

Пономарев И.В.¹, Андрусенко Ю.Н.², Шакина Л.Д.³

ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ НЕВУСА ОТЫ И НЕВУСА ИТО

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук», 119991, Москва;²Медицинский Центр «Институт здоровья», Харьков, 61000, Украина;³Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва**Введение.** Клинические варианты врожденных меланоцитозов дермы: невусов Оты и невуса Ито (НОИ) могут приводить к заметным косметическим эффектам, не подвергаются обратному развитию и связаны с риском малигнизации.

Цель исследования. Установить критерии и разработать алгоритм выбора оптимальной лазерной системы и радиационных условий удаления НОИ с учетом особенностей паттерна оптических свойств кожи очага при различной локализации и содержании меланина в области патологического очага.

Методы исследования. Научно-аналитический обзор данных публикаций, индексируемых в Базах данных PubMed, ScienceDirect, Embase, Web of Science, Российская Медицина, РИНЦ. Вычисление коэффициентов абсорбции лазерного излучения для различных патоморфологических вариантов локализации меланоцитоза дермы с учетом особенностей взаимодействия лазерного излучения с таргетными фототермофорами в очаге НОИ.**Результаты.** Приведены данные об эпидемиологии, истории изучения и особенностях клинической картины врожденных меланоцитозов дермы невуса Оты и невуса Ито – локализующихся, соответственно, в периокулярной и периклавикулярной области. Рассмотрены молекулярные механизмы прогрессирования НОИ у детей и подростков. Приводятся [WU1] данные об эффективности и риске побочных эффектов при лечении НОИ с помощью излучений рубинового (с длиной волны 694 нм), александритового (с длиной волны 755 нм) и неодимового лазера (1064 нм). Сопоставлены эффективность и особенности побочных эффектов при лечении НОИ лазерным излучением с различной длиной волны. Приведены критерии выбора оптимального варианта лазерного лечения НОИ: по максимальной эффективности, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале и количеству лазерных процедур, и выраженности ранних и отдаленных побочных эффектов. Впервые приведены данные вычислений количественных характеристик оптического паттерна биофотоники кожи при локализации меланоцитоза в папиллярном и ретикулярном слое дермы в периокулярной области. **Заключение.** Проведенные расчеты оптических характеристик биофотоники кожи позволяют предположить [WU2], что двухволновое облучение с длиной волны 511 нм и 578 нм позволит добиться высокой эффективности при минимальном риске развития побочных эффектов при элиминации атипичных меланоцитов при врожденном меланоцитозе в папиллярном и ретикулярном слое дермы в периокулярной области. Для разных патоморфологических вариантов локализации меланоцитов в дерме в очаге НОИ предложены алгоритмы оптимального способа лазерного лечения с помощью двухволнового излучения с длиной волны 511 нм и 578 нм, генерируемого отечественной лазерной системой на парах меди «Яхрома-Мед» производства Физического Института им. П.Н. Лебедева РАН.**Ключевые слова:** врожденный невус Оты; невус Ито; биофотоника кожи; фототермофоры; лазер на парах меди.**Для цитирования:** Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д. Лазерная хирургия невуса Оты и невуса Ито у детей и подростков. Детская хирургия. 2020; 24(5): 340-345. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-5-340-345>**Для корреспонденции:** Пономарев Игорь Владимирович, кандидат физ.-мат. наук, руководитель проекта ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН», 119991, Москва. E-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ruPonomarev I.V.¹, Andrusenko Yu.N.², Shakina L.D.³

LASER SURGERY OF NEVUS OF OTA AND NEVUS OF ITO

¹Lebedev Physical Institute, Moscow, 119991, Russian Federation²Medical Center "Institute of Health", Kharkov, 61000 Ukraine³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation**Introduction.** Clinical variants of congenital melanocytosis in the dermis- nevus of Ota and nevus of Ito (NOI) – may cause marked cosmetic effects; they fail to regress and are reported to be associated with the risk of malignancy.**Purpose.** To develop criteria and the algorithm for selecting the optimal laser system and radiation specifications to remove NOI considering specific properties of the optical pattern of skin lesions having different locations and melanin concentration.**Methods.** A scientific and analytical review of publications indexed in PubMed, ScienceDirect, Embase, Web of Science, Russian Medicine, RSCI. Calculation of laser radiation absorption coefficients for various pathomorphological variants of dermal melanocyte locations, given the peculiarities of laser light interaction with targeted photothermophores in NOI focus.**Results.** The authors present data on epidemiology, history and clinical features of congenital derma melanocytosis of nevus of Ota and nevus of Ito (NOI) - localized, predominantly in periocular and periclavicular regions. Molecular mechanisms of NOI progression in children and adolescents are discussed. There are also data [WU1] on the efficacy and risks of side effects when treating NOI lesions with ruby (wavelength 694 nm), alexandrite (wavelength 755 nm) and neodymium (wavelength 1064 nm) laser light. Effectiveness and features of side effects of different wavelengths of laser light are compared. In the article, one can find criteria for selecting an optimal option for NOI laser treatment: maximal efficiency assessed by the visual analogue scale (VAS), number of laser sessions and severity of early and late side effects. For the first time, the authors present data on calculations of quantitative characteristics of optic skin biophotonic pattern if a melanocyte is localized in the papillary and reticular dermis in periocular zone.**Conclusion.** The obtained calculations on optic characteristics of skin biophotonics suggest [WU2] that two-wave laser irradiation with wavelengths 511 nm and 578 nm will be highly effective with a minimum risk of side effects when removing atypical melanocytes in case of congenital melanocytosis in the papillary and reticular dermis in periocular zone. Algorithms for different pathomorphological variants of melanocyte located in the dermis in NOI focus have been proposed to obtain an optimal modality for laser treatment using two-wavelength laser light with 511 nm and 578 nm which is generated by Russian-made copper vapor laser system "Yakhroma-Med" manufactured by Lebedev Physical Institute subordinate to the Russian Academy of Sciences (RAS).**Key words:** congenital nevi; nevus of Ito; nevus of Ota; skin biophotonics; copper vapor laser.**For citation:** Ponomarev I.V., Andrusenko Yu.N., Shakina L.D. Laser surgery of nevus of Ota and nevus of Ito. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(5): 340-345. (In Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-5-340-345>**For correspondence:** Igor V. Ponomarev, cand. of phys-math. Sciences, project manager at Lebedev Physical Institute subordinate to the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received: June 11, 2020

