

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
32
Vol.

№ 4, 2025



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ОТ НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

ТОМ 32, № 4, 2025

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
FREQUENCY: BI-MONTHLY

THEMATIC ISSUE

“DERMATOVENEROLOGY: FROM SCIENTIFIC ADVANCES TO THEIR CLINICAL APPLICATION”

VOL. 32, № 4, 2025

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия ПИ № ФС77-75243 от 25.03.2019 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Адрес редакции:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	15.08.2025
Дата выхода в свет:	29.08.2025

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Общественное

здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заместитель главного редактора

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)

Ответственный редактор выпуска

Сидоренко Ольга Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия)

Заведующая редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, профессор кафедры философии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по медицинской статистике (биоestatистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

Веревкин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора; директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Маявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального го-

сударственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии и аллергологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия];

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия]

Профилактическая медицина

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, член Грузинской национальной академии наук, директор автономной некоммерческой организации «Институт иммунофизиологии» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейropsychофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефирев Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образова-

ния «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина]

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, исполняющая обязанности профессора кафедры педиатрии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Диль Фридрихс — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Перуджа, Италия);

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Калифорния, США);

Каноника Джорджио Вальтер — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной

генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Червенек Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Щетле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинвич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийр Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия; Кардиология];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Патологическая физиология];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Семёнов Фёдор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия); ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Медико-биологические науки

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией интегрального здоровья человека, профессор кафедры спортивной медицины и психологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

ской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кардиохирургическим отделением I (отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия]

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия];

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина];

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология; Физиология человека и животных]

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Certificate of mass media registration, series ПИ No. ФC77-75243 dated March 25, 2019 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (ROSKOMNADZOR)
The cost of one issue:	Free price
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	15.08.2025
Date of publication:	29.08.2025

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermato-venerology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery; Public Health, Organization and

Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Guest Editor

Olga A. Sidorenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Editorial Manager

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Academic Publication Ethician

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Prof. of the Department of Philosophy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Medical Statistician (Biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Alexandr A. Verevkin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Assoc. Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director; Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Beslan N. Gurmikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology, Radiation Therapy; Surgery];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Pediatrics];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Pediatrics];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science with the Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases and Allergology, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical

Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology]

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexandr P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia) [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Institute of Immunophysiology (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology]

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Centre of Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Pathological Physiology: Human and Animal Physiology]

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Acting Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio Walter Canonica — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Respiratory Medicine, Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Prof., Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Zhasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Prof. of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Academic Research and Innovation, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (CA, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life Style and Epidemi-

ology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Ear, Nose and Throat Diseases and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Kirill O. Barbukhatti — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy];

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pediatrics; Cardiology];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1 (Restorative Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Yuriy A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) ([Oncology and Radiation Therapy; Surgery];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science, Federal Research and Clinical Centre of Reanimatology and Resuscitation (Moscow, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, Specialist of the University Clinical Hospital No. 2 (with the Functions of an Admission Unit) of the Clinic of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery; Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Preventive Medicine

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, Allergology, and Cosmetology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Scientific and Research Work, Head of the Department of Public Health and Health Care No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology]

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhskiy Research Medical University; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof. of the Department of Sports Medicine and

Psychology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhsky Research Medical University; Head of Postgraduate Study and Support of Dissertation Council Department; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof., Department of Sports Medicine and Psychology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine] Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology]

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine]

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Лазарев В.В., Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Возможности персонализированного подбора топических антибактериальных средств у больных микробной экземой на основе данных полногеномного секвенирования: проспективное сравнительное рандомизированное исследование 18
- Глушкова М.В., Саркисян О.Г., Сидоренко О.А. Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование 33
- Нуртдинова Г.М., Галимова Е.С., Кучер О.И., Газизова Д.Д., Галяутдинов А.Ф., Хисматуллина З.Р., Загидуллин Н.Ш. Клинические особенности синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза: обсервационное когортное ретроспективное исследование 49
- Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Юдин А.А. Пузырная жидкость как источник биомаркеров стероидной резистентности у больных жизнеугрожающими буллезными дерматозами: наблюдательное когортное контролируемое исследование 62
- Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Жукова О.В., Гаджигороева А.Г., Ханферьян Р.А. Сравнительная оценка цитокинового профиля у пациентов детского возраста с гнездовой алопецией с учетом наличия сопутствующих atopических заболеваний: обсервационное поперечное когортное исследование 82

ОБЗОРЫ

- Чинту Чаудхари, Винод К. Сингх, Садхна Сингх. Социально-экономические детерминанты доступа к профилактическим медицинским услугам. Проблемы и последствия проводимой политики: систематический обзор 96

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Касихина Е.И., Острцова М.Н., Алхадфар С., Уткин П.С., Солнцев В.В. Трудности диагностики петириаза лихеноидного и оспоподобного острого: клинический случай 115

ИСТОРИЯ И СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

- Антонова Н.А., Кульминская А.В., Егоров И.А. Информационное сопровождение деятельности института здравоохранения в условиях цифровизации 125

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Venyamyn V. Lazarev, Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova.** Personalized selection of topical antibacterial agents in patients with microbial eczema based on whole genome sequencing data: A prospective comparative randomized study 18
- Maria V. Glushkova, Oleg G. Sarkisian, Olga A. Sidorenko.** Pathogenetic mechanisms of skin hyperpigmentation: A cohort prospective study 33
- Guzel M. Nurtdinova, Elena S. Galimova, Olga I. Kucher, Dinara D. Gazizova, Alfred F. Galyautdinov, Zarema R. Khismatullina, Naufal Sh. Zagidullin.** Clinical features of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An observational cohort retrospective study 49
- Olga Yu. Olisova, Anfisa A. Lepekova, Alexander S. Dukhanin, Natalia P. Teplyuk, Nikolay L. Shimanovsky, Alexander A. Yudin.** Blister fluid as a source of steroid resistance biomarkers in patients with life-threatening bullous dermatoses: An observational cohort controlled study 62
- Nikolay N. Potekaev, Galina P. Tereshchenko, Olga V. Zhukova, Aida G. Gadzhigroeva, Roman A. Khanferyan.** Comparative evaluation of cytokine profiles in pediatric alopecia areata patients considering concomitant atopic diseases: A cross-sectional observational cohort study 82

REVIEWS

- Chintu Chaudhary, Vinod K. Singh, Sadhna Singh.** Socioeconomic determinants of access to preventive healthcare services challenges and policy implications: A systematic review 96

CLINICAL CASES

- Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Suzan Alhaffar, Pyotr S. Utkin, Victor V. Solntsev.** Difficulties in diagnosing pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: A clinical case report 115

HISTORY AND SOCIOLOGY OF MEDICINE

- Natalya L. Antonova, Alina V. Kulminskaya, Ivan A. Egorov.** Provision of media support for the healthcare system in the context of digital transformation 125

Уважаемые читатели!

Заболевания кожи не только снижают качество жизни пациентов, но и создают значимую социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Современная дерматовенерология сталкивается с серьезными вызовами: рост распространенности хронических дерматозов, увеличение резистентности к традиционной терапии, появление новых патогенов и сложных коморбидных состояний. В этой связи совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики дерматовенерологических заболеваний становится актуальным направлением медицинской науки.

Решение данных задач возможно только с помощью развития передовых технологий и внедрения на их основе инновационных продуктов в практическое здравоохранение, что требует активного обмена научными идеями и результатами исследований внутри профессионального сообщества. Прогресс в данной области невозможен без интеграции фундаментальных и клинических исследований, применения цифровых технологий, персонализированной медицины и биопрепаратов. Особое значение приобретают междисциплинарные исследования, объединяющие дерматологию, иммунологию, генетику, микробиологию и биоинформатику.

Рецензируемые издания играют ключевую роль в профессиональном общении, помогая распространять результаты современных исследований и внедрять фундаментальные открытия в клиническую работу. Данный тематический выпуск журнала призван стать площадкой для обмена актуальными научными данными и клиническими наблюдениями в области дерматовенерологии и смежных специальностей. В представленных статьях авторами рассматриваются наиболее значимые проблемы специальности, включающие как вопросы инновационных подходов в диагностике, так и передовые методы терапии кожных заболеваний.

Исследование В. В. Лазарева и соавторов посвящено изучению микробиоты кожи у пациентов с хронической микробной экземой и оценке эффективности персонализированного подхода к наружной терапии с учетом антибиотикорезистентности микроорганизмов. Для анализа показателей микробиома кожи и определения антибиотикорезистентности применялся метод полногеномного секвенирования (Whole Genome Sequencing, WGS). В ходе исследования было установлено, что у пациентов с хронической микробной экземой кожный биоценоз отличался значительным преобладанием условно-патогенных микроорганизмов, а количество представителей функциональной флоры ограничено. Индивидуальный подбор топических антибактериальных препаратов на основе

данных WGS способствовал уменьшению частоты рецидивов и восстановлению нормального микробного состава кожи. Эти данные демонстрируют важность учета индивидуальных особенностей микробиоты и антибиотикорезистентности при лечении микробной экземы, а также подтверждают перспективность применения метагеномного секвенирования как диагностического инструмента в дерматологии.

М. В. Глушкова и соавторы акцентируют внимание на проблеме приобретенных гиперпигментаций кожи. В исследовании рассматривается роль системных метаболических изменений, в частности показателей липидного обмена и энергетического метаболизма, в формировании гиперпигментированных очагов. У пациентов с гиперпигментацией выявлено повышение уровня атерогенных фракций липопротеидов и триглицеридов, что может свидетельствовать о постоянной потребности клеток в синтезе мембранных липидов и поддержании повышенного клеточного метаболизма, необходимого для регенерации эпидермиса. При этом наблюдается перераспределение кислорода в клеточных структурах, что ведет к увеличению концентрации лактата и формированию локальной тканевой гипоксии. Авторы делают вывод о том, что гиперпигментация сопровождается глубокой перестройкой метаболизма, направленной на поддержание энергетического баланса в условиях повышенной клеточной активности. Полученные данные открывают новые перспективы в изучении патогенеза гиперпигментации и могут помочь в разработке более эффективных методов лечения.

Исследование Г. М. Нуртдиновой и соавторов посвящено изучению синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза — тяжелых, жизнеугрожающих состояний, сопровождающихся обширным поражением кожи и слизистых оболочек. Основной целью работы было сравнение этиологии, клинических особенностей и показателей летальности среди пациентов с данными заболеваниями. Авторы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в аллергологическое отделение. Основными триггерами заболеваний оказались антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, противосудорожные и антиретровирусные препараты, а также вирусные инфекции. Описанные факторы были более значимы для развития токсического эпидермального некролиза, чем для синдрома Стивенса — Джонсона. Выявлено, что клинические проявления токсического эпидермального некролиза чаще манифестируют в первую неделю после приема препарата. Чем старше возраст пациента, серьезнее сопутствующее заболевание и обширнее площадь поражения кожи,

тем хуже прогноз заболевания. Все летальные случаи были зарегистрированы среди пациентов с наиболее высокими баллами по SCORTEN, при этом реальная летальность оказалась существенно ниже прогнозируемой.

О.Ю. Олисова и соавторы представили результаты изучения механизмов стероидной резистентности у больных жизнеугрожающими буллезными дерматозами. Для этого был проведен анализ уровней иммунологических показателей в сыворотке крови и пузырной жидкости больных акантолитической пузырчаткой, буллезным пемфигоидом, синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом. Обнаружено, что у стероид-резистентных пациентов в сыворотке повышен уровень хемотаксического белка эозинофилов и TNF- α , тогда как в пузырной жидкости у стероид-чувствительных больных выше концентрация интерлейкина-8. У пациентов с буллезным пемфигоидом, не отвечающих на терапию, в пузырной жидкости обнаружено значительное увеличение интерлейкинов -15, -4, -8 и гранулизына. При этом уровень исследуемых показателей у всех пациентов был выше в пузырной жидкости по сравнению с сывороткой крови. Авторы приходят к выводу, что в перспективе анализ пузырной жидкости может быть использован в качестве экспресс-диагностики тяжелых буллезных дерматозов, мониторинга ответа на терапию в режиме реального времени, а также для прогноза течения данных заболеваний.

В статье Н.Н. Потекаева и соавторов проанализированы иммунологические особенности гнездовой алопеции с учетом тяжести патологического процесса и наличия сопутствующих atopических заболеваний. Для этого методом мультиплексного анализа были определены уровни 20 цитокинов в сыворотке крови больных. Результаты показали связь между тяжестью гнездовой алопеции и повышенной продукцией всех Th17-клеточных медиаторов, кроме IL-17A, при этом уровень IL-2 и IL-4 снижался при прогрессировании и хронизации патологического процесса. Авторами отмечено, что у пациентов с сопутствующими atopическими заболеваниями активность Th2-типа иммунного ответа более выражена и может оказывать определенное влияние на Th17-иммунную ось. Полученные результаты указывают на системный и многокомпонентный характер патологического процесса при гнездовой алопеции и могут быть полезны для разработки терапевтических стратегий, нацеленных на конкретные иммунные мишени.

Ученые из Индии Chintu Chaudhary и соавторы представили систематический обзор, посвященный влиянию социально-экономических факторов на доступность профилактической медицинской помощи. Исследование выявило, что в странах с низким и средним уровнем дохода основными барьерами являются финансовые ограничения, географическая недоступность и культурные особенности, тогда как в условиях высокого экономического развития, несмотря на широкий охват населения услугами здравоохранения, наблюдается значительное социально-

экономическое неравенство. В статье подчеркивается комплексное воздействие социально-экономических детерминант на возможности получения медицинской помощи. Акцентируется внимание на том, что для повышения доступности здравоохранения необходимо внедрение адаптированных к местным условиям стратегий преодоления финансовых и географических барьеров, а также повышение медицинской грамотности населения.

В разделе «Клинические случаи» Е.И. Касихина и соавторы приводят редкий случай пситириаз лихеноидного и осподобного острого у ребенка, обращая внимание на нетипичные особенности клинического течения заболевания и подчеркивая сложности диагностики. Особое внимание уделяется связи дебюта пситириаз с перенесенной энтеровирусной инфекцией. Авторы подчеркивают необходимость длительного междисциплинарного наблюдения за такими пациентами, особенно в эпидемически неблагоприятные периоды.

Рубрика «История и социология медицины» позволяет взглянуть на современную систему здравоохранения через призму времени и социальных процессов. Она помогает понять, как медицинские практики, теории и институты развивались, какие факторы влияли на их формирование и какие последствия это имело для общества. В работе Н.А. Антоновой и коллег представлены данные анализа информационного сопровождения деятельности института здравоохранения как источника формирования повестки дня в условиях цифровизации. Результаты показали, что ключевыми темами информационного сопровождения являются национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография», текущая деятельность медучреждений и профилактика заболеваний. При этом обращения граждан преимущественно касаются индивидуально-локальных проблем, что может служить основой для новых инфоповодов. Авторы делают вывод, что повестка дня, формируемая Министерством здравоохранения региона, может быть расширена за счет общественной повестки, которую создают граждане, в том числе через обращения. Такой подход способен сократить число обращений и может способствовать развитию практик здоровьесберегающего поведения среди населения.

Каждая публикация основана на современных научных данных и клиническом опыте, что делает их практическое применение особенно ценным. Мы убеждены, что материалы этого номера окажутся полезными не только для дерматовенерологов, но и для врачей других специальностей, поскольку кожные заболевания часто требуют междисциплинарного подхода. Редакция выражает искреннюю благодарность всем авторам за их труд и надеется, что представленные исследования будут полезны для дальнейшего развития клинической и научной дерматовенерологии.

*Ответственный редактор выпуска
профессор Сидоренко Ольга Анатольевна*

Dear Readers!

Skin diseases not only reduce the quality of patients' life of, but also create a significant socio-economic burden on the health care system. Modern skin and venereal diseases as a science faces serious challenges, which include the prevalence of chronic dermatoses, increasing resistance to traditional therapy, and the emergence of new pathogens and complex comorbid conditions. In this regard, improving the methods of diagnosis, treatment and prevention of skin and venereal diseases becomes a relevant area of medicine.

The solution to these problems is possible only through the development of advanced technologies and the introduction of innovative products based on them into practical health care, which requires an active exchange of scientific ideas and research results within the professional community. Progress in this area is impossible without the integration of fundamental and clinical research, the use of digital technologies, personalized medicine, and biopreparations. Interdisciplinary research, which combines dermatology, immunology, genetics, microbiology, and bioinformatics, is of particular importance.

Peer-reviewed publications play a key role in professional communication, helping to disseminate the results of modern research and implement fundamental discoveries in clinical

practice. This thematic issue of the journal is intended to become a platform for the exchange of current scientific data and clinical observations in the field of skin and venereal diseases and related areas. In the presented articles, the authors consider the most significant problems of the specialty, including both innovative approach to diagnostics and advanced methods of treating skin diseases. The section "History and Sociology of Medicine" allows looking at the modern health care system through the prism of time and social processes. It helps us understand how medical practices, theories, and institutions developed, what factors influenced their formation, and what consequences this had for society. Each publication is based on modern scientific data and clinical experience, which makes their practical application especially valuable. I am convinced that the materials of this issue will be useful not only for dermatovenerologists, but also for doctors of other specialties, since skin diseases often require an interdisciplinary approach. The editors express their sincere gratitude to all the authors for their work and hope that the presented studies will be useful for the further development of clinical and scientific skin and venereal diseases.

Guest Editor
Prof. Olga A. Sidorenko

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-18-32>

УДК: 616.521-022.7:615.281



Возможности персонализированного подбора топических антибактериальных средств у больных микробной экземой на основе данных полногеномного секвенирования: проспективное сравнительное рандомизированное исследование

В.В. Лазарев[✉], М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Микробиота кожи каждого человека уникальна и включает разнообразное резидентное и транзитное сообщество, композиция которого определяется строго индивидуально. Данное исследование направлено на идентификацию геномов микроорганизмов кожи у пациентов с хронической микробной экземой. **Цель исследования:** оценить клиническую эффективность комплексной терапии больных микробной экземой с персонализированным подбором топических антибактериальных средств с учетом определения антибиотикорезистентности методом полногеномного секвенирования. **Методы.** В проспективном сравнительном рандомизированном исследовании приняли участие 60 больных микробной экземой в стадии обострения, которые случайным образом были разделены на две группы по 30 человек: основную и сравнения. В группе сравнения (группа 2, $n = 30$) пациентам проводили терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям. В основной группе (группа 1, $n = 30$) пациентов также проводилась традиционная терапия, при этом топические антибактериальные средства были подобраны персонализировано на основе данных антибиотикорезистентности. На 21-й день терапии пациентам обеих групп в схему лечения был добавлен эмомент с пробиотическим компонентом. Больные проходили терапию, наблюдение и обследование на базе кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клиническое исследование выполнено в период с декабря 2023 по декабрь 2024 года. Сроки наблюдения в исследовании были разделены на несколько этапов: до начала терапии, на 14-й, 21-й дни и спустя 6 месяцев после лечения. В работе проводился сравнительный анализ микробиома пораженных участков кожи у больных и оценивалось влияние топического антибактериального препарата, подобранного на основе данных полногеномного секвенирования. Лабораторный этап настоящего исследования выполнен на двух базах: клинико-диагностическая лаборатория «CL Lab» (общество с ограниченной ответственностью «СЛ Медикалгруп») г. Краснодара и генетическая лаборатория «Сербалаб» (общество с ограниченной ответственностью «Сербалаб») в г. Санкт-Петербурге. Для оценки кожного патологического процесса использовали индекс площади поражения и тяжести атопического дерматита (Eczema Area and Severity Index, EASI). Статистическая обработка данных производилась с использованием статистического пакета Statistica 12.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Статистическое описание количественных показателей осуществлялось с помощью медианы и квартилей (Me ($Q1$; $Q3$)) и среднего со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Статистически значимыми различия считали при уровне ошибки $p < 0,05$. **Результаты.** Во время обострения у больных хронической микробной экземой наблюдалось смещение микробного равновесия в сторону увеличения микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, присутствующих на пораженных участках кожи, при этом количество функциональных бактерий было ограничено. Уже на 14-й день была отмечена более выраженная тенденция к восстановлению здорового микробиома у пациентов основной группы. К 6-му месяцу лечения у пациентов основной группы наблюдалось большее снижение микробной колонизации в очагах поражения микробной экземы, чем в группе сравнения, а доля функционалов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* была увеличена по сравнению со значениями до лечения в 2,31 и 2,10 раза соответственно. При этом в основной группе рецидив заболевания произошел у 2 пациентов (против 5 в группе сравнения), что может говорить о большей эффективности предложенного в исследовании метода терапии. **Заключение.** Метод полногеномного секвенирования позволяет определить таксономическое разнообразие микробиома. Персонализированное применение топического антибактериального средства в комплексной терапии в основной группе пациентов способствует более быстрому восстановлению здорового микробиома кожи, чем в группе сравнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробная экзема, микробиом кожи, микробиом кишечника, микробиота, метагеномное секвенирование

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лазарев В. В., Тлиш М. М., Шавилова М. Е. Возможности персонализированного подбора топических антибактериальных средств у больных микробной экземой на основе данных полногеномного секвенирования: проспективное сравнительное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):18–32. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-18-32>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено за счет средств общества с ограниченной ответственностью «СЛ Медикалгруп», договор № 358–24 от 01.02.2024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

© Лазарев В. В., Тлиш М. М., Шавилова М. Е., 2025

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия), протокол № 125 от 12.09.2023.

ВКЛАД АВТОРОВ: В.В. Лазарев, М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова — разработка концепции и дизайна исследования; В.В. Лазарев, М.Е. Шавилова — сбор данных; В.В. Лазарев, М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова — анализ и интерпретация результатов; В.В. Лазарев, М.М. Тлиш — обзор литературы, проведение статистического анализа; В.В. Лазарев, М.М. Тлиш — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; М.Е. Шавилова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Лазарев Вениамин Викторович, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: gorod256@inbox.ru

Получена: 10.01.2025 / Получена после доработки: 02.06.2025 / Принята к публикации: 18.07.2025

Personalized selection of topical antibacterial agents in patients with microbial eczema based on whole genome sequencing data: A prospective comparative randomized study

Venyamyn V. Lazarev✉, Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Each individual has a unique skin microbiota that includes a diverse resident and transient community displaying an individualized composition. This study focuses on the identification of skin microbial genomes in patients with chronic microbial eczema. **Objective.** To evaluate the clinical efficacy of complex therapy in patients with microbial eczema using personalized selection of topical antibacterial agents while taking into account the determination of antibiotic resistance by whole genome sequencing. **Methods.** The prospective comparative randomized study involved 60 patients with microbial eczema in the exacerbation stage, who were randomly divided into two groups of 30 people each: main and control groups. In the control group (group 2, $n = 30$) patients were treated according to the Federal Clinical Guidelines. In the main group (group 1, $n = 30$) patients were also treated with conventional therapy, while topical antibacterial agents were selected in a personalized manner based on antibiotic resistance data. On the 21st day of therapy, an emollient with a probiotic component was added to the treatment regimen for patients of both groups. The patients underwent therapy, observation, and examination at the Department of Dermatovenereology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. The clinical study was performed between December 2023 and December 2024. The observation periods in the study were divided into several stages: before the start of therapy, on days 14, 21, and six months after treatment. In this study, the microbiome of the affected skin areas of the patients was analyzed comparatively, and the effect of topical antibacterial preparation selected on the basis of whole genome sequencing data was evaluated. The laboratory stage of the present study was conducted at two sites: CL Lab Clinical Diagnostic Laboratory ("CL Medicalgroup" LLC) in Krasnodar and Serbalab Genetic Laboratory ("Serbalab" LLC) in St. Petersburg. The Eczema Area and Severity Index (EASI) was used to evaluate the skin pathologic process. Statistical processing of data was performed using the Statistica 12.0 software package (StatSoft, USA) and Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA). Quantitative parameters were statistically described using median and quartiles ($Me (Q1; Q3)$), along with mean with standard deviation ($M \pm SD$). Differences were considered statistically significant at the error level of $p < 0.05$. **Results.** During exacerbation in patients with chronic microbial eczema, the microbial equilibrium shifted towards an increase in microorganisms *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* that were present on the affected skin areas, while the number of functional bacteria was limited. A more pronounced tendency to restoration of healthy microbiome in the patients of the main group was observed as soon as the 14th day. By the 6th month of treatment, the patients of the main group experienced a greater decrease in microbial colonization in the foci of microbial eczema lesions than in the control group, whereas the proportion of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus functionalis* was increased compared to the pre-treatment values by 2.31 and 2.10 times, respectively. In addition, the disease relapse occurred in two patients in the main group (versus five in the control group), which may indicate the higher efficacy of the therapy method proposed in the study. **Conclusion.** Whole genome sequencing method identifies the taxonomic diversity of the microbiome. Personalized application of topical antibacterial agent in complex therapy in the main group of patients promotes faster restoration of healthy skin microbiome than in the control group.

