie B., Shen Y., et al. Single and combined 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser therapy in melasma: a meta-analysis. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (9): 3794–3802.
38. Jung J.W., Kim W.O., Jung H.R., et al. A face-split study to evaluate the effects of microneedle radiofrequency with q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *Ann. Dermatol.* 2019; 31 (2): 133–138.
39. Choi Y.J., Nam J.H., Kim J.Y., et al. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1064 and 595 nm on patients with melasma: a prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream-controlled clinical trial. *Lasers Surg. Med.* 2017; 49 (10): 899–907.
40. Feng J., Shen S., Song X., Xiang W. Efficacy and safety of picosecond laser for the treatment of melasma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med. Sci.* 2023; 38 (1): 84.

Melasma: Current Concepts of Etiology, Pathogenesis, and Integrated Treatment Approaches

A.R. Nogerov, PhD^{1,2}, T.O. Bykovskaya³

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² “Nogerov International Clinic”, Cosmetology and Integrative Medicine Clinic, Moscow

³ Cosmetology Clinic “Professional”, Moscow

Contact person: Alim R. Nogerov, drnogerov@yandex.ru

Melasma is an acquired skin hyperpigmentation caused by a multifactorial pathogenesis, including melanocyte hyperactivity, subclinical inflammation, and oxidative stress. Despite a wide range of topical and systemic treatments, recurrence rates remain high.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a comprehensive approach to melasma treatment, focusing on the use of hardware technologies aimed at dermal remodeling, in combination with topical depigmenting agents, systemic tranexamic acid, and photoprotection.

Material and methods. To analyze existing approaches to melasma treatment, a systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and RSCI databases. Publications published between 2010 and 2025 on the pathogenesis, etiology, and efficacy of topical, systemic, and instrumental treatments for melasma were included. Search keywords included: melasma, hyperpigmentation, laser therapy, topical treatment, tranexamic acid, and dermal remodeling. A prospective study included 100 patients with melasma who underwent combination treatment with hardware-based therapies (picosecond, thulium, and nanosecond lasers, non-ablative fractional laser, and needle X-ray) in combination with topical medications, systemic tranexamic acid, and daily photoprotection. Efficacy was assessed using the MASI, photographic assessment, and recurrence data at 6 months.

Results. Literature data support the need for a comprehensive approach. In our sample, the combination of hardware-based therapies with topical and systemic therapy resulted in clinical improvement in 86% of patients, with an average MASI reduction of $45 \pm 6\%$, while the recurrence rate at 6 months was observed in 8.6% of patients. The most pronounced effect was observed in patients receiving a combination of fractional non-ablative laser or needle X-ray with topical melanogenesis blockade and photoprotection.

Conclusion. Dermal remodeling using modern laser and radiofrequency technologies in combination with topical and systemic therapy is an effective strategy for melasma, reducing melanocyte activity, decreasing dermal inflammation, and reducing the risk of recurrence.

Keywords: melasma, hyperpigmentation, laser technologies, dermal remodeling, MASI, topical agents, tranexamic acid, photoprotection