Accepted: September 21, 2020

Врожденные невус Оты (НО) и невус Ито (НИ) – врожденные очаги гиперпигментации кожи, обусловленные наличием меланоцитов в дерме в периокулярной области (НО) и области плеча (НИ).

История описания, эпидемиология и клиническая картина невуса Оты

Врожденный НО – врожденный меланоз периокулярной дермы в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Впервые окулодермальный меланоз был описан американским дерматологом Вильямом Пуси (William A. Pusey, 1865–1940). Подробно впервые описан японским дерматологом Масаи Отой (Masai Ota) в 1939 г., как *nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris*, впоследствии получивший название *Nevus of Ota* «Невус Оты» [2, 3]. Частота выявления врожденного НО у новорожденных с III–IV фототипом кожи по Фитцпатрику достигает 0,014–0,034% [4]. У девочек НО возникает почти в пять раз чаще, чем у мальчиков [5] и проявляется в виде одностороннего плоского окрашенного очага в области иннервации Iб, II, реже, – вдоль всех трех ветвей тройничного нерва [6]. В редких случаях НО расположен билатерально [7]. При локализации НО на щеке меланин расположен преимущественно в верхнем слое дермы. При локализации в периорбитальной, височной или лобной области содержащие меланин клетки обнаруживаются в глубоких слоях дермы [7]. Окраска поверхности патологического очага НО обусловлена распределением меланоцитов в дерме: при локализации меланоцитов вблизи границы дермы и эпидермиса пятно отличается темно-коричневой окраской. Чем ближе к проксимальной границе дермы расположены меланоциты, тем бледнее окраска гиперпигментированной области [8, 9]. Голубовато-черная окраска патологического очага НО обусловлена преобладанием феомеланина [8]. Примерно у половины пациентов с НО выявляется голубоватая окраска склер, конъюнктивы, роговицы, радужки и сосудистой оболочки, в редких случаях – орбиты, надкостницы и окологлазных мышц, слизистой щеки и ушной раковины [10]. При дермоскопии в области НО обнаруживаются аморфные серые участки и рассеянные вкрапления коричневой и серой окраски [11].

Тяжесть НО оценивается по соотношению площади патологического очага и половины лица. Если площадь патологического очага НО менее трети площади половины лица, такая форма поражения расценивается как легкая, при величине указанного соотношения от одной до двух третей – среднетяжелая, в остальных случаях форма заболевания расценивается как тяжелая [12].

Классификации вариантов невуса Оты

По локализации патологического очага выделено 4 типа НО. К *первому типу* относятся: тип IA – легкая форма орбитального типа с локализацией в области верхнего и нижнего века, периокулярной и височной области, тип IB – легкая форма скулового типа с локализацией в зоне иннервации верхнечелюстной ветви тройничного нерва, складке нижнего века, носогубной складке и скуловой области, тип IC – легкая форма лобного типа с локализацией только в области лба, тип ID – с локализацией только на крыльях носа.

Ко *второму типу* относится среднетяжелая форма, с локализацией в области верхнего и нижнего века, щеки, периокулярной, скуловой и височной области.

К *третьему типу* относится локализация на поверхности черепа, области лба, бровей и носа, к *четвертому типу* – билатеральное поражение [13].

Для прогноза и выбора тактики ведения больного с НО предложена классификация, учитывающая иные пороки развития кожи и внекожной патологии:

- тип I – НО без вовлечения периорбитальной области, других пороков развития кожи (ДПРК) или внекожной патологии;
- тип II – НО с периорбитальной патологией, без ДПРК и внекожной патологии;
- тип III – НО с ДПРК, без внекожной патологии;
- тип IV – НО с ДПРК и внекожной патологией [14].

Согласно патоморфологической классификации, НО с локализацией меланоцитов в поверхностном слое дермы относят к поверхностному (superficial) типу S; с преимущественной локализацией в поверхностном слое дермы – к преимущественно поверхностному (superficial dominant) типу SD; при равномерном распределении меланоцитов в поверхностных и глубоких слоях дермы – диффузному (diffuse) типу Di; с преимущественной локализацией меланоцитов в глубоких слоях дермы – к преимущественно глубокому (deep dominant) типу DD; при локализации меланоцитов в глубоких слоях дермы – к глубокому (deep) типу De. О типе S и SD свидетельствует насыщенная коричневая окраска поверхности патологического очага, тогда как голубоватая слабая по интенсивности окраска характерна для НО типов Di, DD или De [7].