KEYWORDS: microbial eczema, skin microbiome, gut microbiome, microbiota, metagenomic sequencing

FOR CITATION: Lazarev V.V., Tlish M.M., Shavilova M.E. Personalized selection of topical antibacterial agents in patients with microbial eczema based on whole genome sequencing data: A prospective comparative randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):18–32. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-18-32>

FUNDING: the study was carried out at the expense of CL Medicalgroup LLC, contract No. 358-24 dated 01.02.2024.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 125 of September 12, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: V.V. Lazarev, M.M. Tlish, M.E. Shavilova — concept statement and study design; V.V. Lazarev, M.E. Shavilova — data collection; V.V. Lazarev, M.M. Tlish, M.E. Shavilova — analysis and interpretation of the results; V.V. Lazarev, M.M. Tlish — literature review and statistical analysis; V.V. Lazarev, M.M. Tlish — drafting of the manuscript and preparation of its final version; M.E. Shavilova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Venyamyn V. Lazarev, Assistant of the Department of Dermatovenerology, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: gorod256@inbox.ru

Received: 10.01.2025 / **Revised:** 02.06.2025 / **Accepted:** 18.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая микробная экзема (МЭ) — это распространенное рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, которое значительно ухудшает качество жизни пациентов [1, 2]. У генетически предрасположенных лиц с нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета данное заболевание может быть спровоцировано экзогенными и эндогенными факторами. Еще одним фактором, поддерживающим хроническое воспаление на коже при микробной экземе, является дисбиоз и скудное физиологическое разнообразие микробиоты кожи. Тяжесть течения заболевания коррелирует с преобладанием на коже пациентов вирулентных штаммов *Staphylococcus aureus*, заражение которыми происходит вследствие недостатка антимикробных пептидов и дисрегуляции врожденного иммунитета. Это сопровождается нарушением целостности эпидермального кожного барьера, активацией работы протеаз кожи и синтеза суперантигенов (SEA (staphylococcal enterotoxin A), SEB (staphylococcal enterotoxin B), SEC (staphylococcal enterotoxin C) и токсин-1 синдрома токсического шока (TSST 1; toxic shock syndrome toxin)). Последние активируют Th-лимфоциты (Th2) без предварительной презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток и запускают выброс цитокинов (IL36 (interleukin), IL17, IL31, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин; thymic stromal lymphopoietin)), избыток которых приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что создает благоприятную среду для патогенных микроорганизмов [3–5].

Микробная экзема склонна к обострениям, что связано с увеличением количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов на коже. Последнее создает предпосылки для развития аутоаллергического компонента и перехода заболевания в хроническую форму. В период обострения для острого воспаления кожи характерны зуд, сухость, шелушение, а также образование везикул, быстро превращающихся в мокнущие эрозии (серозные колодцы) или серозные корки. На фоне длительного течения заболевания пациенты испытывают стресс, что является дополнительным триггером для манифестации воспалительных реакций и активации условно-патогенной флоры. [6, 7]

Микробиом кожи при хронической микробной экземе претерпевает дисбиотические изменения, характеризующиеся

увеличением доли микроорганизмов различных условно-патогенных семейств: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridioides difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, которые заменяют представителей функциональной флоры (*Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*)¹ [8]. Также в патогенезе МЭ описана роль неспецифических возбудителей, таких как *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. septicum* [9, 10].

Этиопатогенетические механизмы развития микробной экземы обуславливают необходимость назначения антибактериальных препаратов. Курсы системной и наружной антибактериальной терапии у пациентов с хронической МЭ позволяют снизить обсемененность представителями бактериальной патогенной флоры. Это может сопровождаться снижением воспалительных процессов и улучшением клинической картины экземы [10].

Все более актуальной в последнее время становится проблема нарастающей устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам. Их нерациональное использование может приводить к потенциальному развитию резистентности к системным и топическим антибактериальным лекарственным средствам [11]. Развитие антибиотикорезистентности обусловлено генетическими механизмами: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов [12, 13].

Перспективным направлением является использование молекулярно-генетических методов диагностики для выявления антибиотикорезистентности. Новый молекулярно-генетический метод полногеномного секвенирования (WGS; whole genome sequencing) способствует углубленному анализу состава микробиома. Этот метод используется для идентификации и геномной характеристики архей, бактерий, грибов, паразитов и вирусов без необходимости предварительной идентификации конкретного патогена непосредственно из клинических образцов. WGS дает оценку антибиотикорезистентности, генов токсичности и рекомендации по пробиотической коррекции для лечащего врача. Без учета этих данных, полученных в ходе WGS, лечение микробной экземы может быть неэффективным и приводить к увеличению числа рецидивов и ухудшению клинической картины заболевания. Таким

¹ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Экзема. 2024. 56 с.

образом, учитывая чувствительность патогенов к антибактериальным препаратам, очень важным является вопрос персонализации терапии [14, 15].

Современные методы лечения больных хронической МЭ кортикостероидами, иммуномодуляторами и антибактериальными средствами часто оказываются недостаточно эффективными и могут иметь побочные эффекты, включая дополнительное нарушение их микробиома. Это подчеркивает необходимость поиска новых методов терапии, направленных не только на устранение симптомов заболевания, но и на восстановление нарушенного микробиома. В последнее время изучается возможность оптимизации терапии микробной экземы путем коррекции микробиома с помощью пробиотиков, что может привести к повышению эффективности лечения и достижению более стойкой ремиссии [16].

Bifida Ferment Lysate и *Lactobacillus Ferment* — наиболее часто используемые компоненты в средствах для ухода за кожей, относящиеся к категории «пробиотиков». Они представляют собой продукты ферментации, полученные из бактерий *Bifida* и *Lactobacillus* соответственно. В наружных пробиотиках, в отличие от системных, используются лизаты (продукты распада) этих бактерий, восстанавливают микробиом, укрепляя кожный барьер, и оказывают успокаивающее и антимикробное действие [17]. Это диктует необходимость включения топических пробиотиков в комплексную терапию микробной экземы.

Таким образом, проведение настоящего исследования позволит оптимизировать терапию больных МЭ, направленную на коррекцию микробиома, что, в свою очередь, повысит эффективность лечения данной патологии.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность комплексной терапии больных микробной экземой с персонализированным подбором топических антибактериальных средств с учетом определения антибиотикорезистентности методом полногеномного секвенирования.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в соответствии с дизайном проспективного сравнительного рандомизированного исследования с участием 60 больных с хронической микробной экземой в стадии обострения, проходивших терапию, наблюдение и обследование на базе кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Критерии соответствия

Критерии включения

Диагноз «хроническая микробная экзема» (длительность заболевания не менее 6 месяцев); отсутствие других заболеваний кожи; возраст от 18 до 70 лет; отсутствие

в течение последнего месяца системной и/или местной антибактериальной терапии; подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии не включения

Наличие злокачественных новообразований; наличие в анамнезе хронических соматических заболеваний или заболеваний неопластического характера; диагноз «острая микробная экзема»; наличие в анамнезе заболеваний, связанных с иммунокомпрометированным состоянием пациентов.

Критерии исключения

Отказ от дальнейшего участия в исследовании, отказ от динамического наблюдения.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Испытуемые лица проходили курс лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР)². Лабораторный этап настоящего исследования выполнен на двух базах: клинико-диагностическая лаборатория «CL Lab» (общество с ограниченной ответственностью «СЛ Медикалгрупп») г. Краснодара и генетическая лаборатория «Сербалаб» (общество с ограниченной ответственностью «Сербалаб») в г. Санкт-Петербурге.

Продолжительность исследования

Набор и распределение пациентов по группам, клиническое исследование, включая лабораторный этап, выполнены в период с декабря 2023 по декабрь 2024 года. Наблюдение испытуемых проводилось в течение 6 месяцев.

Медицинские вмешательства

Все испытуемые лица выступали в качестве доноров биоматериала (соскоб с пораженных участков кожи) для проведения лабораторного этапа исследования. Выполнялись осмотр врачом дерматовенерологом, сбор анамнеза, проведение микроскопического и бактериологического исследования покровов кожи, анкетирование.

Пациентам обеих групп проводили традиционную терапию согласно ФКР³: 1) антигистаминные препараты (цетиризин 10 мг/сутки вечером в течение 14 дней); 2) системные антибактериальные препараты (азитромицин 500 мг/сут в 1-е сутки, затем 250 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней); 3) наружно применялись растворы анилиновых красителей (метилтиониния хлорид 1% водный раствор 2 раза в день на зону поражения в течение 7 дней); 4) дезинтоксикационные препараты (натрия тиосульфат 30% раствор внутривенно 5,0–10,0 мл 1 раз в сутки 10 дней).

В группе сравнения применялись топические глюкокортикостероиды в комбинации с антибактериальным средством (бетаметазон + гентамицин 0,1% + 0,1% крем для наружного применения 2 раза в сутки на пораженные участки кожи в течение 14 дней).

Исходя из цели исследования в основной группе пациентов топические антибактериальные средства были

² Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Экзема. 2024. 56 с.

³ Там же.

подобраны персонализировано на основе данных антибиотикорезистентности, полученных в ходе WGS (бетаметазон + фузидовая кислота, крем для наружного применения, 1 раз в сутки в течение 14 дней с утра и фузидовая кислота 2%, крем для наружного применения, 1 раз в сутки 14 дней).

На 21-й день терапии всем пациентам обеих групп в схему лечения был добавлен эмомент с пробиотическим компонентом.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования считали завершение периода лечения и наблюдения в течение 6 месяцев. Оценивали эффективность персонализированного применения топических антибиотиков в комплексной терапии согласно ФКР⁴. Анализировали тяжесть течения хронической микробной экземы на основе индекса EASI. В различные сроки наблюдения рассматривали таксономический микробный профиль поражений кожи пациентов сравниваемых групп.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

В исследовании использовался метод WGS с интерпретацией, который позволяет выделить таксономический профиль кожи, оказывающий влияние на течение заболевания. Забор биоматериала у пациентов с хронической МЭ проводили с пораженных участков кожи до начала терапии, на 14-й, 21-й дни и спустя 6 месяцев после лечения. Образцы из очагов поражения для молекулярно-генетического исследования собирали с помощью мазка, взятого одноразовыми стерильными тампонами с ватным наконечником. Тампоны предварительно смачивали стерильным буферным раствором и плотно втирали в течение 20 секунд в пораженную кожу. Затем образцы с ватных палочек хранили в пробирке, заполненной стерильным буферным раствором. Геномную ДНК выделяли из образцов, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе. Гомогенизация проводилась с последующей экстракцией ДНК методом сорбентной колонки (Qiagen, Germantown, MD, USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Гены ДНК различных регионов были амплифицированы с использованием праймера из вариабельных регионов 3–4, что делает таксономический охват исследования более широким. Результат анализа WGS представляли в условных единицах измерения. Условная единица измерения была равна количеству случаев чтения последовательности нуклеотидов определенного микроорганизма среди ста случаев чтения всех последовательностей нуклеотидов одного образца биоматериала пациента.

Для оценки кожного патологического процесса использовали индекс площади поражения и тяжести атопического дерматита (Eczema Area and Severity Index, EASI) [18,

19]. Степень тяжести заболевания, отражающая клинические признаки заболевания (эритему, отек, эксфолиацию, лихенификацию), оценивалась в баллах: легкая — 0,1–1,0; умеренная — 1,1–7,0; средняя — 7,1–21,0; тяжелая — 21,1–50,0; очень тяжелая — 50,1–72,0.

Рандомизация

Для объективности исследования был применен метод «конвертов». Суть заключалась в случайном распределении пациентов по группам отдельно для мужчин (30 больных) и для женщин (30 больных). Были подготовлены два пакета, содержащих по 30 непрозрачных конвертов, в которых находились карточки, 15 из которых содержали цифру «1» и остальные 15 — цифру «2», цифры означали номер группы исследования. После этого пациентом извлекался из пакета для мужчин один конверт с указанием номера группы и пациенткой извлекался из пакета для женщин один конверт, номер на карточке определял, в какую группу попадет больная. Такой подход детерминировал равенство групп по полу и гарантировал случайное распределение участников при формировании групп.

Обеспечение анонимности данных

Получение и последующая обработка данных пациентов проводились обезличенно. Был введен специальный ключевой код для каждого больного без привязки к персональным данным.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборок не проводился.

Статистические методы

У каждого пациента основной группы (группа 1) и группы сравнения (группа 2) оценивалась обсемененность кожи различными микроорганизмами в условных единицах. Первичные данные по микробиому для статистического анализа представляли собой распределения встречаемости изучаемых патологических и непатологических микроорганизмов, измеренных для каждого таксона и для каждого пациента в условных единицах.

Статистическая обработка первичных данных производилась с использованием статистического пакета программы Statistica 12.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США).

Статистическое описание количественных показателей по каждому пациенту в основной группе и группе сравнения осуществлялось с помощью медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q_1 ; Q_3) в виде записи ($Me (Q_1; Q_3)$), если при проверке на нормальность с помощью критериев Колмогорова, Смирнова, Шапиро — Уилка гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Для сравнения таких показателей у независимых групп использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Сравнение показателей одной клинической группы, но в разные сроки наблюдения производилось с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона.

⁴ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Экзема. 2024. 56 с.

Статистическое описание количественных показателей по каждому пациенту в группах 1 и 2 осуществлялось с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в виде записи ($M \pm SD$), если при проверке на нормальность с помощью критериев Колмогорова, Смирнова, Шапиро — Уилка гипотеза о нормальности распределения не отклонялась. Для сравнения таких показателей у независимых групп использовался параметрический критерий Стьюдента. Сравнение показателей одной клинической группы, но в разные сроки наблюдения производилось с помощью параметрического парного критерия Стьюдента.

Сравнение структурных показателей или качественных показателей между разными клиническими группами производилось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера при малых количествах членов выборки. Статистически значимыми различия считали при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Принцип формирования выборок и общий дизайн исследования представлены на блок-схеме (рис. 1). Испытуемые лица двух групп выступали в роли доноров биоматериала (был проведен соскоб с пораженных участков кожи) для проведения лабораторных исследований. Общее количество больных было сформировано за счет включения пациентов с хронической микробной экземой в соответствии с критериями включения пациентов в исследование. Случайным способом были сформированы две группы: основная (группа 1) и сравнения (группа 2). Больные группы сравнения ($n = 30$) получали стандартную терапию согласно ФКР. В основной группе ($n = 30$) также проводилась традиционная терапия, но при этом топические антибактериальные средства были подобраны персонализированно на основе данных антибиотикорезистентности, полученных в ходе WGS.

Характеристики выборки (групп) исследования

Случайно отобранные пациенты в исследуемые группы по различным показателям до лечения были сопоставимы. Рассмотрим антропометрические показатели (табл. 1).

В обеих группах под наблюдением находились по 15 женщин (15/30, 50,00%) и по 15 мужчин (15/30, 50,00%), т.е. по половому составу групп было полное совпадение. Средний возраст больных в группе 1 составил $37,50 \pm 13,71$ года, а в группе 2 — $41,43 \pm 16,14$ года, при этом статистической значимости различий среднего значения возраста не выявлено ($p = 0,313$), т.е. до начала лечения группы сопоставимы. Значения среднего роста в группах 1 и 2 также были сопоставимы. В группе 1 средний рост был равен 171 ± 9 см, а в группе 2 — 170 ± 8 см, различия были не значимы ($p = 0,832$). По массе пациентов средние значения отличались. Так, в группе 1 средняя масса была $70,10 \pm 14,20$ кг, а в группе 2 — $67,50 \pm 13,80$ кг, но статистической значимости не установлено ($p = 0,475$).

Показатели индекса массы тела так же, как и вышеуказанные антропометрические показатели, имели отличия для средних значений групп, однако эти отличия статисти-

чески не значимы ($p = 0,35$). Следовательно, по полу, возрасту, росту, массе, ИМТ группы сопоставимы.

Рассмотрим сопоставимы ли группы, исследуя микробный профиль больных сравниваемых групп (табл. 2).

Микробиота кожи до начала лечения у пациентов обеих групп характеризовалась следующими особенностями: в большей степени выделялись *P. aeruginosa* и *E. coli* со значениями медиан, равными 7,04 (5,53; 8,43) у.е. и 9,39 (8,34; 9,75) у.е. соответственно в группе 1 среди общего числа выделенных бактерий в области высыпаний. Аналогично выделялись *P. aeruginosa* и *E. coli* со значениями медиан 7,04 (5,52; 8,42) у.е. и 9,49 (8,34; 9,84) у.е. соответственно в группе 2 среди общего числа выделенных бактерий в области высыпаний. Сравнение медиан показателей между группами не выявило статистически значимого различия ни для *P. aeruginosa* ($p = 0,929$), ни для *E. coli* ($p = 0,717$). Кроме того, на участках кожи секвенировались *S. aureus* (медиана и квартили были равны 2,05 (1,86; 2,44) у.е.) и *K. pneumonia* (медиана и квартили были равны 4,44 (4,01; 5,95) у.е.) у пациентов группы 1 (основной). У пациентов группы 2 (сравнения) также секвенировались *S. aureus* (медиана и квартили были равны 2,04 (1,84; 2,44) у.е.) и *K. pneumonia* (медиана и квартили были равны 4,43 (4,01; 5,94) у.е.). Различия не значимы ($p = 0,988$ для *S. aureus* и $p = 0,994$ для *K. pneumonia*).

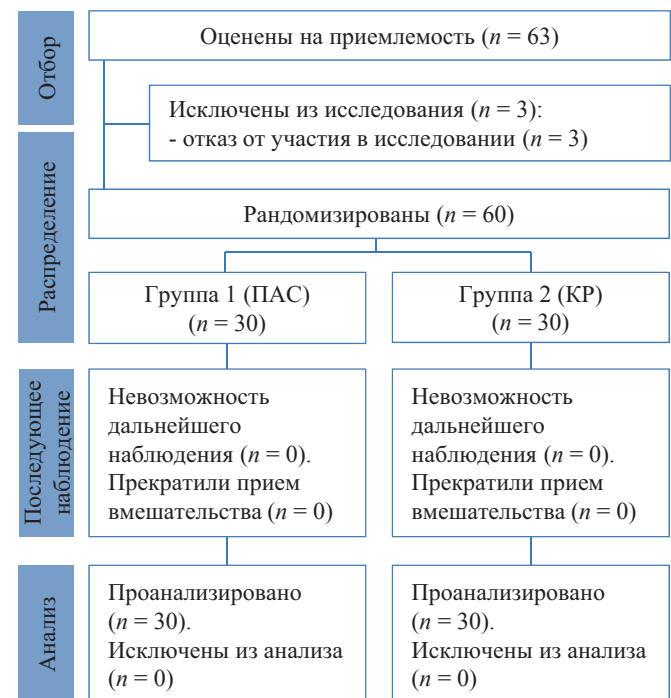


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: КР — терапия согласно клиническим рекомендациям; ПАС — терапия с персонализированным подбором антимикробного средства.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: the block diagram was created by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: КР — therapy according to clinical guidelines; ПАС — therapy with personalized selection of antimicrobial agents.

Таблица 1. Антропометрические характеристики исследуемых групп больных
Table 1. Anthropometric characteristics of the studied groups of patients

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p
Пол, (n)муж/(n)жен	15/15	15/15	
Возраст, лет	37,50 ± 13,71	41,43 ± 16,14	0,313
Рост, см	171 ± 9	170 ± 88	0,832
Масса, кг	70,1 ± 14,2	67,5 ± 13,	0,475
ИМТ, кг/м ²	23,6 ± 2,9	22,9 ± 3,1	0,354

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Микробиомный профиль в виде Me (Q1; Q3) у больных в исследуемых группах до лечения
Table 2. Microbiome profile (Me (Q1; Q3) in patients in the studied groups before treatment

Микробиом	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p
<i>E. coli</i>	9,39 (8,34; 9,75)	9,49 (8,34; 9,84)	0,717
<i>P. aeruginosa</i>	7,04 (5,53; 8,43)	7,04 (5,52; 8,42)	0,929
<i>K. pneumonia</i>	4,44 (4,01 5,95)	4,43 (4,01 5,94)	0,994
<i>S. aureus</i>	2,05 (1,86; 2,44)	2,04 (1,84; 2,44)	0,988
<i>C. difficile</i>	1,97 (1,51; 2,14)	1,96 (1,50; 2,13)	0,994
<i>M. tuberculosis</i>	0,94 (0,79; 1,08)	0,93 (0,78; 1,07)	0,993
<i>S. epidermidis</i>	0,03 (0,02; 0,05)	0,02 (0,01; 0,05)	0,631
<i>Lactobacillus</i>	1,01 (0,88; 1,27)	1,02 (0,86; 1,27)	0,906
<i>Bifidobacterium</i>	0,35 (0,32; 0,39)	0,35 (0,30; 0,38)	0,848

Примечания: таблица составлена авторами; показатели результатов секвенирования представлены в условных единицах.

Notes: the table was compiled by the authors; the sequencing results are presented in arbitrary units.

Таблица 3. Клинические показатели у больных в исследуемых группах
Table 3. Clinical parameters in patients in the studied groups

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p
Индекс EASI, баллов	17,94 (10,51; 29,10)	18,03 (11,32; 29,59)	0,706
Длительность заболевания, мес.	18,5 (9,5; 29,3)	18,0 (12,0; 29,8)	0,871
Степень тяжести заболевания			
Средняя, количество/доля	17/0,57	19/0,63	0,599
Тяжелая, количество/доля	13/0,43	11/0,37	0,599

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: EASI (Eczema Area and Severity Index) — индекс площади поражения и тяжести атопического дерматита.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviation: EASI — Eczema Area and Severity Index.

В микробном патогенном сообществе также были выявлены: *C. difficile* (1,97 (1,51; 2,14) у.е.), *M. tuberculosis* (0,94 (0,79; 1,08) у.е.) у больных группы 1. Аналогично были выявлены: *C. difficile* (1,96 (1,50; 2,13) у.е.), *M. tuberculosis* (0,93 (0,78; 1,07) у.е.) у больных группы 2. Для двух этих микроорганизмов различия между группами не значимы ($p > 0,05$). Малые значения показателей наблюдались в обеих группах и для функциональных бактерий, у которых также не выявлено значимых различий (табл. 2).

Таким образом, по микробиомному профилю группы сопоставимы.

Рассмотрим, сопоставимы ли группы по некоторым клиническим показателям для больных сравниваемых групп (табл. 3).

В основной группе до начала лечения по значениям индекса EASI течение микробной экземы средней степени тяжести наблюдалось у 17/30 (56,67%) человек, тяжелой степени — у 13/30 (43,33%), при этом медианное значение данного индекса составило 17,94 (10,51; 29,10) балла. В группе сравнения у 19/30 человек (63,33%) установлена средняя степень тяжести МЭ, у 11/30 человек (36,67%) — тяжелое течение заболевания. Различия долей больных со средней степенью тяжести и тяжелой степени заболевания в группах сравнения статистически не значимо ($p = 0,599$). Медианное значение индекса в группе 2 было равно 18,03 (11,32; 29,59) балла, что было сопоставимо со значением индекса в основной группе больных ($p > 0,05$).

Длительность заболевания варьировала от 6 до 36 месяцев.

Так, клинические показатели: индекс EASI, длительность заболевания, доли больных с разными степенями тяжести заболевания до начала лечения в группах 1 и 2 были сопоставимы.

Итак, по антропометрическим характеристикам, по микробиомному профилю, по клиническим показателям обе группы больных были близки по значениям до начала вмешательства, т. е. различных методов лечения, настоящего исследования.

Основные результаты исследования

Перед проведением лечения в основной группе пациентов была определена резистентность бактерий к антибиотикам. Всего выявлено 21 наименование, доли разных видов среди всех выявленных (21 наименование) показаны на рисунке 2.

По пациентам основной группы распределение было следующим: у 11/30 (36,67%) больных резистентность не выявлена, для 9/30 (30,00%) пациентов резистентность только к аминогликозидам, только к макролидам — у 4/30 (13,33%), только к диаминопиримидинам — у 1/30 (3,33%), к оксазолидинонам — у 1/30 (3,33%), к фторхинолонам — у 2/30 (6,67%) больных. У 2/30 (6,67%) больных установлена резистентность одновременно к двум аминогликозидам, у каждого к диаминопиримидинам и к макролидам, и к аминогликозидам.

Для исследования в основной группе пациентов выбрано топическое антибактериальное средство с фузидовой кислотой, которая оказывает бактерицидное действие. Она подавляет синтез белка за счет ингибирования фактора, необходимого для транслокации белковых субъединиц и элонгации пептидной цепи, что приводит в дальнейшем к гибели возбудителя.

В процессе лечения первоначально рассмотрим изменения показателя распространенности микроорганизмов в различные сроки наблюдения для пациентов основной группы (группа 1) и группы сравнения (группа 2).

У всех пациентов до начала лечения были выделены условно-патогенные бактерии со средним и высоким значением микробного показателя в условных единицах измерения: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. difficile*, *M. tuberculosis*. Также секвенировались функциональные бактерии с очень низкими значениями показателя: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. epidermidis*.