Сочетание НО с невусом пламенеющим (НП), впервые описанное в 1947 г., обозначается как пигментно-сосудистый факоматоз (*phacomatosis cesioflammea*) I типа [15]. При ассоциации НО только с кожной патологией предусмотрено выделение субтипа, обозначаемого буквой “a”, при наличии внекожной патологии субтип маркируется буквой “b”. Сочетание НО с врожденной мраморной кожей с телеангиоэктазией обозначается как пигментно-сосудистый факоматоз III типа (*phacomatosis cesiomarmorata*) [16].

История описания, эпидемиология и клиническая картина невуса Ито

НИ впервые был описан японским дерматологом Минором Ито (Minor Ito) в 1954 г. как *nevus fusco-caeruleus ascomio-deltoides* [17]. НИ – орфанное заболевание, встречается с частотой 1–9/100000. НИ может выявляться при рождении, но чаще обнаруживается в пубертатном периоде, когда размеры патологического очага увеличиваются, а окраска становится более яркой. [18]. Описаны случаи сочетания НО и НИ [19, 20]. Клинически НИ чаще проявляется в виде одностороннего пятна голубой, серой или коричневой окраски в области плеча, ключицы или верхней части руки. Описаны случаи двусторонней локализации НИ [20].

Дифференциальная диагностика между НО и/или НИ проводится с такими гипермеланозами кожи, как веснушки, лентиги, мелазма, пятна «кофе с молоком», пятнистый невус, поствоспалительная гиперпигментация, пигментный контактный дерматит [21].

Патогенетическое лечение НО и НИ

Патогенез НО и НИ обусловлен нарушением миграции меланоцитов через дерму в базальный слой эпидермиса до рождения ребенка [22]. Торможение миграции меланоцитов в дерме может быть связано с нарушением дифференцировки или созревания меланоцитов в ее ретикулярном или папиллярном слое [23]. Меланоциты экспрессируют рецепторы к эндотелину 3 (Edn3, ET3), ангиогенному фактору роста гепатоцитов (HGF, ФРГ), нейротрофину (NGFR/p75NTR) и эстрогену [24, 25]. Экспрессируемый сосудистым эндотелием митоген меланобластов/меланоцитов Edn3 транслирует сигналы,

Эффективность и побочные эффекты лечения невуса Оты при использовании различных лазерных систем

Возраст пациентов, годы	Число пациентов, n	Условия лазерного воздействия					Эффективность и безопасность лечения		Источник
		длина волны, нм	энергетическая экспозиция, Дж/см ²	длительность экспозиции	диаметр светового пятна, мм	количество процедур	эффективность лечения, %	побочные эффекты	
1–62	80	694	6–8,5	40 нс	4–6	2–3	87,5 !	Волдыри, гиперемия, отеки век	[41]
8–63	23	694	6	30 нс	4 • 4*	1	13 #	Волдыри, отеки, петехии, пурпура, гиперпигментация	[43]
	18	694	6	30 нс	4 • 4*	5	100		
10 мес–65 лет	15	755	4,07–6,37	750 пс	2,2–2,5	2,5*	66,7 ! 14 #	Эритема, гиперпигментация	[37]
45–53	15	755	2,83–5,26	750 пс	2,2–4	1–3	30 ! 26 #	Эритема, корки, гиперпигментация	[44]
2–55	171	1064	4–8	10 нс	2–4	1–12	84,8	Гипер- и гипопигментация	[42]
21–25	50	1064	3,45–8,5	3 нс	2–4	6	60	Гипер- и гипопигментация	[45]
16–35	19	1064	2,5 2,0–5,0		6	6–32 (17,1)	95 !	Гипер- и гипопигментация, болезненность. Отек век в отдаленном периоде	[46]

Примечание. * – среднее значение; ! – отличный эффект; # – хороший эффект.

управляющие дедифференцировкой зрелых меланоцитов с последующей блокадой их миграции в базальный слой эпидермиса [26]. ФРГ поддерживает и подавляет апоптоз меланоцитов [27]. Нейротрофины (факторы роста нервов) принимают участие в регуляции роста, дифференцировки, выживаемости и гибели меланоцитов [28]. Эстрогены могут поддерживать пролиферацию меланоцитов и повышать в них активность тирозиназы и содержание меланина [29]. В процессе полового созревания под влиянием половых гормонов интенсивность меланогенеза возрастает, что проявляется потемнением окраски и увеличением размеров патологического очага НОИ [30]. Из-за отсутствия взаимодействия между кератиноцитами и меланоцитами, экспрессируемые кератиноцитами сигнальные молекулы, подавляющие темпы пролиферации меланоцитов, не контактируют со своими лигандами меланоцитов. Это не только приводит к избыточной пролиферации и скоплению в дерме меланоцитов у границы с эпидермисом, но и препятствует миграции и тормозит дифференцировку меланобластов из ретикулярного слоя дермы [31]. Дискоординация темпов пролиферации, дифференцировки и созревания меланоцитов создает предпосылки для персистенции дермального меланозита и накопления меланина в очаге НО или НИ. Как акцептор свободных радикалов, поддерживающих своевременный апоптоз меланобластов, меланин тормозит естественную элиминацию избыточных меланобластов путем апоптоза. Накопление меланобластов в дерме неизбежно приводит к развитию гипоксии в окружающей их микросреде и микрососудистом русле. В условиях гипоксии, в меланобластах и клетках сосуда эндотелия нарастает экспрессия ФРГ и фактора роста сосуда эндотелия (ФРСЭ, VEGF) [32]. Обладающие провоспалительным и ангиогенным потенциалом ФРГ и ФРСЭ становятся промоутерами ангиогенеза и венозной гиперемии в сосудах дермы [33]. Длительная пролиферация меланоцитов в дистальных слоях дермы неизбежно тормозит миграцию меланобластов к базальному слою эпидермиса. У детей меланоциты в очаге НО локализируются преимущественно в папиллярном слое дермы, тогда как после завершения пубертатного пери-

ода не только увеличивается количество меланоцитов и содержание меланина в папиллярном слое дермы, но происходит аккумуляция меланобластов с небольшим содержанием меланина в ретикулярном слое дермы [34–36].

Для ликвидации обусловленных НОИ косметических дефектов и снижения риска их трансформации в меланому, их патогенетическое лечение должно быть направлено на полную элиминацию меланоцитов в дерме и ремоделирование ассоциированного с НОИ микрососудистого русла слоев дермы. Это свидетельствует о саногенетическом потенциале лазерного удаления НО и НИ [37].

Лазерное лечение НО и НИ

Лазерное лечение НОИ, как и при аналогичных меланозах эпидермиса и дермы (врожденные меланокитарные невусы, пятна «кофе с молоком», лентиги, мелазма), опосредуется через эффективное воздействие лазерного излучения на основные таргетные фототермоформы кожи в области патологического очага: меланин, оксигемоглобин и гемоглобин [38]. Для лазерного хирургического лечения уже использованы лазеры ближнего ИК-диапазона: рубиновый (излучение с длиной волны 694 нм), александритовый (излучение с длиной волны 755 нм) и неодимовый (излучение с длиной волны 1064 нм) [39, 40]. Эффективность лазерного лечения НОИ оценивается с помощью визуальной аналоговой шкалы (Visual Analog Scale, VAS) по отношению площади осветленной поверхности к площади всей поверхности очага гиперпигментации. Эффект лечения оценивается как полный при исчезновении гиперпигментации на всей поверхности патологического очага, при осветлении от 96 до 100% площади – как отличный, 76–95% площади поверхности – как хороший, от 51–75% – как удовлетворительный, от 26–50% – как слабый, в остальных случаях – как неудовлетворительный [41, 42].

Данные об эффективности и побочных эффектах лечения НО при лазерном облучении с различной длиной волны представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, данные публикаций о результатах лазерного лечения НО указывают, что при сходных временных характеристиках продолжительности импульса от 750 пс до 30 нс, при воздействии на очаг НО излу-

чением с длиной волны 694 нм и 755 нм эффективность лечения выше, а частота побочных эффектов ниже, чем при облучении с длиной волны 1064 нм.

Эффективность лазерного облучения патологического очага НО определяется фототермической элиминацией меланоцитов в дерме. Это возможно при повышении температуры меланина до 60 °С, при которой неизбежна его фототермическая денатурация и гибель всех содержащих меланин клеток в дерме вблизи патологического очага [48]. Фототермическая денатурация меланина непосредственно зависит от поглощения им лазерного излучения и определяется коэффициентом абсорбции. Коэффициент абсорбции излучения с длиной волны λ (нм) меланином кожи K_{amel} (1/см) можно вычислить по следующей формуле [49]:

$$K_{amel} (1/\text{см}) = 1,7 \cdot 10^{12} \cdot \lambda^{-3,48}$$

Как показывают результаты выполненных в данной работе вычислений, коэффициент абсорбции меланином излучения с длиной волны 694 нм и 755 нм составляет 220 см^{-1} и 164 см^{-1} , что значительно выше, чем поглощение излучения с длиной волны 1064 нм: $49,7 \text{ см}^{-1}$. При воздействии лазерного излучения на поверхность патологического очага НОИ полное поглощение излучения меланином складывается из его поглощения меланином в эпидермисе (балластного) и из таргетного поглощения излучения меланином в дерме. Разница между таргетным поглощением излучения меланином в дерме и балластным поглощением в эпидермисе характеризует эффективное поглощение излучения таргетным меланином в дерме. Величина эффективного поглощения лазерного излучения меланином в значительной степени определяется гистологическим типом НО. При поверхностном расположении меланоцитов (тип S) в дерме содержится большее количество меланина из-за максимальной активности основного промотора меланогенеза – тирозинкиназы [50]. По этой причине при поверхностном типе НО интенсивность окраски очага гораздо выше, а при меланоцитозе ретикулярного слоя дермы – лишь незначительно выше, чем в интактном эпидермисе [8]. Эффективность лечения НО при голубовато-черной и темно-коричневой окраске очага, то есть при большем содержании меланина в папиллярном слое дермы, оказалась выше, чем при бледно-коричневой окраске, обусловленной меланоцитозом ретикулярного слоя дермы [42]. Лазерное удаление НОИ оказывается тем более эффективным, чем меньше вклад балластного поглощения лазерного излучения меланином эпидермиса. Лечение НО у детей с помощью излучения рубинового лазера (с длиной волны 694 нм) позволило получить заметный косметический эффект после меньшего числа процедур, при которых потребовалось использовать лазерное излучение с меньшей энергетической экспозицией, чем у взрослых [36]. У детей содержание меланина в эпидермисе и, следовательно, балластное поглощение излучения эпидермальным меланином ниже, чем у взрослых [51]. Эффективность лазерного осветления патологического очага НО у детей выше, чем у взрослых, поскольку в детском возрасте количество меланина в дерме и ее толщина меньше, чем у взрослых [52].