На 14-й день терапии у пациентов группы 1 показатель для *S. aureus* на коже снизился по сравнению с ситуацией до лечения до 1,82 (1,70; 2,00) у. е., а в группе 2 этот показатель был больше и составил 2,02 (1,84; 2,39) у. е., что говорит о статистически значимом различии ($p = 0,004$). При этом в основной группе обсемененность *P. aeruginosa* уменьшилась до 4,84 (2,99; 5,94) у. е., в группе сравнения значение было больше и соответствовало 5,31 (3,83; 6,52) у. е., но статистически не значимо ($p = 0,246$ по сравнению с результатами основной группы для этого срока наблюдения). Для *E. coli* пациенты группы 1 имели показатель на 14-й день лечения меньше, чем до лечения, и меньше, чем в группе 2. Так, для группы 1 показатель был равен 5,52 (4,90; 5,73) у. е., а в группе 2—8,49 (7,58; 8,94) у. е. при $p < 0,001$,

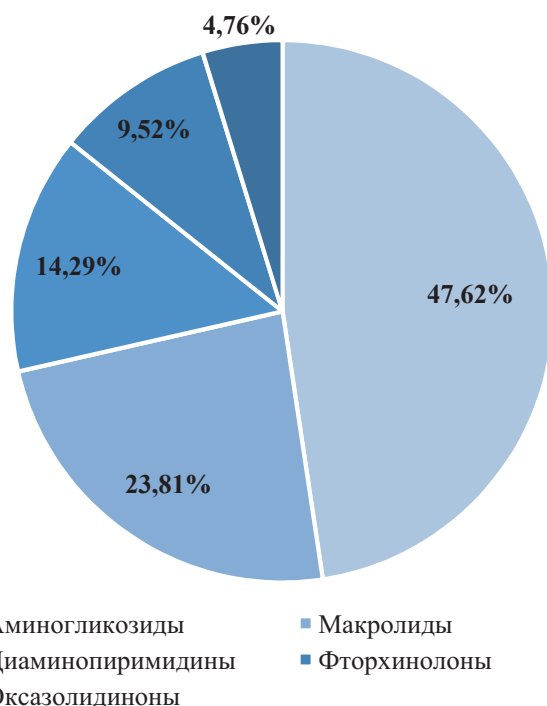


Рис. 2. Группы антибиотиков, к которым резистентна *Staphylococcus aureus*

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Groups of antibiotics to which *Staphylococcus aureus* is resistant

Note: the figure was created by the authors.

т. е. различие медиан на величину, равную 2,97 у. е., статистически значимо. В случае срока наблюдения в 14-днев для микроорганизмов *K. pneumonia* значимых различий показателей обсемененности для групп 1 и 2 не установлено ($p = 0,877$). Аналогично не выявлено различий такого же показателя для групп 1 и 2 и для микроорганизмов с таксонами *C. difficile* ($p = 0,751$) и *M. tuberculosis* ($p = 0,912$).

Среди функциональных бактерий для 14-го дня лечения на пораженной коже у пациентов основной группы по сравнению с показателями до начала лечения отмечено незначительно большее значение показателя для *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Однако сравнение показателей для групп 1 и 2 на 14-й день от начала лечения для функциональных бактерий не дало статистически значимого различия в медианах, полученных в основной группе и группе сравнения (табл. 4).

На 21-й день лечения у пациентов также наблюдалась отрицательная динамика обсемененности патогенов на участках кожи. Так, если на 14-й день лечения наблюдалось отличие только для двух патогенов, то на 21-й день выявлено отличие в изменениях уже для трех патогенов и одной функциональной бактерии. Меньшее значение показателя в основной группе по сравнению с группой 2 было для бактерий *E. coli* ($p < 0,001$), *K. pneumonia* ($p = 0,041$), *M. tuberculosis* ($p = 0,017$) и большее значение для *Bifidobacterium* ($p < 0,001$).

Также отмечено меньшее количество прочтений из 100 прочтений в выделенном образце биоматериала па-

Таблица 4. Микробиомный профиль в виде $Me (Q1; Q3)$ у больных в исследуемых группах на 14-й день
Table 4. Microbiome profile ($Me (Q1; Q3)$) in patients in the study groups on day 14

Микробиом	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
<i>E. coli</i>	5,52 (4,90; 5,73)	8,61 (7,58; 8,94)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	4,84 (2,99; 5,94)	5,31 (3,83; 6,51)	0,245
<i>K. pneumonia</i>	4,44 (4,00; 5,72)	4,43 (4,01; 5,94)	0,876
<i>S. aureus</i>	1,82 (1,65; 1,98)	2,02 (1,84; 2,39)	0,003
<i>C. difficile</i>	1,95 (1,51; 2,10)	1,96 (1,50; 2,14)	0,750
<i>M. tuberculosis</i>	0,93 (0,78; 1,06)	0,93 (0,79; 1,08)	0,911
<i>S. epidermidis</i>	0,04 (0,03; 0,05)	0,04 (0,03; 0,05)	0,773
<i>Lactobacillus</i>	1,11 (0,95; 1,40)	1,02 (0,88; 1,27)	0,125
<i>Bifidobacterium</i>	0,39 (0,34; 0,43)	0,38 (0,33; 0,41)	0,399

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию Манна — Уитни; показатели результатов секвенирования представлены в условных единицах.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by the Mann — Whitney criterion; the sequencing results are presented in arbitrary units.

Таблица 5. Микробиомный профиль в виде $Me (Q1; Q3)$ у больных в исследуемых группах на 21-й день лечения
Table 5. Microbiome profile ($Me (Q1; Q3)$) in patients in the studied groups on day 21 of treatment

Микробиом	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
<i>E. coli</i>	4,60 (4,08; 4,77)	6,32 (5,55; 6,53)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	4,50 (2,98; 5,49)	5,00 (3,79; 5,79)	0,442
<i>K. pneumonia</i>	3,42 (3,02; 4,05)	3,94 (3,22; 4,93)	0,041
<i>S. aureus</i>	0,99 (0,81; 1,07)	1,05 (0,80; 1,86)	0,050
<i>C. difficile</i>	1,53 (1,11; 1,96)	1,38 (1,01; 1,97)	0,853
<i>M. tuberculosis</i>	0,63 (0,51; 0,75)	0,72 (0,62; 0,83)	0,017
<i>S. epidermidis</i>	0,10 (0,08; 0,11)	0,09 (0,06; 0,12)	0,214
<i>Lactobacillus</i>	1,13 (0,96; 1,42)	1,03 (0,89; 1,27)	0,131
<i>Bifidobacterium</i>	0,55 (0,47; 0,59)	0,40 (0,35; 0,43)	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию Манна — Уитни; показатели результатов секвенирования представлены в условных единицах.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by the Mann — Whitney criterion; the sequencing results are presented in arbitrary units.

циента для *S. Aureus*, равное 0,99 (0,81; 1,07) у.е. в основной группе, по сравнению с группой 2 с медианой, равной 1,05 (0,80; 1,86) у.е. ($p = 0,050$).

Незначимые изменения показателей между группами сравнения на 21-й день лечения наблюдались для остальных бактерий, *P. aeruginosa*, *C. Difficile*, и функциональных бактерий, *S. epidermidis*, *Lactobacillus*.

Через 6 месяцев после начала лечения установлено, что у 7 из 9 наблюдаемых бактерий медианы показателей распространенности статистически значимо отличаются для основной группы и группы сравнения (табл. 6). Значения медиан показателей для бактерий *E. coli* и *S. aureus* в группах 1 и 2 были близки. Значения медиан показателей для бактерий *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *C. difficile* и *M. tuberculosis* в группе 1 были значимо меньше, чем в группе 2, а для бактерий *S. epidermidis*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* в группе 1 были значимо больше, чем в группе 2.

В основной группе уже через 14 дней показатель распространенности двух патогенных бактерий *E. coli* и *S. aureus* был значимо меньше по сравнению с группой сравнения. Через 21 день показатель распространенности значимо

меньше уже был у четырех бактерий патологического процесса и больше у одной функциональной бактерии.

К сроку в 6 месяцев уже для семи бактерий (четырех из патологического пула и трех из функционального пула) значения показателей в группе 1 были ближе к значениям для выздоровления, чем значения аналогичных показателей в группе 2.

Спустя 6 месяцев терапии у пациентов основной группы в очагах поражения установлено статистически значимое снижение показателя *P. aeruginosa* до 1,16 (1,02; 1,67) у.е. ($p < 0,001$ в сравнении со значениями до начала терапии), когда как в группе сравнения значения оказались на 0,46 у.е. (1,62 (1,22; 1,98) у.е.) больше ($p < 0,001$ в сравнении со значениями в основной группе) (табл. 6).

При этом *K. pneumonia* и *C. difficile* имели показатель, равный 1,05 (0,97; 1,43) у.е. и 0,09 (0,06; 0,32) у.е. соответственно в основной группе ($p < 0,001$ в сравнении со значениями до начала терапии и для *K. pneumonia*, и для *C. difficile*), в группе сравнения показатель был выше на 0,94 у.е. (1,99 (1,75; 2,09) у.е.) ($p < 0,001$ по сравнению с основной группой) и на 0,21 у.е. больше (0,30

Таблица 6. Микробиомный профиль в виде $Me (Q1; Q3)$ у больных в исследуемых группах на 6-й месяц лечения
 Table 6. Microbiome profile ($Me (Q1; Q3)$) in patients in the studied groups on the 6th month of treatment

Микробиом	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
<i>E. coli</i>	1,71 (1,04; 2,17)	1,83 (1,23; 2,41)	0,290
<i>P. aeruginosa</i>	1,16 (1,02; 1,67)	1,62 (1,22; 1,98)	0,011
<i>K. pneumonia</i>	1,05 (0,97; 1,43)	1,99 (1,75; 2,09)	<0,001
<i>S. aureus</i>	0,65 (0,46; 0,80)	0,69 (0,61; 0,90)	0,176
<i>C. difficile</i>	0,09 (0,06; 0,32)	0,30 (0,13; 0,79)	0,003
<i>M. tuberculosis</i>	0,38 (0,27; 0,50)	0,50 (0,38; 0,60)	0,018
<i>S. epidermidis</i>	0,30 (0,24; 0,33)	0,17 (0,15; 0,27)	0,001
<i>Lactobacillus</i>	2,12 (1,83; 2,67)	1,70 (1,46; 2,10)	<0,001
<i>Bifidobacterium</i>	0,81 (0,72; 0,89)	0,63 (0,57; 0,68)	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию Манна — Уитни; показатели результатов секвенирования представлены в условных единицах.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by the Mann — Whitney criterion; the sequencing results are presented in arbitrary units.

(0,13; 0,79) у.е.) соответственно ($p = 0,003$ по сравнению с основной группой).

В очагах поражения у пациентов с персонализированным наружным антибиотиком среди функциональных видов рода *Staphylococcus* были секвенированы участки метабенома *S. epidermidis* (0,30 (0,24; 0,33) у.е.). В группе сравнения показатель был на 0,13 у.е. (0,17 (0,15; 0,27) у.е.) меньше ($p = 0,001$ в сравнении с результатом основной группы).

Показатель у представителей функциональной флоры, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, был увеличен по сравнению со значениями до лечения в 2,31 и 2,10 раза соответственно ($p < 0,001$ с началом лечения) в группе 1, когда как в группе 2 их количество увеличилось лишь в 1,80 и 1,67 раза соответственно ($p < 0,001$ в сравнении с основной группой) (табл. 6 и 7). Так как лечение проводили для пациентов обеих групп, то с помощью непараметрического парного (для зависимых выборок) критерия Вилкоксона установили, что для всех бактерий и для всех сроков наблюдения в обеих группах происходило статистически значимое изменение показателя распространенности (с высокой статистической значимостью $p < 0,01$) по сравнению со значениями показателя

до лечения. Эти изменения были направлены в сторону уменьшения для патогенных бактерий и в сторону увеличения для функциональных бактерий. Отношение значений показателей до лечения и через 6 месяцев после начала лечения приведено в таблице 7. Так, отношения показателей для группы сравнения для большинства бактерий (кроме двух, *E. coli* и *S. aureus*) значимо меньше аналогичных отношений для основной группы. Уменьшение показателя распространенности *E. coli* и *S. aureus* примерно одинаково: в 5,49 раза меньше в группе 1 и в 5,18 раза меньше в группе 2 (табл. 7).

Для анализа эффективности терапии с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни (для независимых выборок) сравнивали значения микробных показателей между группами. Группировка статистически значимых изменений в разные сроки наблюдения и для разных микроорганизмов позволила выявить три типа ответа на разные методы терапии (табл. 8).

Первый тип поведения бактерий при лечении в обеих группах соответствовал бактериям *E. coli* и *S. aureus*, у которых к сроку в 14 дней от начала лечения уменьшение микробного показателя в группе пациентов с персонали-

Таблица 7. Отношения медианных значений показателей распространенности бактерий до лечения и через 6 месяцев после начала лечения в исследуемых группах больных

Table 7. Median values of bacterial prevalence rates before treatment and 6 months after the start of treatment in the studied groups of patients

Микробиом	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
<i>E. coli</i>	5,49	5,18	0,290
<i>P. aeruginosa</i>	6,07	4,35	0,011
<i>K. pneumonia</i>	4,23	2,23	<0,001
<i>S. aureus</i>	3,15	2,96	0,176
<i>C. difficile</i>	21,89	6,53	0,003
<i>M. tuberculosis</i>	2,47	1,86	0,018
<i>S. epidermidis</i>	10,00	8,50	0,001
<i>Lactobacillus</i>	2,10	1,67	<0,001
<i>Bifidobacterium</i>	2,31	1,80	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию Манна — Уитни.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by the Mann — Whitney criterion.

Таблица 8. Значения уровней статистической значимости различий медианных значений микробных показателей больных по типу ответа на терапию для разных сроков наблюдения в исследуемых группах

Table 8. Statistical significance levels of differences in median values of microbial parameters of patients by type of response to therapy for different periods of observation in the studied groups

Микробиом	До лечения	Через 14 дней	Через 21 день	Через 6 месяцев
Тип 1 поведения патогенов				
<i>E. coli</i>	0,717	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,290$
<i>S. aureus</i>	0,988	$p = 0,003$	$p = 0,050$	$p = 0,176$
Тип 2 поведения патогенов				
<i>K. pneumonia</i>	0,994	$p = 0,876$	$p = 0,041$	$p < 0,001$
<i>M. tuberculosis</i>	0,993	$p = 0,911$	$p = 0,017$	$p = 0,018$
Тип 3 поведения патогенов				
<i>P. aeruginosa</i>	0,929	$p = 0,245$	$p = 0,442$	$p = 0,011$
<i>C. difficile</i>	0,994	$p = 0,750$	$p = 0,853$	$p = 0,003$
Функциональные бактерии				
<i>S. epidermidis</i>	0,631	$p = 0,773$	$p = 0,214$	$p = 0,001$
<i>Lactobacillus</i>	0,906	$p = 0,125$	$p = 0,131$	$p < 0,001$
<i>Bifidobacterium</i>	0,848	$p = 0,399$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors.

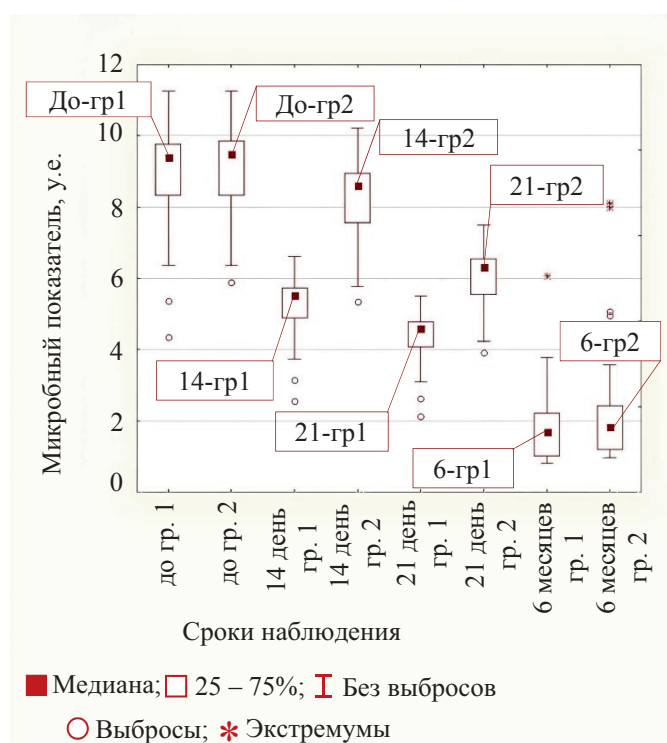


Рис. 3. Значения медиан микробного показателя для бактерии *E. coli* в группах (группа 1 — основная группа, группа 2 — группа сравнения) для различных сроков наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: гр — группа.

Fig. 3. Medians of microbial parameter values for *E. coli* bacteria in groups (Group 1 is the main group, Group 2 is the control group) for different observation periods

Note: the figure was made by the authors. Abbreviation: гр — group.

зированным наружным антибиотиком было большим, чем в группе 2. Такой же эффект наблюдался и в срок 21 день от начала лечения. К сроку в 6 месяцев от начала лечения показатели для этих микроорганизмов были примерно одинаковы, т. к. различия не значимы ($p = 0,290$ и $p = 0,176$ между группами 1 и 2). Значения медиан в разные сроки наблюдения в обеих группах для первого типа поведения на примере *E. coli* приведены на рисунке 3.

Второй тип ответной реакции бактерий на лечение в обеих группах соответствовал бактериям *K. pneumonia* и *M. tuberculosis*, у которых только к сроку в 21 день от начала лечения уменьшение микробного показателя в группе пациентов с персонализированным наружным антибиотиком было значимо большим, чем в группе сравнения. К сроку в 6 месяцев от начала лечения показатели для этих микроорганизмов были значимо разными. В основной группе он был меньше, чем в группе 2 (для *K. pneumonia* $p < 0,001$ и для *M. tuberculosis* $p = 0,018$). Значения медиан в разные сроки наблюдения в обеих группах для второго типа поведения на примере *K. pneumonia* приведены на рисунке 4.

Третий тип поведения бактерий при лечении в обеих группах соответствовал бактериям *P. aeruginosa* и *C. difficile*, у которых только к сроку в 6 месяцев от начала лечения различие микробного показателя с меньшим значением медиан в группе 1 по сравнению с группой 2 статистически значимо (для *P. aeruginosa* $p = 0,011$ и для *C. difficile* $p = 0,003$). Значения медиан в разные сроки наблюдения в обеих группах для третьего типа поведения на примере *P. aeruginosa* приведены на рисунке 5.

Поведение функциональных бактерий похоже на второй тип (для *Bifidobacterium*) и третий тип (для *S. epidermidis* и *Lactobacillus*).

Динамика индекса EASI на фоне предложенной терапии менялась следующим образом: до лечения значения медиан для групп практически совпадали ($p = 0,706$)

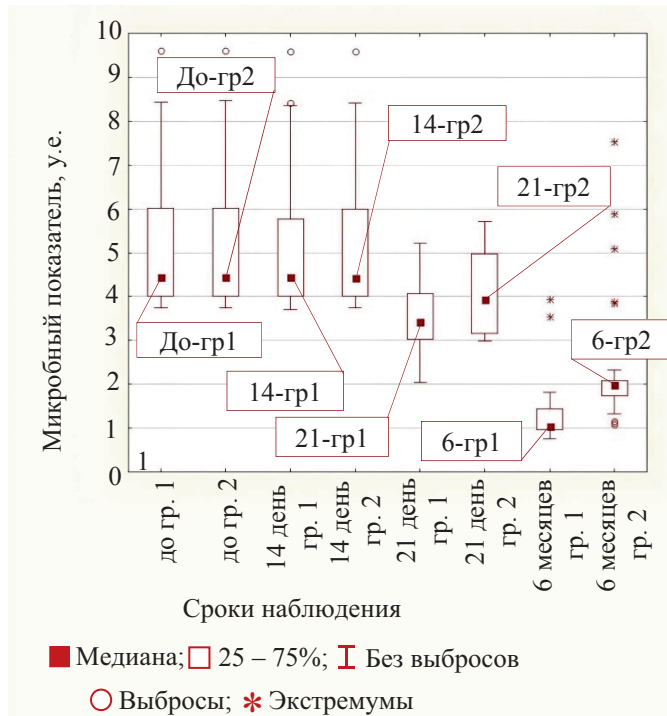


Рис. 4. Значения медиан микробного показателя для бактерии *K. pneumoniae* в группах (группа 1 — основная группа, группа 2 — группа сравнения) для различных сроков наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: гр — группа.

Fig. 4. Medians of microbial parameter values for *K. pneumoniae* bacteria in groups (Group 1 is the main group, Group 2 is the control group) for different observation periods

Note: the figure was made by the authors. Abbreviation: гр — group.

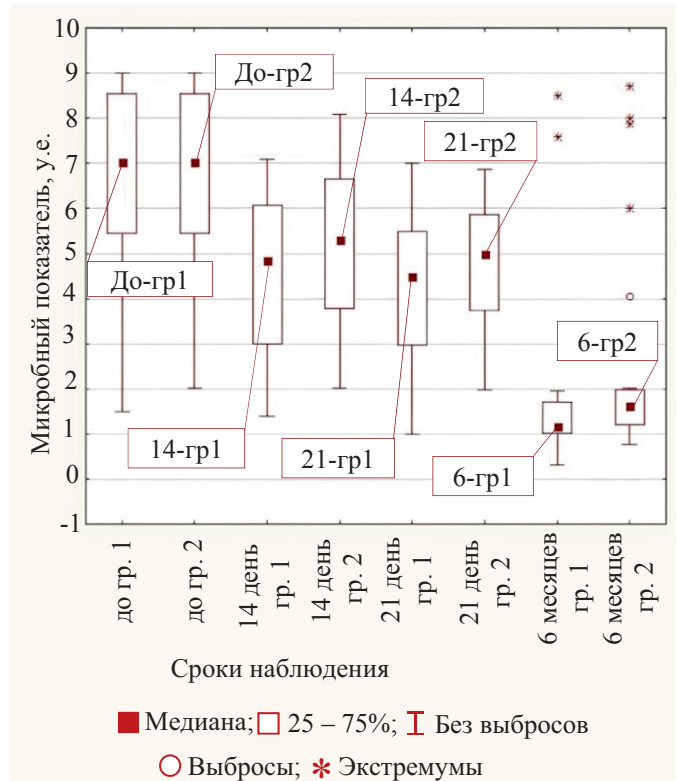


Рис. 5. Значения медиан микробного показателя для бактерии *P. aeruginosa* в группах (группа 1 — основная группа, группа 2 — группа сравнения) для различных сроков наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: гр — группа.

Fig. 5. Medians of microbial parameter values for *P. aeruginosa* bacteria in groups (Group 1 is the main group, Group 2 is the control group) for different observation periods

Note: the figure was made by the authors. Abbreviation: гр — group

Таблица 9. Значения медиан индекса EASI для различных сроков наблюдения в сравниваемых группах больных
Table 9. Medians of the EASI score for different observation periods in the compared groups of patients

Сроки наблюдения	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
До лечения	17,94 (10,51; 29,10)	18,03 (11,32; 29,59)	0,706
Через 14 дней	3,05 (1,64; 5,33)	5,53 (4,14; 9,88)	<0,001
Через 21 день	1,00 (0,53; 1,25)	1,84 (0,95; 4,01)	0,006
Через 6 месяцев	0,70 (0,24; 1,00)	1,00 (0,77; 4,22)	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию Манна — Уитни. Сокращение: EASI (Eczema Area and Severity Index) — индекс площади поражения и тяжести атопического дерматита.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by the Mann — Whitney criterion.

Таблица 10. Количество больных и их доли с различными степенями тяжести остаточного заболевания в группах сравнения

Table 10. Number of patients and their shares with different severity of residual disease in the compared groups

Степень тяжести	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Уровень значимости p^*
Легкая, абс/отн %	25/83,33	16/53,33	0,015
Умеренная, абс/отн %	3/10,00	9/30,00	0,063
Средняя, абс/отн %	2/6,67	5/16,67	0,263

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — по критерию хи-квадрат или по точному критерию Фишера.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — by Chi-square test or Fisher's exact test.

(табл. 9); в основной группе на 14-й день терапии медианное значение индекса EASI составило 3,05 (1,64; 5,33) балла, а в группе сравнения — 5,53 (4,14; 9,88) балла ($p < 0,001$ по сравнению с показателями в основной группе); на 21-й день терапии в основной группе медианное значение индекса EASI составило 1,00 (0,53; 1,25) балла, а в группе сравнения — 1,84 (0,77; 4,22) балла ($p = 0,006$ по сравнению с основной группой).

К концу наблюдения (6-й месяц) индекс EASI в основной группе снизился от начала терапии и составил 0,70 (0,24; 1,00) балла против 1,00 (0,77; 4,22) в группе сравнения при $p < 0,001$. Значение медианы для основной группы уменьшилось в 25,63 раза по сравнению с показателем до лечения. Уменьшение в группе сравнения медианы индекса EASI было только в 18,03 раза, что доказывает большую эффективность терапии пациентов с персонализированным наружным антибиотиком. Уменьшение в группе сравнения медианы индекса EASI было только в 18,03 раза, что доказывает большую эффективность терапии пациентов с персонализированным наружным антибиотиком.