Из представленных в табл. 1 данных следует, что при лазерном облучении с длиной волны 694 нм и 755 нм, риск развития ранних пострадационных побочных эффектов в виде эритемы и симптомов воспаления выше, чем при облучении с длиной волны 1064 нм [12]. При воздействии на очаг НО излучением с длиной волны 1064 нм пострадационные побочные эффекты возникали в отдаленном периоде в виде повреждения век, гипер- и гипопигментации и образования депрессивного рубца [53].

Возникновение таких побочных эффектов, как эритема и отек при лазерном облучении периваскулярных меланоцитов дермы обусловлено фототермической гиперемией и деструкцией клеточных и внеклеточных компонентов дермы при возникновении кровотечения из микрососудов дермы [42–45]. Развитие таких эффектов при воздействии излучения с длиной волны 694 нм и 755 нм может быть связано с нагревом сосудистой стенки микрососудов при поглощении фототермофорами крови излучения с такой длиной волны. Из-за существенно меньшего поглощения фототермофорами крови излучения с длиной волны 1064 нм, его фототермический эффект оказывается незначительным и не сопровождается развитием сосудистых реакций сразу после лазерного облучения. Однако из-за низкого поглощения меланином излучения с длиной волны 1064 нм, для достижения фототермической денатурации меланоцитов в дерме необходимо использовать высокие световые нагрузки с максимально допустимым уровнем энергетической экспозиции [45]. Из-за невысокого поглощения меланином, оксигемоглобином и гемоглобином, излучение с длиной волны 1064 нм проходит до проксимальной границы ретикулярного слоя дермы даже при минимальных размерах светового пятна. Поскольку лазерное излучение с длиной волны 1064 нм в значительной степени поглощается водой и липидами, его взаимодействие с не таргетными фототермофорами дермы сопровождается чрезмерным перегревом с последующей гибелью фибробластов и нарушением структуры внеклеточных компонентов дермы, что повышает риск развития стойкой воспалительной реакции с последующей гиперпигментацией и появлением шрамов.

Выбор оптимального режима лазерного воздействия

Оптимальный режим лазерного воздействия должен обеспечивать максимальную эффективность лазерной элиминации внутридермальных меланоцитов и фотообструкции ассоциированного с патологическим очагом сосудистого русла дермы при минимальном риске побочных эффектов. При лазерном лечении меланоцитозов дермы максимальная эффективность и селективность лазерного воздействия может обеспечиваться только облучением, в максимальной степени поглощаемым таргетными фототермофорами – меланином, оксигемоглобином и гемоглобином. Как следует из табл. 2, при избыточном содержании меланоцитов в папиллярном и ретикулярном слое дермы периокулярной области, меланин в максимальной степени поглощает излучение с длиной волны 511 нм, а фототермофоры крови в наибольшей степени поглощают излучение с длиной волны 578 нм [54].

Расчеты проведены для следующих значений параметров паттерна биофотоники кожи в папиллярном и ретикулярном слое дермы периокулярной области (что соответствует локализации меланомеланоцитов при поверхностном и глубоком типе НО): толщина пигментированной зоны эпидермиса 0,07 мм; толщина дермы в периокулярной области 0,72 мм; содержание меланина для III фототипа кожи по Фитцпатрику: в эпидермисе, папиллярном и ретикулярном слое дермы 6,12, и 9%. Содержание гемоглобина в крови 135 г/л; насыщение крови кислородом в папиллярном и ретикулярном слое 58 и 75%, содержание крови в папиллярном и ретикулярном слое дермы 2,5 и 1,4%. Данные использованы с разрешения авторов [49, 55–57].

При поверхностной локализации меланоцитов в дерме излучение, в максимальной степени поглощаемое всеми фототермофорами, не проникает ниже папиллярного слоя дермы, что исключает риск фототермической деструкции фибробластов и внеклеточных компонентов ретикулярно-

Поглощение лазерного излучения с различной длиной волны при локализации меланоцитоза в папиллярном и ретикулярном слое дермы периокулярной области

Длина волны, нм	Коэффициент абсорбции, 1/см				
	балластной абсорбции излучения меланином эпидермиса	эффективной абсорбции излучения меланином дермы		полной абсорбции излучения оксигемоглобином и гемоглобином микрососудов	
		слой дермы			
		папиллярный	ретикулярный	папиллярный	ретикулярный
511	2,68	24,90	18,01	0,505	0,274
532	2,33	21,64	15,65	0,866	0,624
578	1,75	16,22	11,73	1,070	0,830
694	0,92	8,58	6,21	0,032	0,016
755	0,69	6,40	4,63	0,023	0,013
1064	0,21	1,94	1,40	0,009	0,008