Еще одним доказательством эффективности лечения больных в основной группе является доли пациентов с рецидивом и различными степенями тяжести остаточного заболевания. При этом легкая степень течения заболевания наблюдалась у 25/30 (83,33%) человек, умеренная — у 3/30 (10,00%), а средняя — у 2/30 (6,67%). Среди пациентов основной группы у 2 пациентов произошел рецидив заболевания. Они жаловались на эритему и отек. В группе сравнения легкое течение микробной экземы было установлено у 16/30 (53,33%) пациентов, умеренное — у 9/30 (30,00%), а среднее — у 5/30 (16,67%). При этом у 5 больных произошел рецидив с жалобами на эритему, единичные папулезные элементы, лихенификацию и зуд. С помощью кросс-табуляционного анализа и точного критерия Фишера в виде четырехпольной таблицы рассмотрим статистически значимое отличие долей больных с различными степенями тяжести заболевания в сравниваемых группах (табл. 10).

Доля пациентов с легкой степенью заболевания в основной группе, равная 83,33%, статистически значимо превышает аналогичную долю пациентов в группе сравнения, равную 53,33%, что указывает на большую эффективность метода терапии в основной группе.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения работы дополнительные результаты не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

Фактором, потенциально ограничивающим исследование, может выступать сравнительно небольшая статистическая мощность из-за ограниченного числа пациентов.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты настоящего исследования могут распространяться и на другие клинические и экспериментальные ус-

ловия. Например, при использовании других топических антибактериальных средств, отличных от применяемых в данном исследовании, в ходе WGS может наблюдаться схожая тенденция изменения микробиома пораженных участков кожи.

Резюме основного результата исследования

В исследовании проанализирован состав микробиома пораженных участков кожи пациентов с МЭ. До начала терапии в ходе WGS установлено, что на коже преобладают условно-патогенные бактерии, а количество функциональных было ограничено. Предложенная комбинированная терапия с использованием ФКР и персонализированных топических антибактериальных средств показала высокую эффективность в терапии хронической микробной экземы, что подтверждается снижением доли патогенов в основной группе в большей степени, чем в группе сравнения, и сниженным количеством рецидивов заболевания. Так, комбинированная терапия с использованием персонализированных топических антибактериальных средств показала высокую эффективность в терапии хронической микробной экземы.

Обсуждение основного результата исследования

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов обеих групп в конце терапии показал более высокую выраженность дисбиотических изменений на исследуемых участках кожи в группе сравнения.

Антибиотикорезистентность бактерий на коже ранее изучалась другими авторами с помощью метода серийных разведений в агаре или диффузионным методом с использованием дисков, пропитанных антибиотиками [20]. Ряд авторов отмечают, что наибольшая терапевтическая эффективность среди топических антибиотиков, действительно, наблюдается у фузидиевой кислоты и мупироцина, что согласуется с проведенным исследованием [21–25]. Другие исследователи в своих работах предпочитают комбинированные препараты, включающие два или три топических антибиотика, к которым устойчивость грамположительных и грамотрицательных бактерий развивается сравнительно медленно [26–28]. Однако ранее не исследовался метод персонализированной антибактериальной терапии кожных заболеваний с учетом данных WGS.

Проведенное с помощью метода WGS исследование подтверждает резистентность *S. aureus* на коже к ряду антибактериальных препаратов, а также дает возможность персонализированного подбора топических средств. Терапия, проведенная в основной группе пациентов, позволила снизить количество рецидивов в 2,5 раза.

Анализ динамики кожного патологического процесса выявил более ранний регресс и отчетливое уменьшение тяжести течения экзематозного процесса у пациентов, в схеме лечения которых был применен персонализированный топический антибиотик. Более того, уже на 14-й день доля представителей функциональной флоры у пациентов этой группы стала больше (в 1,1 раза при $p < 0,001$), что не было характерно для больных со стандартной терапией.

Результаты, полученные в ходе WGS, свидетельствуют о том, что предложенная в основной группе комплексная терапия с применением персонализированного топического антибактериального средства на основе фузидиевой кислоты уже с 14-го дня позволила достоверно снизить уровни *S. aureus* и *E. coli* ($p < 0,001$ в сравнении с показателями до начала лечения), что также могло отразиться на сниженном количестве рецидивов заболевания. В группе сравнения тенденция снижения числа этих условно-патогенных бактерий была ниже ($p < 0,001$ по сравнению с результатами основной группы). Подтверждением также является более низкое значение индекса EASI у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

На 6-й месяц терапии наблюдалось восстановление микробиома кожи, о чем говорит большая доля функциональных микроорганизмов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *S. epidermidis*) у пациентов обеих групп. Это может свидетельствовать об эффективности применения эомолента с пробиотическим компонентом в терапии микробной экземы.

Таким образом, можно сделать вывод, что персонализированный подбор топических антибактериальных средств способствует более качественному восстановлению кожного барьера: количество рецидивов в основной группе пациентов на 6-й месяц терапии в 2,5 раза меньше (2 рецидива против 5). Однако для сведения частоты рецидивов к нулю необходим более комплексный подход, в частности персонализированное применение системных антибактериальных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(1):49–55. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>
Silina LV, Schwartz NE. Skin microbiome in case of microbial eczema (in Russian only). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(1):49–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>
2. Hülpmäsch C, Rohayem R, Reiger M, Traidl-Hoffmann C. Exploring the skin microbiome in atopic dermatitis pathogenesis and disease modification. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(1):31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.04.029>
3. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>
4. Widhiati S, Purnomosari D, Wibawa T, Soebono H. The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: A systematic review. *Dermatol Reports*. 2021;14(1):9188. <https://doi.org/10.4081/dr.2022.9188>
5. Ahmad F, Alam MA, Ansari AW, Jochebeth A, Leo R, Al-Abdulla MN, Al-Khawaga S, AlHammadi A, Al-Malki A, Al-Naama K, Ahmad A, Buddenkotte J, Steinhoff M. Emerging Role of the IL-36/IL-36R Axis in Multiple Inflammatory Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 2024;144(2):206–224. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.11.004>
6. Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербаклова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(2):11–16. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
Rozhivanova TA, Polesko IV, Shcherbakova MYu. Modern concepts of the microbiocenosis of the skin and intestine in patients with eczema and metabolic syndrome. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(2):11–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
7. Kobayashi T, Nagao K. Host-microbial dialogues in atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2019;31(7):449–456. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz026>
8. Ковалева Ю.С., Комкина Н.Г. Микробная экзема — триггерные точки воздействия. *Медицинский совет*. 2023;17(2):37–44. <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>
Kovaleva YuS, Komkina NG. Microbic eczema — trigger points of influence. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):37–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>
9. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, Ricci G, Galli E. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436921. <https://doi.org/10.1155/2014/436921>
10. Murzina E, Kaliuzhna L, Bardova K, Yurchyk Y, Barynova M. Human Skin Microbiota in Various Phases of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27(4):245–249.
11. Кузнецов К.О., Тукбаева Л.Р., Казакова В.В., Мирзоева К.Р., Богомолова Е.А., Салахутдинова А.И., Пономарева Д.Ю., Гарипова А.Р., Муцольгова М.С.-М., Галимханов А.Г., Сахибгареев М.И., Гужвиева Э.Р. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):503–513. <http://dx.doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465>
Kuznetsov KO, Tukbaeva LR, Kazakova VV, Mirzoeva KR, Bogomolova EA, Salakhutdinova AI, Ponomareva DYU, Garipova AR, Mutsolgovva MSM, Galimkhanov AG, Sakhibgareev MI, Guzhvieva ER. The Role of COVID-19 in Antibiotic Resistance in Pediatric Population. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):503–513 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465>
12. Shah RA, Hsu JI, Patel RR, Mui UN, Tying SK. Antibiotic resistance in dermatology: The scope of the problem and strategies to address it. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1337–1345. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.024>
13. Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tying SK. Antibiotic Resistance in Dermatology Part 1: Mechanisms of Resistance. *Skin Therapy Lett*. 2023;28(1):7–10
14. Stracy M, Snitser O, Yelin I, Amer Y, Parizade M, Katz R, Rimler G, Wolf T, Herzel E, Koren G, Kuint J, Foxman B, Chodick G, Shalev V, Kishony R. Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*. 2022;375(6583):889–894. <https://doi.org/10.1126/science.abg9868>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена оценка состояния микробиома кожи у пациентов с хронической микробной экземой и определено, что биоценоз пораженных участков характеризовался высокой степенью обсемененности представителями условно-патогенной микрофлоры, при этом количество представителей функциональной флоры было ограничено. Установлено, что дисбаланс микрофлоры способствует хронизации воспалительного процесса и повышает риск рецидивов. Применение стандартной терапии в сочетании с персонализированным подбором топических антибактериальных средств позволило снизить долю рецидивов заболевания и нормализовать состав микрофлоры кожи у пациентов основной группы. Полученные данные подтверждают важность индивидуального подхода в лечении, учитывающего особенности микробного состава кожи. Научное значение результатов заключается в том, что они демонстрируют возможность оптимизации лечения больных с хронической микробной экземой с помощью WGS, что открывает перспективы для разработки более эффективных терапевтических стратегий. В дальнейших исследованиях целесообразно изучить взаимосвязь между микробиомом кожи и кишечника («ось кожа — кишечник») для достижения долгосрочного результата лечения, поскольку их состояние и особенности могут играть ключевую роль в патогенезе заболевания.

15. Bin L, Malley C, Taylor P, Preethi Boorgula M, Chavan S, Daya M, Mathias M, Shankar G, Rafaels N, Vergara C, Potee J, Campbell M, Hanifin JM, Simpson E, Schneider LC, Gallo RL, Hata T, Paller AS, De Benedetto A, Beck LA, Ong PY, Guttman-Yassky E, Richers B, Baraghoshi D, Ruczinski I, Barnes KC, Leung DYM, Mathias RA. Whole genome sequencing identifies novel genetic mutations in patients with eczema herpeticum. *Allergy*. 2021 Aug;76(8):2510–2523. <https://doi.org/10.1111/all.14762>
16. Олисова О.Ю., Свитич О.А., Поддубиков А.В., Варганова Н.А., Потапова М.Б. Микробиологическая оценка эффективности стандартной терапии при atopическом дерматите. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(3):44–52. <https://doi.org/10.25208/vdv1364>
17. Fölster-Holst R. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis - correlations and consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(5):571–577. <https://doi.org/10.1111/ddg.14709>
18. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатгж Ж.Ю., Псавок Ф.А. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(4):60–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-60-67>
19. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187–192. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000895>
20. Муравьева А.С., Лыков И.Н. Медико-экологические аспекты антибиотикорезистентности микробиома кожи у членов семьи. *Проблемы региональной экологии*. 2023;3:27–31. <https://doi.org/10.24412/1728-323X-2023-3-27-32>
21. Пирюзян АЛ, Невозинская ЗА, Корсунская ИМ. Кожные бактериальные инфекции — всегда актуальная проблема. *Медицинский Совет*. 2021;8:63–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-63-66>
22. Тараско А.Д. Хроническая глубокая рецидивирующая пиодермия в амбулаторной практике хирурга. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(2):144–150. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-144-150>
23. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Оценка эффективности применения ультратонотерапии у больных микробной экземой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(5):48–53. <https://doi.org/10.17116/kurort20229905148>
24. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Staphylococcus aureus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
25. Xie J, Li M, Yang S, Dong Q. Topical administration of mupirocin ointment and fusidic acid in bacterial infection-induced skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2025;42(1):42–46. <https://doi.org/10.5114/ada.2024.145185>
26. Chu DK, Chu AWL, Rayner DG, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Gomez-Escobar L, Pérez-Herrera LC, Díaz Martínez JP, Brignardello-Petersen R, Sadeghirad B, Wong MM, Ceccacci R, Zhao IX, Basmaji J, MacDonald M, Chu X, Islam N, Gao Y, Izcovich A, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Capozza K, Chen L, Ellison K, Frazier WT, Greenhawt M, Huynh J, LeBovidge J, Lio PA, Martin SA, O'Brien M, Ong PY, Silverberg JI, Spergel JM, Smith Begolka W, Wang J, Wheeler KE, Gardner DD, Schneider L. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493–1519. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.030>
27. Коцур Ю.М., Черных Т.Ф., Флисюк Е.В., Наркевич И.А. Разработка состава топической формы производного тиадиазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):121–128. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1931>
28. Lax SJ, Van Vogt E, Candy B, Steele L, Reynolds C, Stuart B, Parker R, Axon E, Roberts A, Doyle M, Chu DK, Futamura M, Santer M, Williams HC, Cro S, Drucker AM, Boyle RJ. Topical Anti-Inflammatory Treatments for Eczema: A Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Exp Allergy*. 2024;54(12):960–972. <https://doi.org/10.1111/cea.14556>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарев Вениамин Викторович — ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8047-2707>

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Шавилова Марина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Veniamyn V. Lazarev — Assistant of the Department of Dermatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8047-2707>

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Professor (academic title), Head of the Department of Dermatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Marina E. Shavilova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>



Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование

М.В. Глушкова^{1,2}✉, О.Г. Саркисян¹, О.А. Сидоренко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Давинчи групп», ул. Толмачева, д. 117, ком. 4, г. Ростов-на-Дону, 344090, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Приобретенные гиперпигментации кожи патогенетически связаны с повышенной активностью меланоцитов и синтезом меланина, а также с насыщением им соседних кератиноцитов. Однако вопрос молекулярных механизмов возникновения не раскрыт в полной мере. Для поддержания повышенного клеточного метаболизма и синтетического процесса в ходе меланогенеза требуется большое количество энергии и пластических субстратов для построения клеточных мембран. Таким образом, представлялось актуальным изучить газотранспортную функцию эритроцитов крови и уровней липопротеидов различных классов в сыворотке крови у пациентов с гиперпигментацией с целью выявления их возможного вклада в патогенез данного состояния. **Цель исследования:** выявить системные изменения показателей крови у пациентов с приобретенной гиперпигментацией кожи до и после лечения, а также оценить их возможный вклад в механизмы формирования кожной гиперпигментации. **Методы.** В когортном проспективном исследовании приняли участие 50 женщин в возрасте 42–44 года, проживающих в г. Ростове-на-Дону, обратившихся за медицинской помощью в клинику общества с ограниченной ответственностью «Давинчи групп». Основная группа, 25 пациентов со средним возрастом $41,88 \pm 1,45$ года, имела гиперпигментацию и контрольная группа лиц со средним возрастом $41,84 \pm 1,57$ года не имела гиперпигментации, так как обратилась в клинику с косметологическими целями. Лабораторный этап исследований был проведен на базе лаборатории кафедры общей и клинической биохимии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Образованы две группы (по 25 человек) по критерию наличия или отсутствия гиперпигментации. Целевым показателем исследования было скрининг липидного и холестерина профиля в сыворотке крови, оценка уровня 2,3-дифосфоглицерата и продуктов углеводного обмена в эритроцитах. Определение уровня общего холестерина, триацилглицеридов и липопротеидов высокой плотности осуществлялось ферментативным колориметрическим методом с использованием диагностических наборов «Chronolab AG» (Chronolab, Швейцария). Концентрация липопротеидов низкой плотности определялась турбидиметрическим методом, а липопротеидов очень низкой плотности рассчитывалась по формуле «концентрация триацилглицеридов / 5». Количественное определение уровня 2,3-дифосфоглицерата проводилось методом неэнзиматического анализа в трихлоруксуснокислом фильтрате гемолизированных эритроцитов, а также концентрации лактата и пирувата — с использованием автоматизированного биохимического анализатора VitaLine-200 («Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия). Собранные данные анализировали при помощи описательного и сравнительного статистического анализа в программе Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** В ходе изучения метаболических особенностей обмена липопротеидов различных классов у пациентов с гиперпигментацией отмечалось повышение уровней отдельных классов липопротеидов по сравнению с контрольной группой. Статистически значимо повышался уровень концентрации общего холестерина, триацилглицеридов, а также отмечалась тенденция к снижению липопротеидов высокой плотности. Установлено, что медианное значение уровня общего холестерина в крови пациентов с гиперпигментацией достоверно превышает аналогичный показатель в контрольной группе на 22,2% относительно контроля ($p = 0,003$), а также статистически значимо увеличивается медиана концентрации триацилглицеридов относительно контроля ($p = 0,032$). У женщин с клиническими проявлениями гиперпигментации кожи выявлено снижение концентрации пирувата на 58,5% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,029$), при этом зафиксировано значимое превышение уровня лактата на 193,9% относительно группы контроля ($p < 0,001$). Статистически значимо повышался уровень лактата в основной группе после лечения по сравнению со значениями до лечения и приближался к контрольным значениям ($p = 0,609$). При этом медиана концентрации 2,3-дифосфоглицерата в основной группе до лечения была больше по сравнению с медианой в контрольной группе, однако различие статистически не значимо ($p = 0,139$). **Заключение.** Установлено, что у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо увеличен уровень отдельных классов липопротеидов, таких как триацилглицериды, и общего холестерина в крови. Изменения уровня концентрации указанных показателей свидетельствуют о постоянной потребности клеток в синтезе мембранных липидов и поддержании повышенного клеточного метаболизма, который необходим для повышенной регенерации эпидермиса. Полученные данные свидетельствуют об изменении приоритета распределении кислорода в клеточных структурах и тканях, что сопровождается значительным повышением уровня лактата и развитием локальной тканевой гипоксии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпигментации, липопротеиды, мелазма

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Глушкова М.В., Саркисян О.Г., Сидоренко О.А. Особенности патогенетических механизмов гиперпигментаций кожи: когортное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):33–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-48>

© Глушкова М.В., Саркисян О.Г., Сидоренко О.А., 2025

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Один из авторов, Сидоренко О.А., доктор медицинских наук, профессор, является ответственным редактором выпуска том 32 № 4 2025 г. журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия), протокол № 273 от 13.10.2023.

ВКЛАД АВТОРОВ: М.В. Глушкова, О.Г. Саркисян, О.А. Сидоренко — разработка концепции и дизайна исследования; М.В. Глушкова — сбор данных; М.В. Глушкова, О.Г. Саркисян, О.А. Сидоренко — анализ и интерпретация результатов; М.В. Глушкова, О.А. Сидоренко — обзор литературы, проведение статистического анализа; М.В. Глушкова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О.Г. Саркисян, О.А. Сидоренко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией), выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Глушкова Мария Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель отделения дерматологии и врачебной косметологии клиники общества с ограниченной ответственностью «Давинчи групп». Адрес: пер. Нахичеванский, зд. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: zhu-zhu0589@mail.ru

Получена: 30.10.24 / Получена после доработки: 04.06.2025 / Принята к публикации: 11.07.2025

Pathogenetic mechanisms of skin hyperpigmentation: A cohort prospective study

Maria V. Glushkova^{1,2✉}, Oleg G. Sarkisian¹, Olga A. Sidorenko¹

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nakhichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Davinci Group LLC, Tolmacheva str., 117, comp. 4, Rostov-on-Don, 344090, Russia

ABSTRACT

Background. Acquired skin hyperpigmentation has a pathogenetic origin in the increased activity of melanocytes and melanin synthesis, as well as its saturation of neighboring keratinocytes. However, the issue of molecular mechanisms of occurrence is not fully disclosed. Maintenance of increased cellular metabolism and synthetic process during melanogenesis requires a large amount of energy and plastic substrates to build cell membranes. Thus, the gas transport function of blood erythrocytes and levels of lipoproteins of different classes in serum in patients with hyperpigmentation seemed relevant to study in order to identify their possible contribution to the pathogenesis of this condition. **Objectives.** To identify systemic changes in blood parameters in patients with acquired skin hyperpigmentation before and after treatment as well as to assess their possible contribution to the mechanisms of skin hyperpigmentation formation. **Methods.** A cohort prospective study included 50 women aged 42–44 years, living in Rostov-on-Don, who sought medical care at the clinic of the Davinci Group LLC. The study group, 25 patients with a mean age of 41.88 ± 1.45 years, had hyperpigmentation, and the control group of individuals with a mean age of 41.84 ± 1.57 years did not have hyperpigmentation, having come to the clinic for cosmetic purposes. The laboratory stage of the study was conducted in a laboratory of the Department of General and Clinical Biochemistry No. 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Two groups (25 people each) were formed according to the criterion of presence or absence of hyperpigmentation. The target parameters of the study were screening of lipid and cholesterol profiles in blood serum, and assessment of the 2,3-diphosphoglycerate level and products of carbohydrate metabolism in erythrocytes. Total cholesterol, triacylglycerides, and high-density lipoproteins were determined by enzymatic colorimetric method using a Chronolab AG diagnostic kits (Chronolab, Switzerland). The concentration of low-density lipoproteins was determined by turbidimetric method, while the concentration of very low-density lipoproteins was calculated with the “concentration of triacylglycerides / 5” formula. The level of 2,3-diphosphoglycerate was measured by non-enzymatic analysis in trichloroacetic acid filtrate of hemolyzed erythrocytes, while the concentration of lactate and pyruvate was determined using an automated biochemical analyzer VitaLine-200 (Vital Development Corporation, Russia). The collected database was analyzed using descriptive and comparative statistical analysis in Statistica 12.0 software package (StatSoft, USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The study of metabolic features of lipoprotein metabolism of different classes in patients with hyperpigmentation indicated an increase in the levels of certain classes of lipoproteins compared to the control group. A statistically significant increase in the concentration of total cholesterol, triacylglycerides, along with a tendency to a decrease in high-density lipoproteins were observed. The median value of the total cholesterol level in the blood of patients with hyperpigmentation was found to be significantly higher than in the control group by 22.2% relative to the control ($p = 0.003$), with a statistically significant increase in the median concentration of triacylglycerides relative to the control ($p = 0.032$). Women with clinical manifestations of skin hyperpigmentation showed a 58.5% decrease in pyruvate concentration compared to the control group ($p = 0.029$), whereas the lactate level was found to be 193.9% higher than in the control

group ($p < 0.001$). The lactate level in the study group statistically significantly increased after treatment compared to the values before treatment thus approaching the control values ($p = 0.609$). Meanwhile, the median concentration of 2,3-diphosphoglycerate in the study group before treatment was higher compared to the median in the control group, albeit the difference was not statistically significant ($p = 0.139$).

Conclusion. Patients with hyperpigmentation were found to have statistically significantly increased levels of certain classes of lipoproteins, such as triacylglycerides, and total cholesterol in the blood. These changes indicate an ongoing need of cells for synthesis of membrane lipids and maintenance of increased cellular metabolism, which is required for increased regeneration of the epidermis. The obtained data reveal a change in the priority of oxygen distribution in cellular structures and tissues, followed by a significant increase in the level of lactate and the development of local tissue hypoxia.

KEYWORDS: hyperpigmentation, lipoproteins, melasma

FOR CITATION: Glushkova M.V., Sarkisian O.G., Sidorenko O.A. Pathogenetic mechanisms of skin hyperpigmentation: A cohort prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):33–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-33-48>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors, Sidorenko O.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (academic title), is the Guest Editor of the issue 4 of Vol. 32, 2025 of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Nakhichevsky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia), Minutes No. 273 of October 13, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: M.V. Glushkova, O.G. Sarkisian, O.A. Sidorenko — concept statement and study design; M.V. Glushkova — data collection; M.V. Glushkova, O.G. Sarkisian, O.A. Sidorenko — analysis and interpretation of the results; M.V. Glushkova, O.A. Sidorenko — literature review and statistical analysis; M.V. Glushkova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; O.G. Sarkisian, O.A. Sidorenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE international criteria (all authors have made substantial contributions to the conception, research and preparation of the paper, and have read and approved the final version before publication), have agreed to be responsible for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Maria V. Glushkova, Postgraduate Student, Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Nakhichevsky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Scientific Head of the Department of Dermatology and Medical Cosmetology, Clinic of Davinci Group LLC. Address: Nakhichevsky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: zhu-zhu0589@mail.ru

Received: 30.10.24 / **Revised:** 04.06.2025 / **Accepted:** 11.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается неуклонный рост гиперпигментаций кожи в популяции, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [1]. Известно, что патогенез гиперпигментаций связывают с воспалением в ответ на УФ-излучение, нарушением системы антиоксидантной защиты организма, избыточной чувствительностью меланоцитов, избыточной продукцией меланина, генетической предрасположенностью, приемом фотосенсибилизирующих препаратов, гормональной дисфункцией, предшествующим повреждением кожного покрова и рядом других мало изученных факторов [2–6]. Проблема гиперпигментаций кожи наиболее распространена среди женщин, и обращаемость среди них также выше [7]. Наиболее распространенными в популяции являются идиопатическая (мелазма) [8] и вторичная (поствоспалительная) формы заболевания [9]. Мелазма и поствоспалительная гиперпигментация представляют собой нарушения пигментации кожи, которые чаще всего наблюдаются у женщин в возрасте от 25 до 50 лет с высокими (III–VI) фототипами кожи по классификации Фицпатрика [10–12]. Мелазма характеризуется появлением симметричных коричневых пятен и возникает на первично неизменной коже, в то время как поствоспалительная гиперпигментация является следствием разрешения любых воспалительных дермато-

зов и сопровождается увеличением чувствительности меланоцитов. Эти состояния могут быть вызваны множеством факторов, которые необходимо учитывать при выборе методов лечения и профилактики [2, 3, 12].