го слоя дермы и, тем самым, развитие поствоспалительной гиперпигментации после облучения патологического очага меланоцитоза дермы. При лазерном лечении дермального меланоцитоза периокулярной области или при локализации очага НО в супраорбитальной области, в области виска, корня и спинки носа, где толщина дермы минимальна, возможно получение ожидаемого эффекта лазерной элиминации меланоцитов дермы при минимальной энергетической экспозиции двухволнового излучения с длиной волны 511 и 578 нм, генерируемого лазером на парах меди при минимальных размерах светового пятна (0,7–1 мм) [7, 58–60]. При локализации НО в области лба и на щеках, с большей толщиной папиллярного слоя дермы, целесообразно использовать облучение с длиной волны 511 и 578 нм с более высоким уровнем энергетической экспозиции и минимальных размерах светового пятна. Использование световодов с минимальным размером светового пятна исключает проникновение излучения с длиной волны 578 нм в проксимальные отделы дермы и тем самым предотвращает фототермическое повреждение структуры и клеточных элементов ретикулярного слоя дермы, необходимых для полноценной регенерации кожи после лазерного облучения [49, 56, 60]. При выборе лазерной системы следует принимать во внимание, что основной фиксированной характеристикой лазерной системы является длина волны генерируемого ею излучения. По этой причине лазерная система получает название, детерминирующее именно оптическую характеристику генерируемого ею излучения, то есть, длину волны – именно эта характеристика лазерного облучения определяет оптические свойства кожи при его взаимодействии с фототермофорами кожи. Амплитудные световые характеристики (мощность и энергетическая экспозиция) и временные характеристики лазерного воздействия (длительность одного импульса, цуга импульсов или продолжительность паузы между цугами импульсов) могут быть различными при облучении с одной и той же длиной волны. Значения амплитудных и временных параметров воздействия лазерным излучением выбираются оператором с учетом индивидуальных особенностей окраски патологического очага. В отличие от врожденных дермальных меланоцитозов, ранее известных как «Монгольское пятно», в подавляющем большинстве локализованных в ретикулярном слое дермы пояснично-сакральной области и подвергающихся обратному развитию, НОИ никогда не подвергаются обратному развитию и, более того, связаны с риском малигнизации [54]. По этой причине лазерная элиминация НОИ приобретает особое значение не только для устранения косметических эффектов в эстетически

важных зонах, но и для профилактики развития злокачественных заболеваний в процессе и после завершения периода полового созревания.

Заключение

Анализ особенностей оптического паттерна биофотоники кожи при меланоцитозе папиллярного и ретикулярного слоя дермы в периокулярной и периклавикулярной области у детей и подростков позволяет предположить, что лазерное воздействие двухволновым излучением лазера на парах меди на патологический очаг невуса Оты и невуса Ито может обеспечить необходимую эффективность элиминации атипичных меланоцитов и ремоделирование микросоудистого русла дермы с минимальным риском развития побочных эффектов в раннем и отдаленном периоде после лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д.; сбор и анализ данных литературы – Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д.; анализ результатов вычислений параметров биофотоники кожи – Пономарев И.В., написание текста – Шакина Л.Д.; редактирование – Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–51, 52, 53, 55–60 см. в References)

52. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Козлова М.А., Субботин Е.А. Морфофункциональные характеристики кожи у детей, способы защиты и восстановления. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;10:35-9.
54. Пономарев И.В. Шакина Л.Д. Лазерное лечение врожденных дермальных меланоцитозов. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(1):132-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561>

REFERENCES

1. Pusey W.A. Facial naevus involving the sclera. *Ophthalm. Rec.* 1916; 618: 25.
2. Hulke J.W. Series of cases of carcinoma of the eyeball (case 2). *Ophthalmol Hosp Rep.* 1861;3:279-86
3. Ota M, Tanino H. Nevus fusco-ceruleus ophthalmomaxillaris. *Tokyo Med J.* 1939;63:1243–1245. 86
4. Chan HH, Kono T. Nevus of Ota: clinical aspects and management. *Skinmed.* 2003;2(2):89–98. doi:10.1111/j.1540-9740.2003.01706.x
5. Maheshwari R, Desai V, Sunil Kumar M V, Gaurav I. Unilateral nevus of Ota: A case report of oculodermal melanocytosis. *J Dent Allied Sci* 2016;5:39-42
6. Cronemberger S., Calixto N., Freitas H.L. Nevus of Ota: clinical-ophthalmological findings. *Rev Bras Oftalmol.* 2011; 70 (5): 278-83; Rishi P., Rishi E., Bhojwani D. Giant nevus of Ota. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(6):532–533. doi:10.4103/0301-4738.162607
7. Hirayama T, Suzuki T. A new classification of Ota's nevus based on histopathological features. *Dermatologica* 1991;183(3):169-172; Stanford DG,

- Georgouras KE. Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Australas J Dermatol*. 1996;37(1):19–25. doi:10.1111/j.1440-0960.1996.tb00989.x
8. Rho NK, Kim WS, Lee DY, et al. Histopathological parameters determining lesion colors in the nevus of Ota: a morphometric study using computer assisted image analysis. *Br J Dermatol*. 2004;150:1148–53.
 9. Ueda S, Isoda M, Imayama S. Response of naevus of Ota to Q-switched ruby laser treatment according to lesion colour. *Br J Dermatol*. 2000;142(1): 77–83
 10. Teekhasaene C, Ritch R, Rutnin U et al. Ocular findings in oculoder-mal melanocytosis. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 1114–20.
 11. Elmas ÖF, Kilitçi A. Dermoscopic Findings of Nevus of Ota *Balkan Med J*. 2019; doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2019.11.46
 12. Nam Jh, Kim Hs, Choi Yj, Jung Hj, Kim Ws. Treatment and classification of nevus of ota: a seven-year review of a single institution's experience. *Ann dermatol*. 2017; 29(4):446–453. doi:10.5021/ad.2017.29.4.446
 13. Tanino H. Nevus fuscoceruleus ophthalmomaxillaris Ota. *Jpn J Dermatol* 1939;46:435–51.
 14. Huang WH, Wang HW, Sun QN, Jin HZ, Liu YH, Ma DL, et al. A new classification of nevus of Ota. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:3910–3914.
 15. Ota M, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. *Dermatol Surg*. 1947; 52:1–3
 16. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol*. 2005 Mar;141(3):385–8
 17. Ito M. Studies on melanin. XXII. Nevus fuscoceruleus acromio-deltoides. *Tohoku J. Exper Med*. 1954. 60:10
 18. Okawa Y, Yokota R, Yamauchi A. On the extracellular sheath of dermal melanocytes in nevus fusco-ceruleus acromiodeltoideus (Ito) and Mongolian spot. An ultrastructural study. *J Invest Dermatol*. 1979;73(3):224–30. doi:10.1111/1523-1747.ep12514270
 19. Spedo M., Otani C., Amaral D. Bilateral nevus of Ota and nevus of Ito. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 68 (4), Supplement 1: ab150
 20. Mukhopadhyay AK. Unilateral Nevus of Ota with Bilateral Nevus of Ito and Palatal Lesion: A Case Report with a Proposed Clinical Modification of Tanino's Classification. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):286–9. doi:10.4103/0019-5154.113943
 21. Alshami M., Bawazir M.A., Atwan A.A. Nevus of Ota: morphological patterns and distribution in 47 Yemeni cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26, 1360–3.
 22. Que SK, Weston G, Suchecki J, Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):147–58. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.10.007
 23. Okawa Y, Yokota R, Yamauchi A. On the extracellular sheath of dermal melanocytes in nevus fusco-ceruleus acromiodeltoideus (Ito) and Mongolian spot. An ultrastructural study. *J Invest Dermatol*. 1979;73(3):224–30. doi:10.1111/1523-1747.ep12514270
 24. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4(5): a017046. doi: 10.1101/cshperspect.a017046
 25. Inampudi C, Akintoye E, Ando T, Briasoulis A. Angiogenesis in peripheral arterial disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:60–7. doi:10.1016/j.coph.2018.02.011
 26. Shinomiya A, Kayashima Y, Kinoshita K, et al. Gene duplication of endothelin 3 is closely correlated with the hyperpigmentation of the internal organs (Fibromelanosis) in silky chickens. *Genetics*. 2012;190(2):627–38. doi:10.1534/genetics.111.136705
 27. Lee JY, Kim EH, Kim KH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Acquired bilateral naevus of Ota-like macules: an immunohistological analysis of dermal melanogenic paracrine cytokine networks. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):580–5. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10066.x
 28. Filipp F.V., Li, C. & Boiko A.D. CD271 is a molecular switch with divergent roles in melanoma and melanocyte development. *Sci Rep*. 2019; 9, 7696. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42773-y>
 29. Im S, Lee E.S, Kim W, et al. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. *J Korean Med Sci*. 2002;17(1):58–64. doi:10.3346/jkms.2002.17.1.58
 30. Sitek A., Koziel S., Kasielska-Trojan A., Antoszewski B. Do skin and hair pigmentation in prepubertal and early pubertal stages correlate with 2D:4D. *Am J Hum Biol*. 2018;30(6):e12631. doi:10.1002/ajhb.23183
 31. Jeayeng S, Wongkajornsilp A, Slominski AT, Jirawatnotai S, Sampat-tavanich S, Panich U. Nrf2 in keratinocytes modulates UVB-induced DNA damage and apoptosis in melanocytes through MAPK signaling. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:918–28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.009
 32. Yu F, Lin Y, Zhan T, Chen L, Guo S. HGF expression induced by HIF-1 α promote the proliferation and tube formation of endothelial progenitor cells. *Cell Biol Int*. 2015;39(3):310–7. doi:10.1002/cbin.10397
 33. De Miguel MP, Alcaina Y, de la Maza DS, Lopez-Iglesias P. Cell metabolism under microenvironmental low oxygen tension levels in stemness, proliferation and pluripotency. *Curr Mol Med*. 2015;15(4):343–59. doi:10.2174/1566524015666150505160406
 34. Kono T, Chan HH, Erçöçen AR, et al. Use of Q-switched ruby laser in the treatment of nevus of Ota in different age groups. *Lasers Surg Med*. 2003;32(5):391–5. doi:10.1002/lsm.10171