Меланогенез реализуется в высокоспециализированных клетках эпидермиса — меланоцитах, которые располагаются среди базальных кератиноцитов. Меланоциты имеют множество дендритических отростков, которые могут распространяться на расстояние до 100 мкм от тела клетки. Распределение меланоцитов и характер их ветвления в норме обеспечиваются контактом практически каждого базального кератиноцита терминальными отделами дендритов, а также контактом отростков меланоцитов между собой. Морфофункциональный комплекс, образуемый меланоцитом и окружающими его кератиноцитами, называется «эпидермально-меланиновая единица». Синтез меланина осуществляется в меланоцитах в специализированных органеллах — меланосомах. В процессе своего развития они проходят четыре последовательные стадии созревания, в ходе которых, продвигаясь к периферическим отделам меланоцита, наращивают свою электронно-оптическую плотность. Посредством цитокринного механизма зрелые меланосомы передаются кератиноцитам [13, 14].

Предшественником меланинов в пигментных клетках является тирозин [15, 16]. Выделяют эумеланины

и феомеланины. Эумеланины — черные нерастворимые высокомолекулярные гетерополимеры 5,6-дигидроксииндола и его предшественников. Феомеланины — желтые или красновато-коричневого цвета полимеры, растворимые в разбавленных щелочных растворах. Синтез меланинов представляет собой сложный, многоступенчатый и разветвленный биохимический процесс. Начальная реакция — гидроксилирование тирозина с образованием ДОФА (дигидроксифенилаланина) — катализируется тирозиназой, использующей в качестве кофактора ионы меди (Cu^+). Тирозиназа — ключевой фермент, регулирующий скорость производства меланина, при этом для ее активности строго требуется нейтральный pH 7. Реальный pH кожи определяется результатом суммарной активности нескольких транспортных белков, переносящих ионы. Таким образом, ионный гомеостаз в меланосомах имеет решающее значение для синтеза меланина. Дефекты ионно-транспортной системы во время старения кожи приводят к различным аномалиям пигментации [13, 15, 17]. При повреждении базальной мембраны и базальных кератиноцитов меланин, который они содержат, попадает в верхние слои дермы. Там он поглощается макрофагами, которые мигрируют к очагам воспаления [13]. Регуляция меланогенеза представляет собой сложный и многоуровневый биологический процесс. В настоящее время высказываются предположения об участии радикальных цепных реакций в процессах пигментобразования. Ключевым ферментом является тирозиназа, которая активизируется УФО путем разрушения пептидазы и глутатиона, блокирующих тирозиназу [14, 18, 19].

Результаты ряда исследований указывают на наличие в местах мелазмы выраженных изменений по типу солнечного эластоза, что дает основание предполагать наличие кумулятивного воздействия ультрафиолетового излучения, сопровождающегося индукцией продукции воспалительных цитокинов [20, 21].

Альтернативным вариантом развития мелазмы является увеличение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), что сопровождается усилением ангиогенеза в пораженных участках кожи [22]. В клинической практике данный феномен является эмпирически при дерматоскопии пораженных очагов или в ходе 3D-диагностики кожи. В отдельных публикациях выявлено повышение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в участках гиперпигментации, что подчеркивает роль гормональных факторов в патогенезе мелазмы. Указанные стероиды стимулируют меланогенез через ДОФАхром-таутомеразу и тирозиназу. Активация тирозиназы может происходить как прямым действием гормонов, так и опосредованно — через повышение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [23].

Одним из признаков кожной гиперпигментации является локализованный гиперкератоз в патологическом очаге, ассоциированный с повышенной клеточной пролиферацией и накоплением меланина в клетках [19]. Проллиферация и гиперкератоз обусловлены потребностью эпидермиса

в липидах, необходимых для поддержания структурной целостности и функциональной активности клеток. При этом транспортной формой липидов в крови являются липопротеиды различных классов. Они транспортируют к тканям липиды для построения клеточных мембран, синтеза стероидных гормонов и жирные кислоты для поддержания клеточного метаболизма. Следует отметить, что циркулирующие в крови липопротеиды постоянно обмениваются компонентами между различными типами. Липопротеиды сыворотки крови играют важную роль в поддержании гомеостаза холестерина, поэтому их функциональные и физико-химические характеристики важны в оценке адаптационных возможностей организма [24, 25]. Одним из адаптационных механизмов является модификация липидного состава мембран, что обусловлено способностью ряда фосфолипидов функционировать в качестве синергистов антиоксидантной системы, ингибируя процессы перекисного окисления. Кроме того, свободный холестерол способствует стабилизации мембранных структур, подавляя перекисное окисление упорядоченных липидов путем ограничения молекулярной подвижности жирнокислотных остатков фосфолипидов, что является формой метаболической адаптации.

Цель исследования: выявить системные изменения показателей крови у пациентов с приобретенной гиперпигментацией кожи до и после лечения, а также оценить их возможный вклад в механизмы формирования кожной гиперпигментации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В рамках когортного проспективного исследования было обследовано 25 жительниц Ростова-на-Дону, обратившихся к дерматологу с жалобами на гиперпигментацию кожи, а также 25 женщин из того же города, обратившихся косметологу для проведения профилактических процедур.

Условия проведения

Амбулаторное наблюдение (в том числе инструментальные исследования; аппаратные процедуры) участниц исследования выполнено на базе клинко-диагностического центра «Давинчи» (общество с ограниченной ответственностью «Давинчи групп»). Лабораторные исследования выполнены на базе лаборатории кафедры общей и клинической биохимии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Период проведения исследования: с марта 2023 по май 2024 года. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляла 4 месяца, с учетом длительности лечения до полного выздоровления пациента.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех участников исследования: пол — женский; возраст 42–44 года; наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Для основной группы: верифицированный диагноз: «мелазма», «поствоспалительная гиперпигментация».

Критерии не включения

Наличие онкологических заболеваний; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, прием биологически активных добавок, лекарственных трав, отягощенный аллергологический анамнез.

Критерии исключения

Отказ от дальнейшего наблюдения, проведения медицинских вмешательств, нарушение режима назначений лекарственных препаратов.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Установление диагноза «Мелазма» (код по МКБ-10 L81.1) или «Поствоспалительная гиперпигментация» (код по МКБ-10 L81.0) осуществлялось на основании клинической картины и инструментально-диагностического исследования, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями 2022 г.¹, с применением диагностических приборов: дерматоскоп DermLite handyscope (FotoFinder, Германия), лампа Вуда ОЛДД-01 (NV-LAB, Россия), Antera 3D Standart (Miravex, Ирландия)

Подбор участников в группы

Набор участников исследования проводился в две группы согласно критериям включения. Первая группа с наличием гиперпигментации: основная группа ($n = 25$), пациентки с верифицированным диагнозом «мелазма» и «поствоспалительная гиперпигментация». Вторая группа с отсутствием гиперпигментации: группа контроля ($n = 25$), условно здоровые пациентки.

Пациенты с «мелазмой» и «поствоспалительной гиперпигментацией» (ПВГ) получали топическую терапию и дополнительно проходили курс лечения низкоинтенсивным лазерным излучением.

Меланин как хромофор способен поглощать свет с длиной волны от 250 до 1200 нм [26]. Период термальной релаксации меланосом составляет около 1 мс, что позволяет избежать повреждения окружающих тканей при воздействии на меланин, что обеспечивается применением лазера с модуляцией добротности в импульсном режиме [26, 27]. Применяли технологию Q-Switch на иттрий-алюминиевом гранате, легированном неодимом. Технология лазерного тонирования предполагает использование низкой плотности потока энергии и многопроходной обработки патологических участков. Исследования показывают, что коллимированный лазерный луч QSL вызывает минимальное повреждение клеток меланоцитов, обеспечивает медленное нагревание меланосом, разрушая меланосомы и гранулы меланина, сохраняя при этом целостность клеточной мембраны и ядра. Данный механизм известен как «субкле-

точный селективный фототермолиз» [27, 28]. Он включает процесс дендрэктомии, при котором осуществляется обрезка длинных дендритных отростков гиперактивных меланоцитов, что ведет к функциональному подавлению этих клеток и снижению количества меланосом [28].

Терапия пациентов с мелазмой проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями² и предусматривала ежедневное применение в течение 12 недель косметических осветляющих кремов (дневного и ночного), содержащих комбинацию активных компонентов: глабридина, андрографолида и лизина азелата. Начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в две недели воздействовали импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм аппаратом Fotona StarWalker MaQX (Fotona, Словения) с манипулой R28, диаметром пятна 8 мм, длительностью импульса 5 нс и временем воздействия на каждый пораженный участок 1 мин для каждого режима работы лазера по схеме: первая процедура — воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с плотностью потока энергии (ППЭ) 1,4 Дж/см². Вторая процедура — сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см². Третья и четвертая процедуры — сначала в режиме MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², далее — в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см², затем — в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см². Пятая и шестая процедуры — сначала воздействие выполняют в режиме работы MaQX1 с ППЭ 1,4 Дж/см², затем — в режиме MaQX2 с ППЭ 2,8 Дж/см²; потом — в режиме MaQX5 с ППЭ 7,0 Дж/см² и далее воздействие выполняют в режиме работы MaQX10 с ППЭ 14 Дж/см². Курс лечения составляет 12 недель.

У пациентов с ПВГ применялась топическая терапия в том же объеме, что и при идиопатической форме, при этом аппаратное лечение отличалось. Применялся терапевтический лазер «Fotona Dynamis», (Fotona, Словения). Начиная со второй недели курса лечения на пораженные участки кожи утром один раз в три недели воздействовали импульсным лазерным излучением длиной волны 1064 нм в микросекундном диапазоне в режиме FRAC3 манипулой R33, с диаметром пятна 4 мм — плотностью потока энергии 20 Дж/см², время воздействия 1 мин на каждый пораженный участок, переходя последовательно на пятно 9 мм с плотностью потока энергии 10 Дж/см², также в течение 1 мин на каждый пораженный участок. Курс лечения составляет 12 недель, включал 4 процедуры, которые по режиму работы не отличались одна от другой.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Целевым показателем исследования был скрининг липидного и холестерина профиля в сыворотке крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой

¹ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Хлоазма. 2022. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Поствоспалительная гиперпигментация. 2022.

² Там же.

плотности (ЛПОНП)), оценка уровня 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и продуктов углеводного обмена (концентрацию лактата и пирувата) в эритроцитах до и после проведенного лечения, а также оценка их возможного вклада в механизмы формирования кожной гиперпигментации.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Забор биологического материала осуществляли в утренние часы с соблюдением голодной диеты не менее 8 часов, из локтевой вены.

Содержание ОХ, ТГ, ЛПВП определялось ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «ChronolabAG» (Chronolab, Швейцария), ЛПНП — турбидиметрическим методом, ЛПОНП — расчетным методом (концентрация ЛПОНП = концентрации ТГ/5). Единицы измерения данных показателей — ммоль/л.

В эритроцитах венозной крови участников исследования определяли уровень 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом в ТХУ-фильтрате (трихлоруксусная кислота) гемолизированных эритроцитов по концентрации неорганического фосфора в пробах [29] и концентрацию лактата и пирувата аппаратными методами (биохимический анализатор VitaLine-200 («Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия)). Расчет производили по калибровочному графику производителя, полученные результаты выражали в ммоль/л. Концентрацию лактата определяли по реакции окрашивания параоксидифенила с уксусным альдегидом, образующимся из лактата в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди. Концентрацию 2,3-ДФГ определяли методом, основанным на колориметрическом измерении содержания фосфатов в хлорнокислом экстракте после удаления кислоторастворимых нуклеотидов абсорбцией на активированном угле³.

Расчетные формулы:

$$\text{ОХ (расчет)} = \frac{E_{\text{пробы}}}{E_{\text{калибратора}}} \times 5,17, \text{ (ммоль/л)}, \quad (1)$$

где ОХ — концентрация холестерина в пробе; E — оптическая плотность образца/калибровочной пробы.

$$\text{Триглицериды (концентрация)} = \frac{E_{\text{пробы}}}{E_{\text{калибратора}}} \times 2,29, \text{ (ммоль/л)}, \quad (2)$$

$$\text{ЛПВП} = \frac{E_{\text{пробы}}}{E_{\text{калибратора}}} \times 1,29, \text{ (ммоль/л)}, \quad (3)$$

где ЛПВП — концентрация липопротеидов высокой плотности в пробе.

$$\begin{aligned} \text{ЛПНП} &= \text{Общий холестерин} - \\ &- \text{холестерин супернатанта, (ммоль/л)}, \end{aligned} \quad (4);$$

где ЛПНП — концентрация липопротеидов низкой плотности. в пробе.

$$\text{ЛПОНП} = \frac{\text{Триглицериды (концентрация)}}{2,2}, \text{ (ммоль/л)} \quad (5);$$

где ЛПОНП — концентрация липопротеидов очень низкой плотности в пробе.

$$\begin{aligned} \text{Лактат (расчет)} &= \text{Лактат (опыт)} \times \\ &\times \text{Лактат (опыт)} \times 0,6, \text{ (ммоль/л)}, \end{aligned} \quad (6)$$

$$\text{ПВК (расчет)} = \text{ПВК (график)} \times 40 \times 5, \text{ (ммоль/л)} \quad (7)$$

где ПВК — концентрация пирувата.

$$2,3 \text{ ДФГ} = 33 \times \frac{2,3 \text{ ДФГ (график)}}{31}, \text{ (ммоль/л)} \quad (8)$$

где 2,3 ДФГ — концентрация 2,3-дифосфоглицерата в пробе.

Результаты дерматологического лечения оценивались критериальными клиническими шкалами. Для оценки площади и тяжести протекания мелазмы и ПВГ, а также потенциального ответа на терапию применялась шкала The Melasma Area and Severity Index (MASI) [30], которая включает процент площади поражения различных зон лица (лоб (f) — 30%, правая скуловая область (rm) — 30%, левая скуловая область (lm) — 30% и подбородок (с) — 10%), выраженность и гомогенность пигментации (по шкале от 0 до 4). Итоговая сумма оценки может быть от 0 до 48. А также применялся клинический индекс mMASI (The modified Melasma Area and Severity Index), предназначенный для оценки площади и тяжести протекания мелазмы и ПВГ и потенциального ответа на терапию. Он включает определение процента площади поражения лица по зонам, от 0 до 6, а также выраженность пигментации от 0 до 4. Итоговая сумма оценки от 0 до 24.

До начала терапии всем пациентам определялась степень тяжести мелазмы на основании расчета индексов MASI и MSS. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом динамики индекса MASI до лечения и через 12 недель терапии.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца), а также метаболического синдрома потенциально могло исказить результаты анализа биоматериалов. Для нивелирования влияния переменных на результаты исследования данные состояния были определены как критерии не включения при формировании исследуемых групп.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Собранную базу данных в программе Excel 2016 (MS Office, США) анализировали при помощи описательного и сравнительного статистического анализа при использо-

³ Луганова И. С., Блинов М. Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом. *Лабораторное дело*. 1975;7:652–654.

вании программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Количественные данные проверялись на подчинение нормальному закону распределения (НЗР) с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Параметры выборки с нормальным распределением числовых значений отражали в виде среднего и стандартного отклонения в формате ($M \pm SD$). Выборки, которые не подчинялись НЗР, описывались медианой и первым и третьим квартилями в виде $Me (Q1; Q3)$. Сравнивали числовые распределения в выборках при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрических критериев Манна — Уитни для независимых выборок, парного критерия Стьюдента и Вилкоксона для зависимых выборок (до лечения и после лечения), при помощи критерия Краскела — Уоллиса проводили дисперсионный анализ. Категориальные данные описывались при помощи абсолютных и относительных значений, сравнение групп проводили при помощи точного критерия Фишера (для малых выборок) и/или критерия χ^2 Пирсона. Во всех случаях сравнительного анализа различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы. В основную группу включены 25 пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи. Оценивались результаты до лечения и после. Отказавшихся от участия в исследование пациентов не было. Параллельно была набрана контрольная группа ($n = 25$) здоровых испытуемых лиц (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Испытуемые лица, включенные в контрольную и основную группы, были сопоставимы по полу (все женщины), по возрасту и по другим показателям (табл. 1). По объему разделенные группы были одинаковы: 25 человек — с гиперпигментацией кожи, средний возраст $41,88 \pm 1,45$ года; 25 человек — практически здоровых (ПЗ) лиц, средний возраст $41,84 \pm 1,57$ года ($p = 0,926$). Статистически не значимы были различия средних значений для роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) (табл. 1). Группы сопоставимы.

Основные результаты исследования

Были изучены метаболические особенности обмена липопротеидов у пациентов с гиперпигментацией. Отме-

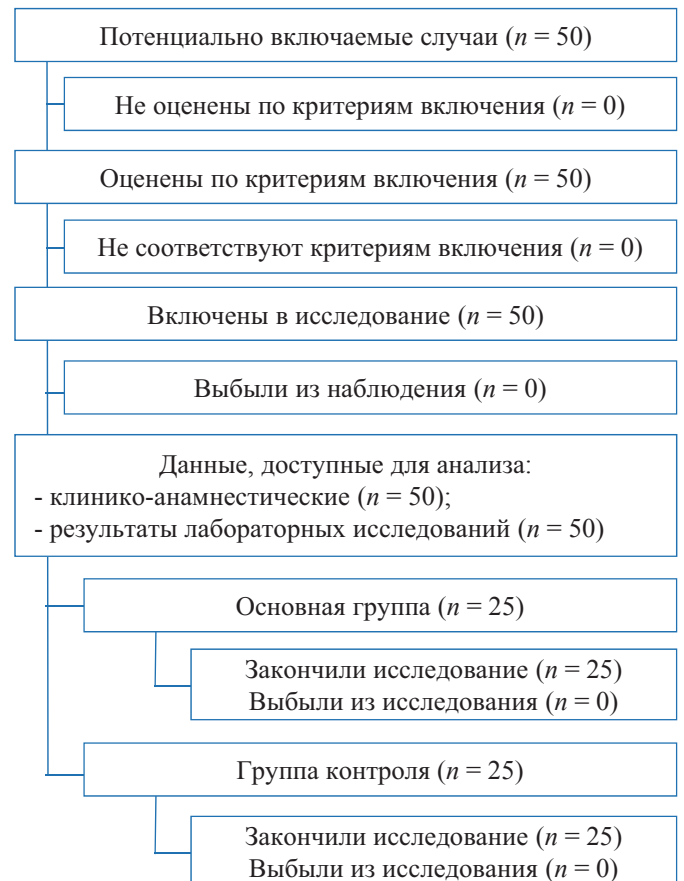


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

чалось повышение уровня отдельных классов липопротеидов по сравнению с контрольной группой. Статистически значимо повышены уровни концентрации общего холестерина, триглицеридов, а также выявлена тенденция к снижению по ЛПВП (табл. 2).

При анализе числовых распределений концентраций различных классов липопротеидов как у пациентов с гиперпигментацией, так и у лиц контрольной группы с помощью проверки на нормальность по критериям

Таблица 1. Средние значения ($M \pm SD$) некоторых показателей для лиц сравниваемых групп при их сопоставимости
Table 1. Mean values ($M \pm SD$) of some indicators for individuals of the compared groups if comparable

Показатели	Группы		Уровень статистической значимости, p^*
	Основная ($n = 25$)	Контрольная ($n = 25$)	
Возраст, лет	$41,88 \pm 1,45$	$41,84 \pm 1,57$	0,926
Рост, см	$166,76 \pm 3,61$	$166,52 \pm 4,93$	0,845
Вес, кг	$65,80 \pm 6,28$	$63,08 \pm 5,96$	0,123
ИМТ, кг/м ²	$23,70 \pm 2,56$	$22,81 \pm 2,52$	0,221

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость по критерию Стьюдента для независимых выборок. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to Student's criterion for independent samples. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Значения медиан Me ($Q1$; $Q3$) концентрации различных липопротеидов в крови лиц исследуемых групп
Table 2. Values of median Me ($Q1$; $Q3$) concentrations of different lipoproteins in the blood of individuals of the groups under study

Показатели	Группы		Уровень статистической значимости, p^*
	Основная ($n = 25$)	Контрольная ($n = 25$)	
ОХ, ммоль/л	6,32 (5,44; 11,37), $n = 22$	5,17 (5,17; 6,20), $n = 21$	0,003
ТГ, ммоль/л	1,72 (1,15; 2,05), $n = 23$	1,12 (0,57; 1,72), $n = 24$	0,032
ЛПВП, ммоль/л	1,61 (1,55; 2,06), $n = 23$	1,94 (1,71; 2,71), $n = 23$	0,042
ЛПНП, ммоль/л	2,38 (0,70; 5,33), $n = 25$	1,43 (1,15; 2,50), $n = 24$	0,455
ЛПОНП, ммоль/л	0,52 (0,52; 0,82), $n = 25$	0,52 (0,26; 0,78), $n = 24$	0,246

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость согласно критерию Манна — Уитни; при расчете показателей не учитывались числовые значения выбросов, искажающих общую тенденцию, поэтому количество данных в группе может быть меньше количества лиц в группе. Сокращения: ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.
Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to the Mann — Whitney test; numerical values of outliers distorting the general trend were not considered in the calculation of indicators, and therefore the amount of data in the group may be less than the number of individuals in the group. Abbreviations: ОХ — total cholesterol, ТГ — triglycerides, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ЛПОНП — very low-density lipoproteins.

Колмогорова и Смирнова установлено, что большинство распределений не соответствовало нормальному закону распределения. Поэтому описание распределений показателей (концентрации) осуществляли в виде медиан и сравнение распределений показателей проводили с помощью непараметрических методов. Однако часть числовых значений (количество от одного до четырех) в полтора раза превышало межквартильный интервал,

и такие значения существенно искажали общие закономерности распределения. Указанные числовые значения отнесены к выбросам и в дальнейшем расчете показателя не учитывались.

Так, медиана концентрации ОХ (рис. 2) у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо отличалась от аналогичной медианы для группы контроля, на 22,2% ($p = 0,003$).

Дисперсионный анализ значений показателя ОХ для трех групп: основная до лечения, основная после лечения, контрольная группа, с помощью критерия Краскела — Уоллиса показал значимое ($p < 0,001$) изменение концентрации ОХ для этих трех групп. Парное сравнение значений медиан для групп до лечения и после лечения с помощью критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение концентрации ОХ после лечения: с 6,32 (5,44; 11,37) ммоль/л перед лечением до 4,44 (4,15; 5,50) ммоль/л после лечения ($p < 0,001$) (рис. 3). Показатель ОХ основной группы после лечения был близок к значению контрольной группы ($p = 0,055$ по критерию Манна — Уитни).

Выявлено более высокое содержание ТГ, медиана концентрации ТГ (рис. 4) у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо отличалась от аналогичной медианы для группы контроля, на 53,6% (табл. 2) при $p = 0,032$.

Дисперсионный анализ значений показателя ТГ для трех групп: основная до лечения, основная после лечения, контрольная группа, с помощью критерия Краскела — Уоллиса показал значимое ($p = 0,049$) изменение концентрации ТГ. Парное сравнение значений медиан для групп до лечения и после лечения с помощью критерия Вилкоксона выявило значимое уменьшение концентрации ТГ после лечения: с 1,72 (1,15; 2,05) ммоль/л перед лечением (табл. 2) до 1,04 (1,04; 1,35) ммоль/л после лечения ($p = 0,012$) (рис. 5). Показатель ТГ после лечения был близок к значению контрольной группы ($p = 0,915$ по критерию Манна — Уитни).