 35. Seo HM, Choi CW, Kim WS. Beneficial effects of early treatment of nevus of Ota with low-fluence 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):142–8. doi:10.1097/DSS.0000000000000212
 36. Belkin DA, Jeon H, Weiss E, Brauer JA, Geronemus RG. Successful and safe use of Q-switched lasers in the treatment of nevus of Ota in children with phototypes IV–VI. *Lasers Surg Med*. 2018;50(1):56–60. doi:10.1002/lsm.22757
 37. Sakio R, Ohshiro T, Sasaki K, Ohshiro T. Usefulness of picosecond pulse alexandrite laser treatment for nevus of Ota. *Laser Ther*. 2018;27(4):251–5. doi:10.5978/islsm.27_18-OR-22
 38. Tanaka Y, Tsunemi Y, Kawashima M. Objective assessment of intensive targeted treatment for solar lentigines using intense pulsed light with wavelengths between 500 and 635 nm. *Lasers Surg Med*. 2016;48(1):30–5. doi:10.1002/lsm.22433
 39. Rani S, Sardana K. Variables that predict response of nevus of Ota to lasers. *J Cosmet Dermatol*. 2019Apr;18(2):464–8. doi: 10.1111/jocd.12875;
 40. Levin MK, Ng E, Bae YS, Brauer JA, Geronemus RG. Treatment of pigmentary disorders in patients with skin of color with a novel 755 nm picosecond, Q-switched ruby, and Q-switched Nd:YAG nanosecond lasers: A retrospective photographic review. *Lasers Surg Med*. 2016;48(2):181–7. doi:10.1002/lsm.22454
 41. Yang HY, Lee CW, Ro YS, et al. Q-switched ruby laser in the treatment of nevus of Ota. *J Korean Med Sci*. 1996; 11(2):165–70. doi:10.3346/jkms.1996.11.2.165
 42. Liu Y, Zeng W, Geng S. A Retrospective Study on the Characteristics of Treating Nevus of Ota by 1064-nm Q-switched Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser. *Indian J Dermatol*. 2016;61(3):347. doi:10.4103/0019-5154.182470
 43. Watanabe S, Takahashi H. Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med*. 1994;331(26):1745–50. doi:10.1056/NEJM199412293312604
 44. Ohshiro T, Ohshiro T, Sasaki K, Kishi K. Picosecond pulse duration laser treatment for dermal melanocytosis in Asians : A retrospective review. *Laser Ther*. 2016;25(2):99–104. doi:10.5978/islsm.16-OR-07
 45. Aurangabadkar S. QYAG5 Q-switched Nd:YAG Laser Treatment of Nevus of Ota: An Indian Study of 50 Patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2008;1(2):80–4. doi:10.4103/0974-2077.44164
 46. Choi CW, Kim HJ, Lee HJ, Kim YH, Kim WS. Treatment of nevus of Ota using low fluence Q-switched Nd:YAG laser. *Int J Dermatol*. 2014;53(7):861–5. doi:10.1111/ijd.12085
 47. Shah VV, Bray FN, Aldahan AS, Mlacker S, Nouri K. Lasers and nevus of Ota: a comprehensive review. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):179–85. doi:10.1007/s10103-015-1834-2
 48. Pinkert S, Zeuss D. Thermal Biology: Melanin-Based Energy Harvesting across the Tree of Life. *Curr Biol*. 2018;28(16):R887–9. doi:10.1016/j.cub.2018.07.026
 49. Jacques SL. Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol*. 2013; 58: 37–61. doi:10.1088/0031-9155/58/1/R37
 50. Murtas D, Piloni L, Diana A, et al. Tyrosinase and nestin immunohistochemical expression in melanocytic nevi as a histopathologic pattern to trace melanocyte differentiation and neogenesis. *Histochem Cell Biol*. 2019;151(2):175–85. doi:10.1007/s00418-018-1730-5
 51. Derraik JG, Rademaker M, Cutfield WS, et al. Effects of age, gender, BMI, and anatomical site on skin thickness in children and adults with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(1):e86637. doi:10.1371/journal.pone.0086637
 52. Kovaleva Yu.S., Vedler A.A., Kozlova M.A., Subbotin E.A. Morphofunctional characteristics of the skin in children, ways of protection and restoration. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018; 10: 35–9. (In Russian)
 53. Kim YJ, Whang KU, Choi WB, et al. Efficacy and safety of 1,064 nm Q-switched Nd:YAG laser treatment for removing melanocytic nevi. *Ann Dermatol*. 2012;24(2):162–7. doi:10.5021/ad.2012.24.2.162
 54. Ponomarev I.V, Shakina L.D. Laser management for congenital dermal melanocytosis. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2020; 23(1):132–7. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-132-137> (In Russ)
 55. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2668
 56. Verdel N, Marin A, Milanić M, Majaron B. Physiological and structural characterization of human skin in vivo using combined photothermal radiometry and diffuse reflectance spectroscopy. *Biomed Opt Express*. 2019; 10(2):944–60. doi:10.1364/BOE.10.000944
 57. Ponomarev IV, Topchiy S.B., Kazaryan MA, Pushkareva A.E., Klyuchareva SV, and Andrusenko Yu.N. Numerical optimization of the dual-wavelengths copper vapor laser treatment of basal cell cancer”. *Proc. SPIE* 11322, XIV International Conference on Pulsed Lasers and Laser Applications, 113221N (11 December 2019); <https://doi.org/10.1117/12.2553321>
 58. Kim YS, Lee KW, Kim JS, et al. Regional thickness of facial skin and superficial fat: Application to the minimally invasive procedures. *Clin Anat*. 2019; 32(8):1008–18. doi:10.1002/ca.2333
 59. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg*. 2010; 36(6):885–93. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x
 60. Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Numerical Modeling and Clinical Evaluation of Pulsed Dye Laser and Copper Vapor Laser in Skin Vascular Lesions Treatment. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(1):44–9. doi:10.15171/jlms.2019.07