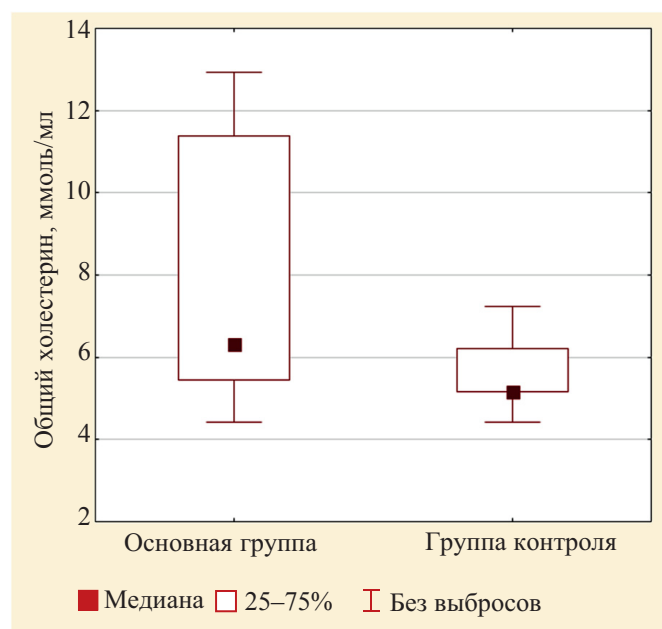


Рис 2. Медианные значения концентрации общего холестерина в крови лиц основной группы (до лечения) и контрольной группы (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Median values of total cholesterol concentrations in the blood of individuals in the study group (before treatment) and control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

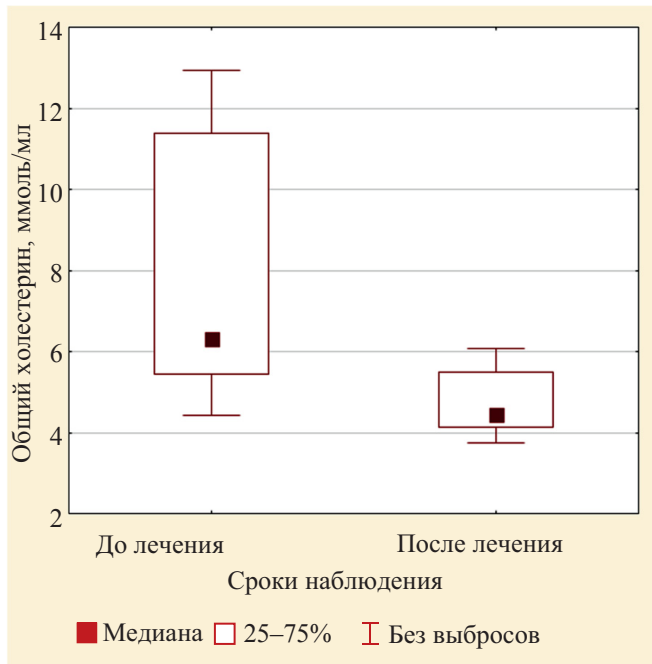


Рис. 3. Значения медиан концентрации общего холестерина в крови пациентов основной группы до лечения и после лечения (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Values of median concentrations of total cholesterol in the blood of patients of the study group before treatment and after treatment (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

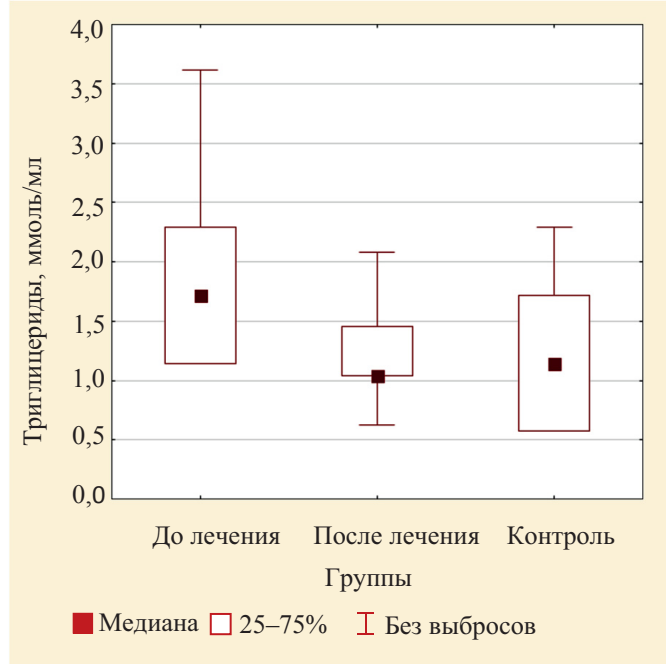


Рис. 4. Значения медиан концентрации триглицеридов в крови пациентов основной группы до лечения и после лечения и в крови лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Values of median triglyceride concentrations in the blood of patients of the study group before and after treatment and in the blood of the control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

Следует отметить, что концентрации атерогенных фракций ЛПОНП, ЛПНП при гиперпигментации были выше, чем в контроле, однако эти различия в настоящем исследовании не были статистически значимыми для ЛПОНП (ошибка $p = 0,246$) и для ЛПНП (ошибка $p = 0,455$) (табл. 2). В случае сравнения значений концентраций ЛПНП и ЛПОНП

для трех групп по критерию Краскела — Уоллиса установлено статистически значимое изменение для ЛПНП ($p < 0,001$) (рис. 6) и не значимое для ЛПОНП ($p = 0,814$) (рис. 7).

Попарное сравнение для концентрации ЛПНП показало значимое различие значения медианы после лечения, равное 0,41 (0,18; 0,95) ммоль/л (табл. 3), от значения

Таблица 3. Медианные значения Me ($Q1$; $Q3$) уровней концентрации липопротеидов в крови пациентов в основной группе до лечения и после лечения

Table 3. Median Me ($Q1$; $Q3$) values of blood lipoprotein concentration levels in patients of the study group before and after treatment

Показатели	Сроки наблюдения		Уровень статистической значимости, p^*
	До лечения	После лечения	
ОХ, ммоль/л	6,32 (5,44; 11,37), $n = 22$	4,44 (4,15; 5,50), $n = 22$	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,72 (1,15; 2,05), $n = 23$	1,04 (1,04; 1,35), $n = 23$	0,012
ЛПВП, ммоль/л	1,61 (1,55; 2,06), $n = 23$	2,26 (1,94; 3,23), $n = 23$	0,004
ЛПНП, ммоль/л	2,38 (0,70; 5,33), $n = 25$	0,41 (0,18; 0,95), $n = 25$	<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,52 (0,52; 0,82), $n = 25$	0,52 (0,26; 0,78), $n = 25$	0,325

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость согласно парному критерию Вилкоксона; при расчете показателей не учитывались числовые значения выбросов, искажающих общую тенденцию, поэтому количество данных в группе может быть меньше количества лиц в группе. Сокращения: ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности. Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to the paired Wilcoxon test; numerical values of outliers distorting the general trend were not considered in the calculation of indicators, and therefore the amount of data in the group may be less than the number of individuals in the group. Abbreviations: ОХ — total cholesterol, ТГ — triglycerides, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ЛПОНП — very low-density lipoproteins.

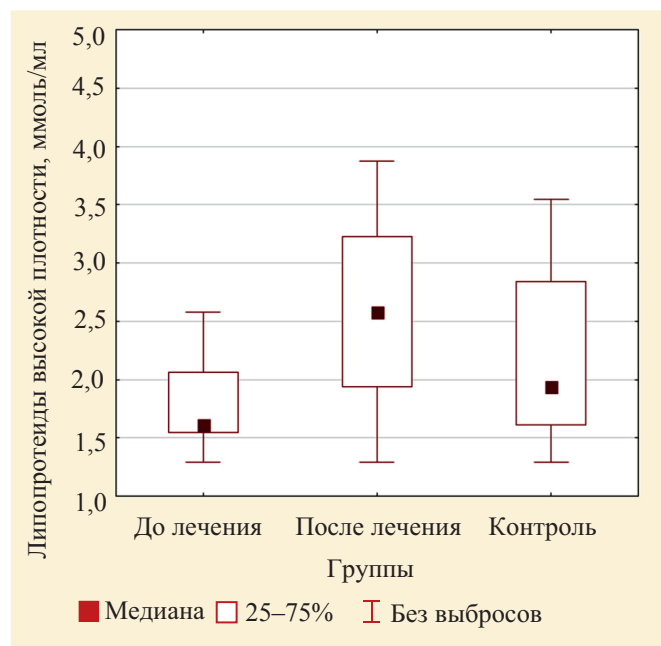


Рис. 5. Значения медиан концентрации липопротеидов высокой плотности в крови пациентов основной группы до лечения и после лечения и в крови лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Values of median concentrations of high-density lipoproteins in the blood of the patients of the study group before and after treatment and in the blood of the control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

медианы для контроля, равное 1,43 (1,15; 2,50) ммоль/л (табл. 2), и от значений медианы до лечения, равное 2,38 (0,70; 5,33) ммоль/л. В случае для ЛПОНП попарное сравнение не выявило значимых различий. Изменения данных показателей могут быть связаны с повышенным поступлением эфиров холестерина в эпидермальную ткань.

Значения концентрации ЛПВП имели тенденцию к снижению в основной группе на 17,0% по сравнению с контролем ($p = 0,042$) (табл. 2). По критерию Краскела — Уол-

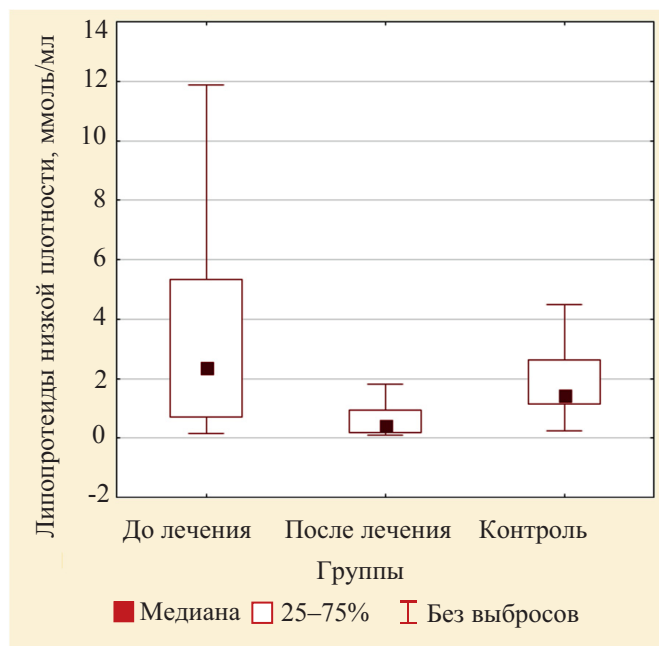


Рис. 6. Значения медиан концентрации липопротеидов низкой плотности в крови пациентов основной группы до лечения и после лечения и в крови лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Values of median concentrations of low-density lipoproteins in the blood of patients of the study group before and after treatment and in the blood of the control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

лиса с помощью дисперсионного анализа для трех групп сравнения установлено статистически значимое изменение для ЛПВП ($p = 0,039$) (рис. 5).

После лечения значения концентрации ЛПВП были значимо больше значений ЛПВП для основной группы до лечения, но существенно не отличались от значений для контроля ($p = 0,468$). Очевидно, изменения изучаемых показателей связаны с повышенным поступлением эфиров холестерина в эпидермальную ткань.

Таблица 4. Медианные значения Me ($Q1$; $Q3$) уровней концентрации лактата, пирувата и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов в основной группе до лечения и контроля

Table 4. Median Me ($Q1$; $Q3$) values of lactate, pyruvate and 2,3-diphosphoglycerate concentration levels in erythrocytes of patients in the study group before treatment and the control

Показатели	Группа		Уровень статистической значимости, p^*
	Основная ($n = 25$)	Контрольная ($n = 25$)	
Лактат, ммоль/л	10,20 (9,32; 10,92), $n = 24$	3,47 (2,91; 3,84), $n = 22$	<0,001
ПВК, ммоль/л	2,16 (1,60; 2,36), $n = 25$	5,20 (0,23; 5,60), $n = 25$	0,029
2,3-ДФГ, ммоль/л	13,30 (9,69; 26,82), $n = 25$	7,19 (5,85; 21,29), $n = 24$	0,139

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость согласно критерию Манна — Уитни; при расчете показателей не учитывались числовые значения выбросов, искажающих общую тенденцию, поэтому количество данных в группе может быть меньше количества лиц в группе. Сокращения: ПВК — пируват; 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to the Mann — Whitney test; numerical values of outliers distorting the general trend were not considered in the calculation of indicators, and therefore the amount of data in the group may be less than the number of individuals in the group. Abbreviations: ПВК — pyruvate, 2,3-ДФГ — 2,3-diphosphoglycerate.

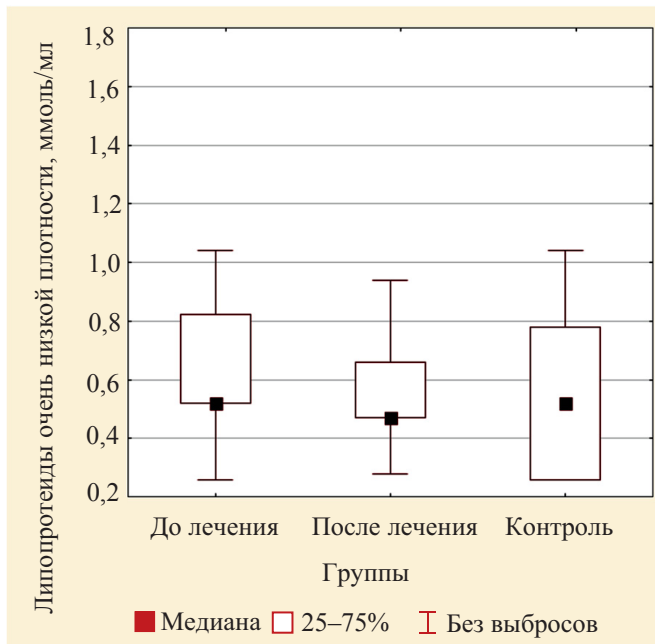


Рис. 7. Значения медиан концентрации липопротеидов очень низкой плотности в крови пациентов основной группы до лечения и после лечения и в крови лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 7. Values of median concentrations of very low density lipoproteins in the blood of the patients of the study group before and after treatment and in the blood of the control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

Исследование концентраций лактата в эритроцитах крови лиц исследуемых групп установило, что медиана значений концентрации лактата для пациентов группы до лечения, равная 10,20 (9,32; 10,92) ммоль/л, статистически значимо больше, чем значение медианы концентрации лактата для лиц группы контроля 3,47 (2,91; 3,84) ммоль/л ($p < 0,001$) (табл. 4). Дисперсионный анализ медиан трех групп по концентрации лактата выявил значимые различия ($p < 0,001$) (рис. 8). Попарное сравнение значений медиан концентраций лактата для группы

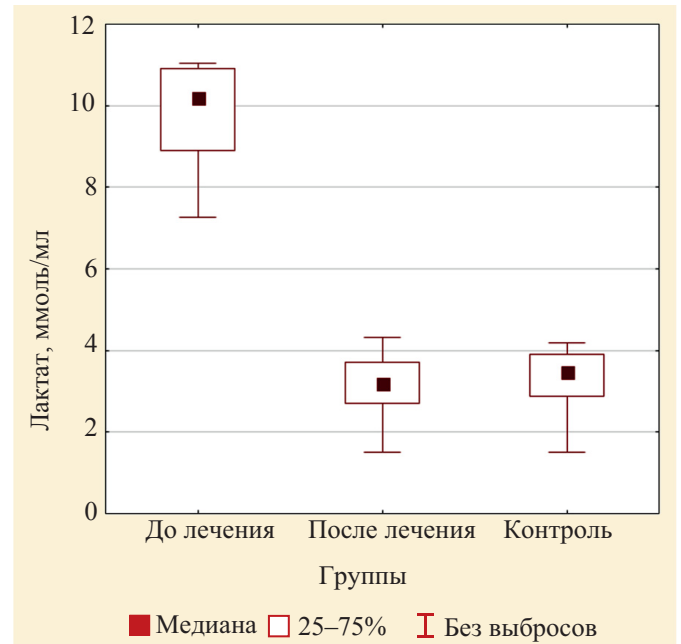


Рис. 8. Значения медиан концентрации лактата в эритроцитах пациентов основной группы до лечения и после лечения и лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 8. Values of medians of lactate concentration in erythrocytes of patients of the study group before and after treatment and control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

до лечения и после лечения с помощью критерия Вилкоксона показывает значимые различия между значениями медиан для группы «до лечения» и «после лечения» (табл. 5), но отсутствие различия между значениями медиан для контроля и для группы после лечения ($p = 0,609$) (рис. 8).

Концентрация ПВК эритроцитов крови в основной группе до лечения была равна 2,16 (1,60; 2,36) ммоль/л и была статистически значимо ($p = 0,029$) ниже медианы контроля 5,20 (0,23; 5,60) ммоль/л (табл. 4). Критерий

Таблица 5. Медианные значения Me ($Q1$; $Q3$) уровней концентрации лактата, пирувата и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов в основной группе до лечения и после лечения

Table 5. Median Me ($Q1$; $Q3$) values of lactate, pyruvate and 2,3-diphosphoglycerate concentration levels in erythrocytes of patients in the study group before and after treatment

Показатели	Сроки наблюдения		Уровень статистической значимости, p^*
	До лечения	После лечения	
Лактат, ммоль/л,	10,20 (9,32; 10,92), $n = 24$	3,18 (2,70; 3,72), $n = 22$	<0,001
ПВК, ммоль/л	2,16 (1,60; 2,36), $n = 25$	2,28 (0,24; 2,48), $n = 25$	0,162
2,3-ДФГ, ммоль/л	13,30 (9,69; 26,82), $n = 25$	10,86 (3,67; 21,42), $n = 25$	0,288

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость согласно парному критерию Вилкоксона; при расчете показателей не учитывались числовые значения выбросов, искажающих общую тенденцию, поэтому количество данных в группе может быть меньше количества лиц в группе. Сокращения: ПВК — пируват; 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to the paired Wilcoxon test; numerical values of outliers distorting the general trend were not considered in the calculation of indicators, and therefore the amount of data in the group may be less than the number of individuals in the group. Abbreviations: ПВК — pyruvate, 2,3-ДФГ — 2,3-diphosphoglycerate.

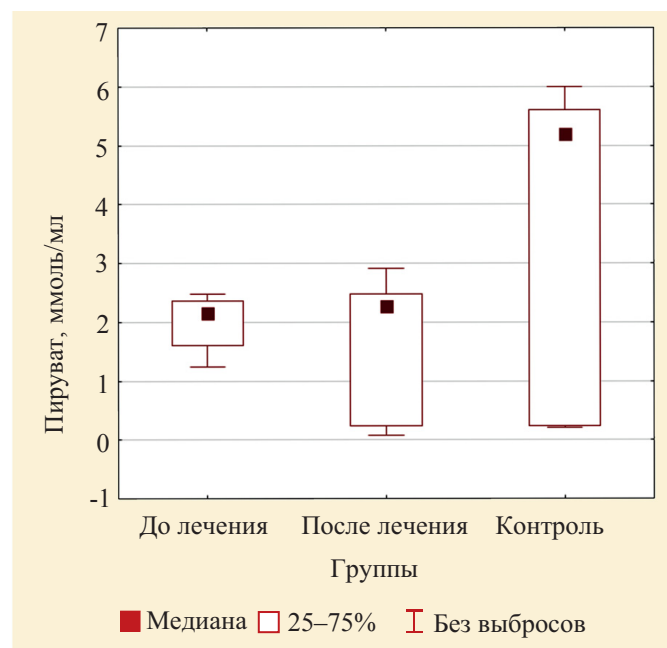


Рис. 9. Значения медиан концентрации пирувата в эритроцитах пациентов основной группы до лечения и после лечения и лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 9. Values of medians of pyruvate concentration in erythrocytes of patients of the study group before and after treatment and control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

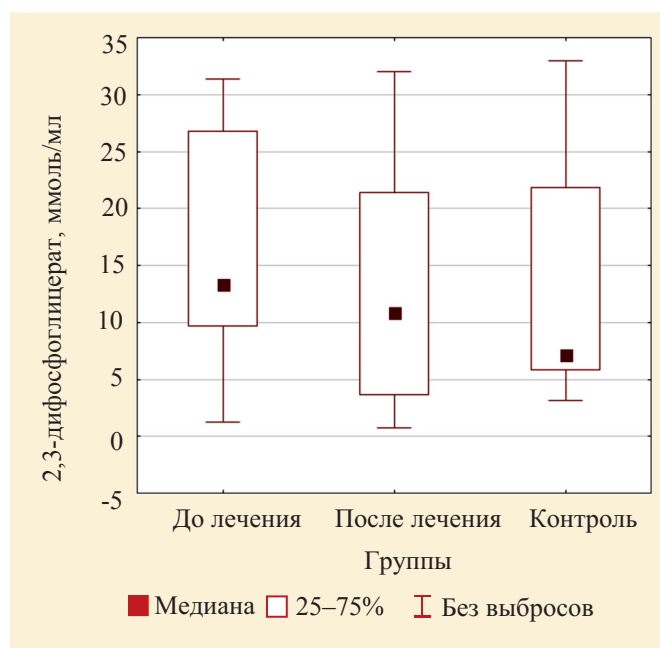


Рис. 10. Значения медиан концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах пациентов основной группы до лечения и после лечения и лиц группы контроля (выбросы не включены)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 10. Values of medians of 2,3-diphosphoglycerate concentration in erythrocytes of patients of the study group before treatment and after treatment and control group (outliers not included)

Note: the figure was created by the authors.

Краскела — Уоллиса дисперсионного анализа также статистически значимо показал различия медиан в трех группах ($p = 0,023$) (рис. 9). Однако медианы концентраций ПВК до лечения и после лечения были практически одинаковыми ($p = 0,162$) (табл. 5).

Отмечено статистически незначимое (на 85,0%; $p = 0,139$) увеличение значений медианы концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах крови у пациентов основной группы 13,30 (9,69; 26,82) по сравнению с контролем — 7,19 (5,85; 21,29) (табл. 5). Отсутствие значимого различия концентраций 2,3-ДФГ, вероятно, связано с большим разбросом числовых значений в сравниваемых группах (рис. 10). Можно предположить, что повышенная концентрация

лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ свидетельствует о том, что ткань получает достаточное количество кислорода, но часть концентрации кислорода используется не на тканевое дыхание, а на усиленный синтез меланина и насыщение им соседних кератиноцитов. Однако авторы предполагают, что в основной клинической группе происходит изменение приоритета потребления кислорода в сторону синтеза меланина. Таким образом, распределение его внутри клетки происходит по-разному в норме и при гиперпигментации.

Эффективность дерматологического лечения оценивалась двумя критериальными клиническими шкалами: MASI и mMASI (табл. 6).

Таблица 6. Медианные значения Me ($Q1$; $Q3$) клинических индексов пациентов для различных шкал в основной группе «до лечения» и «после лечения»

Table 6. Median Me ($Q1$; $Q3$) values of patients' clinical indices for different scales in the study group "before treatment" and "after treatment"

Шкала	Сроки наблюдения		Уровень статистической значимости, p^*
	До лечения ($n = 25$)	После лечения ($n = 25$)	
MASI, балл	12,0 (7,2; 13,2)	2,7 (1,8; 2,7)	<0,001
mMASI, балл	7,3 (6,6; 7,6)	2,4 (1,2; 3,0)	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; p^* — статистическая значимость согласно парному критерию Вилкоксона. Сокращения: MASI — The Melasma Area and Severity Index; mMASI — The modified Melasma Area and Severity Index.

Notes: the table was compiled by the authors; p^* — statistical significance according to the paired Wilcoxon test. Abbreviations: MASI — The Melasma Area and Severity Index; mMASI — The modified Melasma Area and Severity Index.

Сравнительный анализ значений клинических индексов по двум шкалам показал, что все пациенты после лечения понизили значения своих клинических индексов. Так, для пациентов по шкале MASI медианное значение до лечения было равно 12,0 (7,2; 13,2) балла, а после лечения — 2,7 (1,8; 2,7) балла. При этом различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Для пациентов по шкале mMASI медианное значение до лечения было равно 7,3 (6,6; 7,6) балла, а после лечения — 2,4 (1,2; 3,0) балла, и различия также статистически значимы ($p < 0,001$). Результаты измерений по двум шкалам доказывают значимость терапевтического эффекта, оказываемого для пациентов основной группы исследования во время лечения.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании проведенного исследования было установлено, что среди пациентов основной группы статистически значимо было повышено в сыворотке крови содержание ОХ, ТГ. В контрольной группе данные показатели были в рамках референсных значений. При этом показатели после лечения в основной клинической группе имели значения, близкие к контрольным. Повышенные уровни ЛПНП и ЛПОНП, зафиксированные в группе до лечения, могут рассматриваться как компенсаторная реакция на усиление липидного и структурного метаболизма в коже. После лечения наблюдалась положительная динамика — снижение уровней ОХ, ТГ, ЛПНП при одновременном повышении ЛПВП, что свидетельствует о нормализации уровня транспортных форм липидов и подтверждает системный эффект проводимой терапии. Снижение концентрации пирувата в сторону увеличения лактата в эритроцитах пациентов с гиперпигментацией свидетельствует о неравномерном распределении кислорода в коже, нарушении микроциркуляции в патологическом очаге. А именно об изменении приоритета потребления кислорода не только на тканевое дыхание, но и на обеспечение усиленного меланогенеза. У пациентов основной клинической группы после лечения концентрация лактата приближалась к референсным значениям. После курса лечения концентрация лактата приблизилась к норме и сравнялась со значениями в контрольной группе, в то время как уровень пирувата достоверно не изменился, а уровень 2,3-ДФГ снизился. Произошедшие изменения могут свидетельствовать о восстановлении микроциркуляции и нормализации тканевого дыхания. Стабилизация показателей после терапии демонстрирует не только локальное, но и возможное системное воздействие терапии на восстановление метаболического гомеостаза.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

При анализе результатов было установлено, что у пациентов с гиперпигментацией значимо увеличен уро-

вень отдельных классов липопротеидов, таких как триацилглицериды и общий холестерин. Изменения данных показателей свидетельствуют о постоянной потребности клеток в синтезе мембранных липидов и поддержании повышенного клеточного метаболизма, который необходим для повышенной регенерации эпидермиса. Физиологическая роль липопротеидов в обеспечении транспорта холестерина и триглицеридов к периферическим тканям имеет важное значение в условиях интенсивной пролиферации и метаболической активности эпидермальных клеток. Гиперактивность меланоцитов и кератиноцитов в очагах гиперпигментации требует повышенного поступления как энергетических субстратов, так и компонентов для построения клеточных мембран и синтеза меланина.

Нарушение газотранспортной и энергетической функции эритроцитов у пациенток с гиперпигментацией основной группы до лечения говорит об активации анаэробного гликолиза в условиях тканевой гипоксии. Данные изменения обусловлены нарушением микроциркуляции в дерме, особенно в зоне гиперпигментации, где потребление кислорода повышено вследствие меланогенеза. Гипоксия в данном случае может быть связана как с очаговым сосудистым спазмом или перегрузкой капиллярного русла, так и с неравноценным перераспределением кислорода между метаболически активными клетками. Результаты свидетельствуют об изменении локальной оксигенации патологической ткани с вовлечением метаболических систем жизнеобеспечения, к которым можно отнести циркулирующий эритроцитарный пул, запускающий как механизмы повреждения, так и формирование защитно-адаптационных реакций, реализуемых на молекулярно-мембранном уровне и направленных на обеспечение тканевого гомеостаза и приспособление клеточной популяции в целом.

Процесс гиперпигментации, вероятно, тесно связан с изменениями в микроциркуляции и, как следствие, с нарушением кислородного транспорта. Изучение функционального состояния эритроцитов в обеспечении метаболической регуляции их кислородтранспортной функции позволяет подробнее изучить их возможную роль в процессе формирования гиперпигментаций. Такие показатели, как концентрация лактата, пирувата и уровень 2,3-ДФГ, позволяют оценить способность эритроцитов переносить кислород и поддерживать гомеостаз. Относительное постоянство 2,3-ДФГ в клинической группе указывает на наличие адаптационных механизмов, которые позволяют предположить, что поступает к коже нормальное количество кислорода, но расходуется оно различным образом. Это свидетельствует о том, что эритроциты могут адаптироваться к изменяющимся условиям, поддерживая свою структурно-функциональную целостность.

Таким образом, повышенная концентрация лактата на фоне сохранения постоянного уровня 2,3-ДФГ говорит о том, что часть кислорода используется не на тканевое дыхание, а на усиленный синтез меланина и насыщение им соседних кератиноцитов. Другими словами, происходит изменение приоритета потребления кислорода

в сторону синтеза меланина. Увеличение концентрации лактата можно рассматривать как приспособительную реакцию на процесс усиления потребления кислорода тканью и клетками при гиперпигментации [31, 32].

В складывающейся метаболической ситуации усиленный синтез меланина требует участия большого количества кислорода. Активация синтеза меланина в меланоците, связанного с гиперпигментацией, а также передача его окружающим кератиноцитам сопровождается еще более повышенным потреблением кислорода, что приводит к его неравномерному распределению между структурами клеток и метаболическими путями.

Одним из клинических признаков гиперпигментаций кожи является локализованный гиперкератоз в патологическом очаге, который обусловлен высоким уровнем клеточной пролиферации и накоплением меланина в клетках [3]. Процессы клеточной пролиферации и гиперкератоз имеют прямую связь с увеличенной потребностью эпидермиса в липидах. Следует отметить, что транспортными формами липидов в крови являются липопротеиды различных классов, которые играют ключевую роль в поддержании гомеостаза холестерина. Поэтому функциональное и физико-химическое состояние данных транспортных структур представляется важным звеном в оценке адаптивных возможностей организма [33, 34]. Изменение соотношения различных фракций липопротеидов может стать возможным предиктором формирования гиперпигментации кожи.

Воздействие ультрафиолетового солнечного излучения инициирует воспалительные реакции в коже, что приводит к усиленной активности меланоцитов и образованию гиперпигментированных участков [35, 36]. При системном воспалении наблюдается увеличение содержания липидов и изменение профиля липопротеидов в крови, что имеет типовой стереотипный защитный характер. Это возрастание связано с тем, что липопротеины уменьшают токсичность липополисахаридов и действуют как сквенджеры свободных радикалов, угнетая перекисные процессы [36]. То есть адаптационные реакции на уровне липидного обмена играют важную роль в защите кожи от повреждений, вызванных воспалением и солнечным излучением.

Очевидно, высокий уровень концентрации ЛПНП, который в нашем исследовании был равен 2,38 (0,70; 5,33) ммоль/л для пациентов с приобретенными гиперпигментациями кожи, связан с активным поступлением эфиров холестерина в эпидермальный слой, которые гидролизуются до своих мономеров, используемых на построение клеточных мембран, а высшие жирные кислоты (ВЖК) активно используются в обеспечении энергозатрат патологического процесса.

Согласно последним исследованиям, процесс фотостарения и пигментации связывают с метаболическим перепрограммированием, обеспечиваемым окислением жирных кислот⁴. Переключение в метаболических процессах может быть связано с заметным увеличением дер-

мальной белой жировой ткани (dWat) в стареющей коже. Кожные адипоциты проходят циклические процессы дифференцировки и редифференцировки, что приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот во внеклеточное пространство в процессе дифференцировки [35, 36]. Одним из критически важных факторов, влияющих на эти процессы, является белок адипонектин⁵, который регулирует множественную активность посредством эндокринных, паракринных или аутокринных механизмов [37]. А также выявлены окислительные модификации фосфолипидов в стареющих дермальных фибробластах, которые ассоциированы с секреторным фенотипом, характерным для старения. Вероятно, взаимосвязь данных процессов имела отражение и в нашем исследовании.

Известно, что продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют ключевую роль в патогенезе различных дерматологических нарушений, включая приобретенные гиперпигментации кожи. Пероксидация липидного бислоя приводит к повреждению клеточных мембран, что, в свою очередь, вызывает их разрушение и высвобождение лизосомальных ферментов. Эти ферменты активируют образование вазоактивных веществ, таких как гистамин и брадикинин. В результате возникает воспалительная реакция, которая способствует еще большему истощению энергетического потенциала клеток, особенно в условиях недостаточной оксигенации. Эти механизмы могут ускорять повреждение тканей и усугублять симптомы гиперпигментации. Известно, что воспаление как физиологическое явление вызывает изменение транспортных форм липидов, так имеет место и обратное явление, проявляющееся в клинических проявлениях на фоне нарушения липидного обмена [38, 39].

Постоянная перестройка основных макромолекулярных компонентов приводит к необходимым изменениям клеточного окружения. Процессы перестройки межклеточного вещества являются важной составной частью физиологического ремоделирования ткани [35, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что у пациентов с гиперпигментацией статистически значимо увеличены уровни концентрации отдельных классов липопротеидов, общего холестерина, равного 6,32 (5,44; 11,37) ммоль/л, и триглицеридов, равного 1,72 (1,15; 2,05) ммоль/л, по сравнению с уровнями концентрации аналогичных липопротеидов у лиц контрольной группы, что может свидетельствовать о постоянной потребности клеток в синтезе мембранных липидов и поддержании повышенного клеточного метаболизма, который необходим для повышенной регенерации эпидермиса. Повышение концентрации лактата у пациентов с гиперпигментациями (10,20 (9,32; 10,92) ммоль/л) и относительная нормализация концентрации лактата после лечения свидетельствуют об изменении приоритета потребления поступающего кислорода в клетку, участвующего не только в процессе тканевого

⁴ Бауманн Л. *Косметическая дерматология: принципы и практика*. М.: Медпресс-информ, 2021. 692 с.

⁵ Хабаров В. Н. *Коллаген в эстетической дерматологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 240 с.

дыхания, но и в усиленном синтезе и насыщении клеток меланином. Формирующаяся хроническая тканевая гипоксия, которая сопровождается нарушениями микроциркуляции при гиперпигментациях кожи, является мощным стимулятором активации перекисного окисления липидов, а также определяет изменение соотношения отдельных классов липопротеидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Muller B, Flament F, Jouni H, Sextius P, Tachon R, Wang Y, Wang H, Qiu H, Qiu J, Amar D, Delaunay C, Jablonski NG, Passeron T. A Bayesian network meta-analysis of 14 molecules inhibiting UV daylight-induced pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(8):1566–1574. <https://doi.org/10.1111/jdv.19910>
- Lambert KA, Clements CM, Mukherjee N, Pacheco TR, Shellman SX, Henen MA, Vögeli B, Goldstein NB, Birlea S, Hintzsche J, Caryotakis G, Tan AC, Zhao R, Norris DA, Robinson WA, Wang Y, VanTreck JG, Shellman YG. SASH1 S519N Variant Links Skin Hyperpigmentation and Premature Hair Graying to Dysfunction of Melanocyte Lineage. *J Invest Dermatol*. 2025;145(1):144–154.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.04.027>
- Tisack A, Mohammad TF. Drug-Induced Pigmentation: A Review. *Drugs*. 2024;84(9):1071–1091. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02062-z>
- Lee KW, Cho YY, Kim KD. RCHY1 and OPTN: an E3-ligase and an autophagy receptor required for melanophagy, respectively. *Autophagy*. 2024;20(10):2352–2353. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2370058>
- da Rosa GP, Vide J, Azevedo F, Mota A. Skin hyperpigmentation heralding an ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *J Dermatol*. 2024;51(8):e251–e252. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17323>
- Sharma AN, Kincaid CM, Mesinkovska NA. The Burden of Melasma: Race, Ethnicity, and Comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(8):691–693. <https://doi.org/10.36849/JDD.8233>
- Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules*. 2023;28(12):4839. <https://doi.org/10.3390/molecules28124839>
- Doolan BJ, Gupta M. Melasma. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(12):880–885. <https://doi.org/10.31128/AJGP-05-21-6002>
- Shenoy A, Madan R. Post-Inflammatory Hyperpigmentation: A Review of Treatment Strategies. *J Drugs Dermatol*. 2020 Aug 1;19(8):763–768. <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4887>
- Mar K, Maazi M, Khalid B, Ahmed R, Wang OJE, Khosravi-Hafshejani T. Prevention of Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Skin of Colour: A Systematic Review. *Australas J Dermatol*. 2025;66(3):119–126. <https://doi.org/10.1111/ajd.14432>
- Wakamatsu K, Ito S. Recent Advances in Characterization of Melanin Pigments in Biological Samples. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8305. <https://doi.org/10.3390/ijms24098305>
- Wiriyaesermkul P, Moriyama S, Nagamori S. Membrane transport proteins in melanosomes: Regulation of ions for pigmentation. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2020;1862(12):183318. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183318>
- Wang F, Ma W, Fan D, Hu J, An X, Wang Z. The biochemistry of melanogenesis: an insight into the function and mechanism of melanogenesis-related proteins. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1440187. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1440187>
- Zhou S, Zeng H, Huang J, Lei L, Tong X, Li S, Zhou Y, Guo H, Khan M, Luo L, Xiao R, Chen J, Zeng Q. Epigenetic regulation of melanogenesis. *Ageing Res Rev*. 2021;69:101349. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101349>
- Longo DL, Stefania R, Aime S, Oraevsky A. Melanin-Based Contrast Agents for Biomedical Optoacoustic Imaging and Theranostic Applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1719. <https://doi.org/10.3390/ijms18081719>
- Malik S, Le L, Boissy RE, Brideau-Andersen A, Sondergaard B. Botulinum neurotoxin type DC (BoNT/DC) cleavage of VAMP3 reduces melanin production in melanocytes. *Toxicon*. 2025;261:108372. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2025.108372>
- Naik PP, Farrukh SN. Influence of Ethnicities and Skin Color Variations in Different Populations: A Review. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(2):65–76. <https://doi.org/10.1159/000518826>
- Wang Y, Xiong B, Xing S, Chen Y, Liao Q, Mo J, Chen Y, Li Q, Sun H. Medicinal Prospects of Targeting Tyrosinase: A Feature Review. *Curr Med Chem*. 2023;30(23):2638–2671. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220915123714>
- Babbush KM, Babbush RA, Khachemoune A. The Therapeutic Use of Antioxidants for Melasma. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(8):788–792. <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.5079>
- Бычкова Н.Ю., Лемытская В.Е., Соколовская Ю.А., Жукова О.В., Касихина Е.И. Обзор современных методов лечения мелазмы. *Медицинский совет*. 2024;18(14):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-349>
- Bychkova NYu, Lemytskaya VE, Sokolovskaya JuA, Zhukova OV, Kasikhina EI. Review of modern melasma treatment methods. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):108–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-349>
- Иконникова Е.В., Корчажкина Н.Б., Стенько А.Г. Лазерные технологии в коррекции неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018;17(1):19–24. <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-1-19-24>
- Ikonnikova EV, Korchazhkina NV, Stenko AG. Laser technologies in the correction of nonneoplastic melanin hyperpigmentation of the skin. *Russian Journal of the Physical Therapy. Balneotherapy and Rehabilitation*. 2018;17(1):19–24 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-1-19-24>
- Zhang C, Wu T, Shen N. Effect of platelet-rich plasma combined with tranexamic acid in the treatment of melasma and its effect on the serum levels of vascular endothelial growth factor, endothelin-I and melatonin. *Pak J Med Sci*. 2022;38(8):2163–2168. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.8.6786>
- Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, Bagatin E, Miot LDB, Miot HA. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):1967–1988. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x>
- Свиришевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль липидов в барьерных свойствах кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):360–365. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031360>
- Svirshchevskaia EV, Matushevskaya EV. Role of lipids in skin barrier properties. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(3):360–365 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031360>
- Baker P, Huang C, Radi R, Moll SB, Jules E, Arbiser JL. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties. *Cells*. 2023;12(23):2745. <https://doi.org/10.3390/cells12232745>
- Iranmanesh B, Khalili M, Mohammadi S, Amiri R, Aflatoonian M. The efficacy of energy-based devices combination therapy for melasma. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14927. <https://doi.org/10.1111/dth.14927>
- Shah SD, Aurangabadkar SJ. Laser Toning in Melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(2):76–84. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_179_18
- Балтабаев М.К., Курбанова Д.Ч. Оптимизация методов лечения мелазмы (хлоазмы). *Научное обозрение Медицинские науки*. 2023;3:73–79. <http://dx.doi.org/10.17513/srms.1345>
- Baltabaev MK, Kurbanova DCh. Optimization of methods of treatment of melasma (chloasma). *Scientific Review Medical Sciences*. 2023;3:73–79 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17513/srms.1345>
- Dyce BJ, Bessman SP. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood. *Arch Environ Health*. 1973;27(2):112–115. <https://doi.org/10.1080/00039896.1973.10666331>

30. 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;64(1):78–83. 83.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.051>
31. Алиева А.С., Усова Е.И., Звартау Н.Э., Шляхто Е.В. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5724. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5724>
Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5724 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5724>
32. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;3(52):5–9. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001>
Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV. Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;3(52):5–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001>
33. Sochorová M, Audrlická P, Červená M, Kováčik A, Kopečná M, Opálka L, Pullmannová P, Vávrová K. Permeability and microstructure of cholesterol-depleted skin lipid membranes and human stratum corneum. *J Colloid Interface Sci*. 2019;535:227–238. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.09.104>
34. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249–280. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_10
35. Хабаров В.Н. *Коллаген, эластин, гиалуроновая кислота в молекулярной косметологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 21 с. <https://doi.org/10.33029/9704-7993-3-KEG-2024-1-368>
Khabarov VN. *Kollagen, elastin, gyaluronovaya kislota v molekulyarnoi kosmetologii* [Collagen, elastin, hyaluronic acid in molecular cosmetology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 21 p. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-7993-3-KEG-2024-1-368>
36. Cayo A, Segovia R, Venturini W, Moore-Carrasco R, Valenzuela C, Brown N. mTOR Activity and Autophagy in Senescent Cells, a Complex Partnership. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8149. <https://doi.org/10.3390/ijms22158149>
37. Narzt MS, Pils V, Kremslehner C, Nagelreiter IM, Schosserer M, Besonova E, Bayer A, Reifschneider R, Terlecki-Zaniewicz L, Waidhofer-Söllner P, Mildner M, Tschachler E, Cavinato M, Wedel S, Jansen-Dürr P, Nanic L, Rubelj I, El-Ghalebzouri A, Zoratto S, Marchetti-Deschmann M, Grillari J, Gruber F, Lämmermann I. Epilipidomics of Senescent Dermal Fibroblasts Identify Lysophosphatidylcholines as Pleiotropic Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) Factors. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):993–1006.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.020>
38. Kruglikov IL, Zhang Z, Scherer PE. Skin aging: Dermal adipocytes metabolically reprogram dermal fibroblasts. *Bioessays*. 2022;44(1):e2100207. <https://doi.org/10.1002/bies.202100207>
39. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(4):92–99. <https://doi.org/10.25208/vdv1241>
Tlish MM, Shavilova ME. Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1241>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушкова Мария Владимировна — аспирант кафедры кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель отделения дерматологии и врачебной косметологии клиники общества с ограниченной ответственностью «Давинчи групп».
<https://orcid.org/0009-0000-2926-8113>

Саркисян Олег Грачичкович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5293-986X>

Сидоренко Ольга Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria V. Glushkova — Postgraduate Student, Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Scientific Head of the Department of Dermatology and Medical Cosmetology, Clinic of Davinci Group LLC.
<https://orcid.org/0009-0000-2926-8113>

Oleg G. Sarkisian — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov

State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5293-986X>

Olga A. Sidorenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

Клинические особенности синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза: обсервационное когортное ретроспективное исследование

Г.М. Нуртдинова¹✉, Е.С. Галимова¹, О.И. Кучер², Д.Д. Газизова¹, А.Ф. Галяутдинов¹,
З.Р. Хисматуллина¹, Н.Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа», пр-д Лесной, д. 3, г. Уфа, 450071, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз являются тяжелыми заболеваниями с дистинктивным поражением слизистых оболочек и кожного покрова, характеризующимися возможным летальным исходом. Чаще всего возникновение и развитие этих заболеваний провоцируют разного рода инфекции и лекарственные средства. К наиболее частым лекарственным средствам, применение которых вызывает синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, относят нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты, витамины группы В, противосудорожные препараты и другие. Быстрая диагностика имеет важное значение для немедленного прекращения приема индуцирующего агента и начала лечения. **Цель исследования:** изучить этиологические факторы, степень тяжести и летальность у госпитализированных пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом. **Методы.** Проведено обсервационное когортное ретроспективное исследование на основе анализа историй болезни 229 пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом, госпитализированных в аллергологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа» в 2014–2023 гг. Диагноз «синдром Стивенса — Джонсона» и «токсический эпидермальный некролиз» устанавливался на основании комплекса исследований. Клиническими критериями синдрома Стивенса — Джонсона являлись острые состояния, характеризующиеся эрозиями слизистых оболочек и поражениями кожи (атипичные мишеневидные поражения, буллы и/или эрозии) с максимальным отслоением эпидермиса менее 10% от общей площади поверхности тела; для токсического эпидермального некролиза — максимальное отслоение эпидермиса более 30% от общей площади поверхности тела в дополнение к указанным выше симптомам. Случаи с максимальным отслоением эпидермиса 10–30% от общей площади поверхности тела были классифицированы как перекрытие синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза. В группу исследования включены 229 пациентов, из них 44,1% мужчин и 55,9% женщин, в возрасте 45 (34; 61) лет. Пациенты были разделены на три группы: группа 1 ($n = 83/229$, 36%) — имели синдром Стивенса — Джонсона, группа 2 ($n = 41/229$; 18%) — сочетание синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза, группа 3 ($n = 105/229$; 46%) — токсический эпидермальный некролиз. В рамках исследования у пациентов проанализированы следующие данные: демографическая информация (возраст и пол), анамнез болезни и сопутствующие состояния, предшествующее использование лекарств, оценивалось время между первым приемом причинного препарата и появлением симптомов всех исследуемых групп заболеваний. Для оценки тяжести течения и прогноза у больных с токсическим эпидермальным некролизом использовалась шкала SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrosis). В данной группе больных также изучалась госпитальная летальность. Считали, что различия значимы, если p -уровень отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии не превышал 0,05. **Результаты.** Основными причинами развития заболеваний были лекарственные препараты — 127/229 (55%), среди которых превалировали антибиотики — 52/127 (41%), нестероидные противовоспалительные средства — 31/127 (24,4%), противосудорожные и антиретровирусные препараты, витамины группы В — по 6/127 (4,7%). Вторым по частоте регистрации триггером были вирусные инфекции — 34/229 (14,8%): вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, иммунодефицита человека, Эпштейна — Барр и гепатитов. Не удалось установить этиологический фактор почти у трети пациентов — 66/229 (28,8%). Сроки манифестации симптомов зависели от типа реакции: токсический эпидермальный некролиз чаще развивался в первую неделю, синдром Стивенса — Джонсона манифестировал преимущественно на четвертой неделе. Большинство пациентов столкнулись с заболеваниями впервые, повторные проявления были зарегистрированы только у 21/229 (9,2%) больного. Клиническая картина включала поражения кожи — 229/229 (100%), гипертермию — 155/229 (67,7%), эрозии слизистых рта — 201/229 (87,8%) и гениталий — 142/229 (62%), конъюнктивит — 162/229 (70,7%). Токсический эпидермальный некролиз ассоциировался с более тяжелым течением. Расчетная летальность для 105 пациентов с токсическим эпидермальным некролизом по шкале SCORTEN составила 21,38% (22 случая). Средний балл SCORTEN — $2,39 \pm 0,59$. Однако умерли 4 пациента (уровень летальности 4%). Все пациенты с летальным исходом имели оценку по шкале SCORTEN 4 балла. **Заключение.** Воздействие лекарственных средств и вирусная инфекция были более частой причиной развития токсического эпидермального некролиза, чем синдрома Стивенса — Джонсона и сочетания синдрома Стивенса — Джонсона с токсическим эпидермальным некролизом. При токсическом эпидермальном некролизе симптомы чаще развивались на 1-й неделе после приема лекарственного препарата. Однако летальность

пациентов составила 4 % и была намного ниже расчетной (21,38 %) согласно системе оценки SCORTEN, что может быть обусловлено быстрой диагностикой заболевания и своевременным оказанием медицинской помощи в условиях стационара.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, лекарственная аллергия, многоформная экссудативная эритема, этиология

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Нуртдинова Г.М., Галимова Е.С., Кучер О.И., Газизова Д.Д., Галяутдинов А.Ф., Хисматуллина З.Р., Загидуллин Н.Ш. Клинические особенности синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза: обсервационное когортное ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):49–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-49-61>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия) протокол № 9 от 23.10.2024.

ВКЛАД АВТОРОВ: Г.М. Нуртдинова, Е.С. Галимова, О.И. Кучер, Д.Д. Газизова, А.Ф. Галяутдинов, З.Р. Хисматуллина, Н.Ш. Загидуллин — разработка концепции и дизайна исследования; Г.М. Нуртдинова, О.И. Кучер — сбор данных; Е.С. Галимова, Д.Д. Газизова, А.Ф. Галяутдинов — анализ и интерпретация результатов; Г.М. Нуртдинова, Е.С. Галимова, Д.Д. Газизова, А.Ф. Галяутдинов — обзор литературы, проведение статистического анализа; Г.М. Нуртдинова, И.О. Кучер, Д.Д. Газизова, А.Ф. Галяутдинов — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Е.С. Галимова, З.Р. Хисматуллина, Н.Ш. Загидуллин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией), выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Нуртдинова Гузель Масхутовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия. E-mail: guzel-doc@mail.ru

Получена: 08.10.24 / Получена после доработки: 29.05.2025 / Принята к публикации: 14.07.2025

Clinical features of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An observational cohort retrospective study

Guzel M. Nurtdinova^{1✉}, Elena S. Galimova¹, Olga I. Kucher², Dinara D. Gazizova¹, Alfred F. Galyautdinov¹, Zarema R. Khismatullina¹, Naufal Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 21 of Ufa, Lesnoy lane, 3, Ufa, 450071, Russia

ABSTRACT

Background. Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe diseases featuring lesions of the mucous membranes and skin, with a possible lethal outcome. These diseases are most often triggered by various infections and medications, e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibacterial drugs, B vitamins, antiepileptic drugs, etc. Early diagnosing is therefore critical for immediate discontinuation of the inducing agent and initiation of treatment. **Objectives.** To study etiologic factors, the severity level and mortality rate in hospitalized patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Methods.** An observational cohort retrospective study was conducted to analyze the case histories of 229 patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis hospitalized in the Allergology Department of the Municipal Clinical Hospital No. 21 in Ufa, in 2014–2023. The diagnoses of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis were established by complex investigations. The clinical criteria for Stevens — Johnson syndrome were acute conditions characterized by mucous membrane erosions and skin lesions (atypical michenoid lesions, bullae, and/or erosions) with maximum epidermal detachment of less than 10% of the total body surface area; for toxic epidermal necrolysis, maximum epidermal detachment of more than 30% of the total body surface area in addition to the above symptoms. Cases with maximum epidermal detachment of 10–30% of the total body surface area were classified as overlapping Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The study group comprised 229 patients, including 44.1% men and 55.9% women, aged 45 (34; 61) years. Patients were divided into three groups: Group 1 ($n = 83/229$, 36%) had Stevens — Johnson syndrome, Group 2 ($n = 41/229$, 18%) had a combination of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, and Group 3 ($n = 105/229$, 46%) had toxic epidermal necrolysis. The data analyzed in patients in this study included demographic information (age and sex), medical history and comorbid conditions, prior medication use, and the time between the first administration of the causative drug and the onset of symptoms of all disease groups studied. The SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrosis) scale was used to assess the severity of course and prognosis in patients with toxic epidermal necrolysis. Hospital mortality was

also studied in this group of patients. Differences were considered significant if the p -level of rejection of the null hypothesis of their absence did not exceed 0.05. **Results.** The leading causes of disease development were medications, with a total of 127/229 (55%), among which antibiotics prevailed with 52/127 (41%), non-steroidal anti-inflammatory drugs with 31/127 (24.4%), anticonvulsants, antiretrovirals, and B vitamins with 6/127 (4.7%) each. The second frequently registered trigger was viral infections, 34/229 (14.8%) including herpes simplex virus types 1 and 2, human immunodeficiency virus, Epstein — Barr, and hepatitis viruses. The etiologic factor could not be established in almost one third of patients, 66/229 (28.8%). Manifestation of symptoms depended on the type of reaction, with toxic epidermal necrolysis developing more often in the first week and Stevens — Johnson syndrome manifesting predominantly in the fourth week. Most patients experienced the diseases for the first time; recurrent manifestations were registered only in 21/229 (9.2%) patients. The clinical presentation included skin lesions 229/229 (100%), hyperthermia 155/229 (67.7%), oral mucosal erosions 201/229 (87.8%) and genital erosions 142/229 (62%), and conjunctivitis 162/229 (70.7%). Toxic epidermal necrolysis was associated with a more severe course. The calculated mortality for 105 patients with toxic epidermal necrolysis according to the SCORTEN scale was 21.38% (22 cases). The mean SCORTEN score was 2.39 ± 0.59 . However, 4 patients died (mortality rate 4%). All patients with lethal outcome were scored 4 on the SCORTEN scale. **Conclusion.** Drug exposure and viral infection were more frequent causes of toxic epidermal necrolysis than Stevens — Johnson syndrome and the combination of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In toxic epidermal necrolysis, symptoms more frequently developed in the 1st week after drug administration. However, the mortality rate of patients amounted to 4%, which was significantly lower than the estimated (21.38%) according to the SCORTEN scale. This may be due to early diagnosis of the disease and timely provision of medical care in the hospital.

KEYWORDS: toxic epidermal necrolysis, Stevens — Johnson syndrome, drug allergy, multiform exudative erythema, etiology

FOR CITATION: Nurtudinova G.M., Galimova E.S., Kucher O.I., Gazizova D.D., Galyautdinov A.F., Khismatullina Z.R., Zagidullin N.Sh. Clinical features of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An observational cohort retrospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):49–61. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-49-61>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Local Committee for Ethics of Bashkir State Medical University (Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia) Minutes No. 9 of October 23, 2024.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: G.M. Nurtudinova, E.S. Galimova, O.I. Kucher, D.D. Gazizova, A.F. Galyautdinov, Z.R. Khismatullina, N.Sh. Zagidullin — concept statement and study design; G.M. Nurtudinova, O.I. Kucher — data collection; E.S. Galimova, D.D. Gazizova, A.F. Galyautdinov — analysis and interpretation of the results; G.M. Nurtudinova, E.S. Galimova, D.D. Gazizova, A.F. Galyautdinov — literature review and statistical analysis; G.M. Nurtudinova, O.I. Kucher, D.D. Gazizova, A.F. Galyautdinov — drafting of the manuscript and preparation of its final version; E.S. Galimova, Z.R. Khismatullina, N.Sh. Zagidullin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE international criteria (all authors have made substantial contributions to the conception, research and preparation of the paper, and have read and approved the final version before publication), have agreed to be responsible for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Guzel M. Nurtudinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bashkir State Medical University. Address: Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia. E-mail: guzel-doc@mail.ru

Received: 08.10.24 / **Revised:** 29.05.2025 / **Accepted:** 14.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются тяжелыми заболеваниями, характеризующимися широко распространенной многоформной эритемой, поражением слизистых оболочек, гипертермией и атипичными мишеневидными поражениями кожи, с потенциально летальным исходом [1, 2]. Оба эти состояния часто сопровождаются осложнениями со стороны других органов и систем, что затрудняет лечение и иногда определяет продолжительность выздоровления. ССД и ТЭН считаются заболеваниями одной группы, но с разной степенью тяжести. При ССД, менее тяжелом из двух состояний, доля участка с отслоением эпидермального слоя от общей площади поверхности тела (ППТ) составляет до 10%, в то время как диагноз ТЭН выставляется при захвате участка >30% ППТ. При поражениях 10–30% ППТ используется термин ССД/ТЭН. Частота встречаемости ССД и ТЭН оценивается как 1–6 случаев на миллион человек в год [3, 4].

По данным литературы, основными этиологическими факторами считаются лекарственные средства и инфекции [5–8]. К наиболее частым ЛС, применение которых вызывает ССД/ТЭН, относят нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в состав которых входит невидрапин, оксикам и сульфасалазин; антибактериальные препараты: аминопенициллины, сульфаниламиды, доксициклин, цефалоспорины, фторхинолон, ципрофлоксацин, ванкомицин и эритромицин, а также витамины группы В, ламотриджин, карбамазепин и др. [5, 6]. При ССД и ТЭН интервал между воздействием препарата и началом кожной реакции обычно составляет 4–28 дней [9].

ССД и ТЭН — это полиорганные опасные для жизни заболевания, которые требуют многопрофильного подхода к лечению. Быстрая диагностика имеет важное значение для немедленного прекращения приема индуцирующего препарата и начала соответствующего лечения, которое может спасти жизнь [10]. Лечебные мероприятия включают в себя отмену провоцирующего лекарственного

средства и противомикробную терапию в сочетании с системными иммуномодулирующими препаратами (глюкокортикостероиды, циклоспорин, циклофосфамид), плазмаферез [11, 12].

Тяжесть заболевания ТЭН оценивают по шкале SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrosis), эта прогностическая система оценки должна выполняться в течение первых 24 часов с момента госпитализации пациента в стационар. Неблагоприятные прогностические факторы течения ССД: быстро прогрессирующее течение, возраст старше 40 лет, гипергликемия более 14 ммоль/л, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 120 уд/мин., начальная площадь участка отслоения эпидермиса >10%. Также по шкале SCORTEN можно прогнозировать вероятность летального исхода [13, 14]. Смертность в общей популяции варьируется в зависимости от тяжести заболевания и по данным литературы составляет 5% при ССД, 10–15% при ССД/ТЭН и 30–35% при ТЭН [15].

Цель исследования: изучить этиологические факторы, степень тяжести и летальность у госпитализированных пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование на основе анализа медицинской документации 229 пациентов с ССД и ТЭН, госпитализированных в стационар г. Уфы.

Условия проведения исследования

Отбор и наблюдение за пациентами осуществлялось в отделении аллергологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа» (ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа), из числа пациентов, госпитализированных в период 2014–2023 гг. для оказания специализированной медицинской помощи по лечению ССД и ТЭН. Период госпитализации пациентов составлял 14–21 день.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет; диагноз по Международной классификации болезней (МКБ-10) «синдром Стивенса — Джонсона» — L51.1 или «токсический эпидермальный некролиз» — L51.2. Наличие у пациента клинических симптомов: а) поражения кожи: распространенные полиморфные высыпания в виде бордовых пятен с цианотичным оттенком, узелков, пузырьков, мишенеподобные очаги. После чего на местах данных высыпаний образуются одиночные и слившиеся пузыри различного диаметра — до размера ладони взрослого и больше. Данные пузыри характеризуются относительно легко разрушающимися покрышками (положительный симптом Никольского). После схождения покрышки, на месте пузыря образуются обширные ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности,

окаймленные обрывками покрывок пузырей; б) поражение слизистых оболочек двух и более органов; в) острое начало заболевания с возможным наличием лихорадки; г) экстренная госпитализация.

Критерии исключения

Подозрение на другие аллергические заболевания лекарственной этиологии без характерных поражений кожных покровов и слизистых; декомпенсация других соматических заболеваний.

Критерии исключения

Отказ от участия в исследовании на любом из его этапов.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз ССД/ТЭН устанавливался на основании комплекса исследований¹, которые включали в себя сбор анамнеза, объективный осмотр. Клиническими критериями ССД являлись острые состояния, характеризующиеся эрозиями слизистых оболочек и поражениями кожи (атипичные мишеневидные поражения, буллы и/или эрозии) с максимальным отслоением эпидермиса менее 10% от общей площади поверхности тела (ППТ); для ТЭН — максимальное отслоение эпидермиса более 30% ППТ в дополнение к указанным выше симптомам. Случаи с максимальным отслоением эпидермиса от 10 до 30% от ППТ были классифицированы как перекрытие ССД/ТЭН. Лабораторные и инструментальные методы обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография, рентген органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), консультация офтальмолога при поражении слизистых глаз.

Подбор участников в группы

В исследуемые группы пациенты подбирались в соответствии с критериями включения. Группы сформированы из когорты пациентов, обратившихся за медицинской помощью самостоятельно или направленных из поликлинических отделений города Уфы. В соответствии с долей поражения общей ППТ: при ССД до 10%, ССД/ТЭН — 10–30% и ТЭН при захвате участка >30% были сформированы три группы пациентов: группа 1 — пациенты с ССД — 83 человека, группа 2 — с ССД/ТЭН — 41 человек и группа 3 — с ТЭН — 105 человек.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В рамках исследования у пациентов проанализированы следующие данные: демографическая информация (возраст и пол), соответствующий анамнез болезни и сопутствующие состояния, предшествующее использование лекарств, оценивалось время между первым приемом причинного препарата и появлением симптомов всех исследуемых групп заболеваний.

Дополнительные показатели исследования

Для больных с ТЭН оценивались летальность в стационаре в зависимости от площади поражения тела и в зависимости от степени тяжести по шкале SCORTEN.

¹ Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. 2015.

Методы измерения целевых показателей

Оценка этиологии ССД и ТЭН осуществлялась на основе анализа медицинской документации больного (учетная форма № 003/у), учитывались следующие данные: возраст (лет), пол, сопутствующие заболевания; предшествующее использование лекарств (время между первым приемом препарата и проявлением симптомов всех исследуемых групп заболеваний (дни)), наличие или отсутствие вирусной этиологии, клинические симптомы. Причинные препараты определялись с учетом истории приема лекарственных средств.

Для диагностики вирусной этиологии ССД и ТЭН был проведен серологический иммуноферментный анализ (ИФА) на выявление вирусных антител классов IgG (иммуноглобулин, англ. Immunoglobulin), IgM в сыворотке крови к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ). Забор венозной крови осуществляли в утренние часы натощак. Определяли антитела к антигенам ВЭБ: анти-ЕА (Epstein-Barr Virus Antibody to Early D Antigen) IgG (<10 ед/мл — отрицательно), анти-VCA (Anti-Epstein-Barr viral capsid antigens) IgM (<20 ед/мл — отрицательно). Антитела к антигенам ВПГ: анти-ВПГ-1,2 IgM (≤0,8 КП — отрицательно), анти-ВПГ-1,2 IgG (<1,0 КП — отрицательно). Антитела к антигенам ЦМВ: Анти-ЦМВ IgM (<0,7 КП — отрицательно), анти-ЦМВ IgG (<0,5 АЕ/мл — отрицательно).

На выявление методом ИФА специфических антител (IgG, IgM) к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ использовались коммерческие наборы для ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ИФА выполняли в соответствии с прилагаемыми инструкциями производителя. Оценку оптической плотности контрольного и тестируемых образцов осуществляли при длине волны 450 нм в соответствии с рекомендациями производителя (<https://vector-best.ru>) с помощью спектрофотометра INFITEK SP-LUV1910–1920 (INFITEK, Китай).

Для оценки тяжести течения и прогноза у больных с ТЭН (группа 3) использовалась шкала SCORTEN (табл. 1). Шкала SCORTEN, состоящая из 7 клинических значений, была предложена S. Bastuji-Garin et al. в 2000 году и в настоящее время широко принята в качестве стандартного прогностического инструмента для расчета возможного уровня смертности у пациентов с ТЭН [13]. Оценка тяжести заболевания по шкале SCORTEN проводилась в течение первых 24 часов с момента поступления пациента в стационар [13, 14].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В исследовании конфаундерами могли выступить: другие формы кожных проявлений аллергии лекарственной этиологии в виде крапивницы и дерматитов. Для снижения модифицирующего эффекта данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Перед началом исследования объем выборки не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ и обоснование полученных результатов осуществлялась с использованием прикладных программ GraphPad Prism 8.0.1 (Insight Venture Management, США), Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Д'Агостино — Пирсона, Андерсона — Дарлинга, Шапиро — Вилка и Колмогорова — Смирнова. Для представления категориальных переменных использовали абсолютные и относительные частоты, выражающие количество и долю (%) случаев наступления события в рамках анализируемой группы. Количественные переменные, демонстрирующие распределение, близкое к нормальному, характеризовались средним арифметическим и стандартным отклонением.

Табл. 1. Шкала оценки степени тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN)

Table 1. Severity rating scale of toxic epidermal necrolysis (SCORTEN)

Фактор риска*	Баллы	
	0	1
Возраст	<40 лет	≥40 лет
Онкологические заболевания	Нет	Да
Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)	<120	≥120
Концентрация азота мочевины крови в сыворотке крови	≤28 мг/дл (10 ммоль/л)	>28 мг/дл (10 ммоль/л)
Площадь поражения тела в первый день осмотра	<10 %	≥10 %
Содержание бикарбоната в сыворотке крови	≥20 мЭкв/л (≥20 ммоль/л)	<20 мЭкв/л (<20 ммоль/л)
Глюкоза сыворотки крови	≤250 мг/дл (≤13,88 ммоль/л)	>250 мг/дл (>13,88 ммоль/л)

Примечания: таблица приведена по «SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis» (2000); * другие факторы риска могут указывать на более высокие баллы и более высокий уровень смертности; интерпретация результатов оценки: 0–1 = 3,2 % (ДИ: от 0,1 до 16,7); 2 = 12,1 % (ДИ: от 5,4 до 22,5); 3 = 35,3 % (ДИ: от 19,8 до 53,5); 4 = 58,3 % (ДИ: от 36,6 до 77,9); ≥5 = >90 % (ДИ: от 55,5 до 99,8)². Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Notes: the table is from “SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis” (2000); * other risk factors may indicate higher scores and higher mortality rates; score interpretation: 0–1 = 3.2 % (CI: 0.1 to 16.7); 2 = 12.1 % (CI: 5.4 to 22.5); 3 = 35.3 % (CI: 19.8 to 53.5); 4 = 58.3 % (CI: 36.6 to 77.9); ≥5 = >90 % (CI: 55.5 to 99.8)². Abbreviation: CI — confidence interval.

² Интерпретация результатов оценки приводится по «SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis» (2000).

ем ($M \pm SD$). В случае когда распределение количественных переменных отличалось от нормального, применяли медиану, а также первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили — $Me [Q1; Q3]$. Для оценки различий в характеристиках применяли χ^2 -критерий для частот встречаемости (в том числе с поправкой Йейтса в случае, если в одной из групп сравнения признак наблюдали редко, т. е. менее 5%, или вовсе не наблюдали) и t -критерий Стьюдента. Считали, что различия значимы, если p -уровень отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии не превышал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование включены данные медицинской документации 229 пациентов, госпитализированных в аллергологическое отделение ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфа, за период с 2014 по 2023 годы, с диагнозом ССД и ТЭН. Учитывая пораженную площадь поверхности тела, пациенты были разделены на три группы: группа 1 ($n = 83/229$; 37%) —

с ССД (участки отслоения эпидермального слоя занимают менее 10% от общей ППТ); группа 2 ($n = 41/229$; 18%) — с сочетанием ССД/ТЭН (участки отслоения эпидермального слоя в пределах 10–30% от общей ППТ); группа 3 ($n = 105/229$; 46%) — с диагнозом ТЭН (отслоением эпидермиса >30% от общей ППТ). Учитывались все демографические клиничко-анамнестические данные. Для пациентов группы 3 на основании данных медицинской документации осуществлена оценка тяжести течения заболевания по шкале SCORTEN и летальность в зависимости от тяжести течения заболевания.

Характеристики выборки (групп) исследования

Среди всех исследуемых пациентов распределение по полу: 101/229 (44,1%) мужчина и 128/229 (55,9%) женщин, имели медианное значение возраста, равное 45 (34; 61) годам.

Пациенты группы 1 (с ССД) были в возрасте от 18 до 76 лет (36 [28; 41,5] лет), включали 31/83 (37,3%)

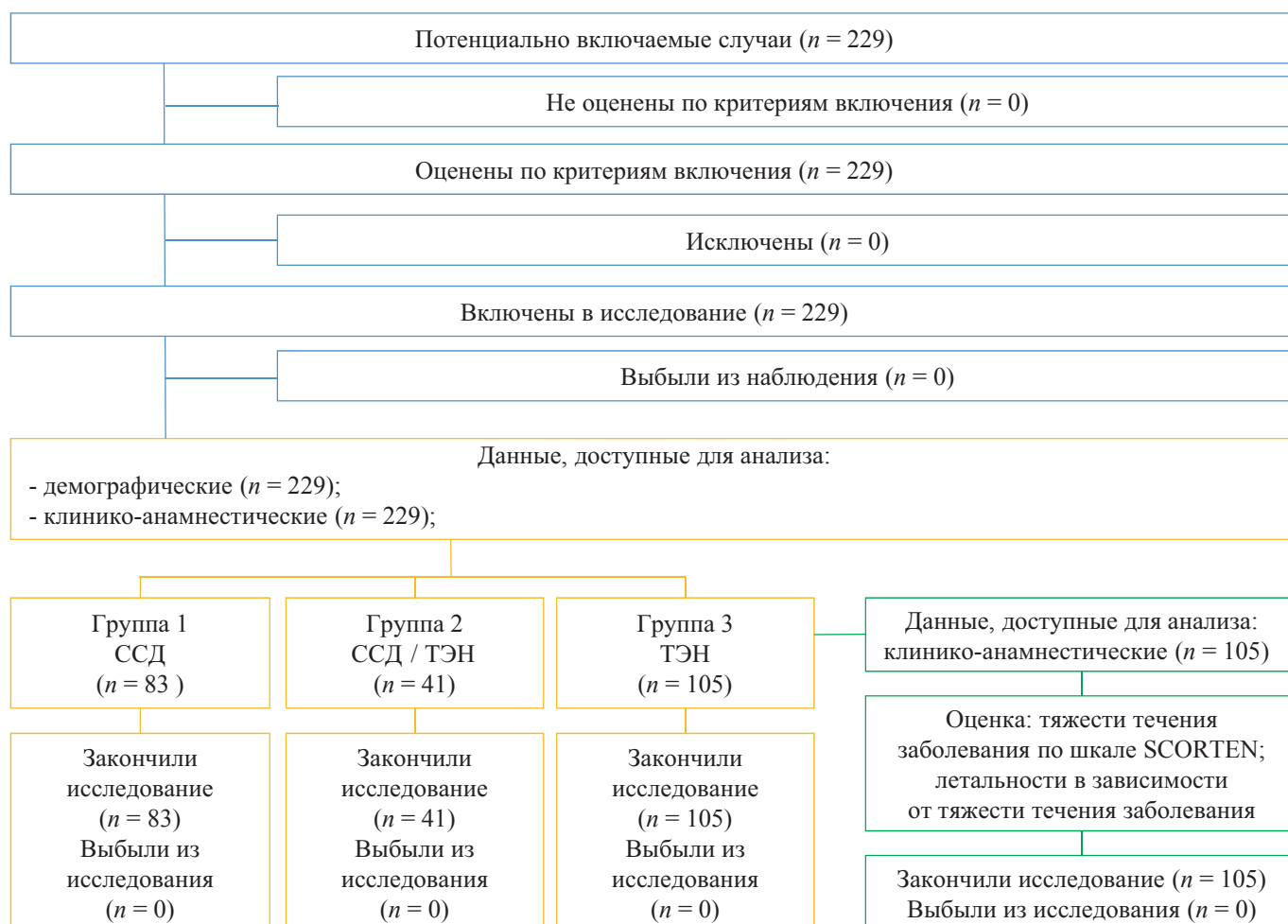


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз; SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrosis) — шкала оценки тяжести заболевания при токсическом эпидермальном некролизе.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: the block diagram was created by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ССД — Stevens-Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis; SCORTEN — Score of Toxic Epidermal Necrosis.

мужчину и 52/83 (62,7%) женщины. Пациенты группы 2 (с ССД/ТЭН) в возрасте от 21 до 73 лет (40 [32; 53] лет), 18/41 (43,9%) мужчин и 23/41 (56,1%) женщины. Пациенты группы 3 (с ТЭН) были в возрасте от 19 до 86 лет (60 [49; 67] лет), включая 52/105 (49,5%) мужчин и 53/105 (50,5%) женщины. Различия в количестве мужчин и женщин в группах сравнения по критерию хи-квадрат для произвольных таблиц и четырехпольных таблиц не соответствовали статистически значимым различиям, для произвольных таблиц (для трех групп сразу) $p = 0,249$, при попарном сравнении $p_{1-2} = 0,483$; $p_{1-3} = 0,096$; $p_{2-3} = 0,542$. Пациенты в группе ССД были моложе других ($p_{1-2} = 0,0128$; $p_{1-3} = 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$).

Основные результаты исследования

Причиной развития заболеваний чаще всего были лекарственные препараты, вирусная инфекция, продукты питания (2 случая: на травяной кисель и суп из морепродуктов с соусом) и в 66/229 (28,8%) случаях этиологию установить не удалось (табл. 2).

В группе 1 у пациентов с ССД в 40/83 (48,2%) случаях заболевание считалось вызванным неблагоприятной реакцией на лекарства, в 32/83 (38,6%) случаях этиологию установить не удалось. При развитии ССД/ТЭН в группе 2 в 20/41 (48,8%) случаев причиной были лекарственные препараты и также в 20/41 (48,8%) случаях этиология осталась неясной. Этиологическим фактором развития ТЭН в группе 3 в основном были лекарства (67/105 (63,8%)) и в 24/105 (22,9%) случаях вирусная инфекция. ЛС и вирусная инфекция были этиологически более значимы для пациентов с ТЭН, чем для пациентов с ССД ($p_{1-3} = 0,032$; $p_{1-3} = 0,007$). Напротив, у пациентов с более легкой формой патологии, с меньшим процентом площади поражения тела чаще причину заболевания установить не удавалось при ССД ($p_{1-3} < 0,001$) и ССД/ТЭН ($p_{2-3} < 0,001$).

Причиной развития заболевания у 55% (127/229) пациентов были лекарственные средства, преимущественно антибиотики — 52/127 (41%) пациента; из них амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой — 17/52

(32,7%), цефалоспорины — 14/52 (26,9%), пенициллины — 11/52 (21,2%), макролиды — 7/52 (13,5%), фторхинолоны — 3/52 (5,7%). Причиной развития ССД и ТЭН также послужили: нестероидные противовоспалительные препараты — 31/127 (24,4%); по 6/127 (4,7%) пациентов среагировали на противосудорожные средства, антиретровирусные препараты, витамины группы В; по 4/127 (3%) пациента — на антидепрессанты, антиоксиданты (этилметилгидроксипиридин сукцинат), местные анестетики; по 2/127 (1,6%) пациента — на парацетамол, метотрексат, адеметионин, аллопуринол, толперизон, тербинафин; по 1/127 (0,8%) пациенту — на перинеуву и индол.

Интервалы проявления симптомов всех исследуемых групп заболеваний в зависимости от приема лекарственных препаратов были изучены у пациентов в группе 1 — 40/83 (48,2%), в группе 2 — 20/41 (48,8%) и в группе 3 — 67/105 (63,8%). Средние показатели составили $18,0 \pm 7,8$ дня при ССД, $14,5 \pm 7,9$ дня при ССД/ТЭН и $9,8 \pm 8,6$ дня при ТЭН. Распределение долей различных значений интервалов между первым приемом ЛС и появлением симптомов всех исследуемых групп заболеваний представлено на рисунке 2.

Значимо отличались показатели интервала между приемом препарата и появлением симптомов в группах ССД и ТЭН в первые 7 дней ($p_{1-3} = 0,001$), в то же время есть достоверные отличия в проявлениях заболевания от начала приема лекарственного препарата на 4-й неделе в группах ССД и ССД/ТЭН: ССД чаще начинается на четвертой неделе, чем ССД/ТЭН ($p_{1-2} = 0,03$). Значительно реже начинают проявляться симптомы ТЭН после 28 дней от начала приема препарата ($p_{1-3} = 0,01$; $p_{2-3} = 0,01$), в другие временные интервалы достоверных отличий не выявлено. При ТЭН симптомы чаще развивались в течение первой недели после первого приема лекарственного препарата; таким образом, ТЭН, вероятнее, развивался раньше после приема препарата, чем ССД.

Табл. 2. Этиологические факторы риска развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза

Table 2. Etiologic risk factors for the development of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Этиологические факторы	Группа 1 $n = 83$	Группа 2 $n = 41$	Группа 3 $n = 105$	p^* — уровень статистической значимости
Лекарственные средства	40 (48,2%)	20 (48,8%)	67 (63,8%)	$p_{1-2} = 0,951$ $p_{2-3} = 0,097$ $p_{1-3} = 0,032$
Вирусной этиологии	9 (10,8%)	1 (2,4%)	24 (22,9%)	$p_{1-2} = 0,206$ $p_{2-3} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,007$
Пищевой этиологии	2 (2,4%)	0	0	$p_{1-2} = 0,807$ $p_{1-3} = 0,378$
Неясной этиологии	32 (38,6%)	20 (48,8%)	14 (13,3%)	$p_{1-2} = 0,278$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors.

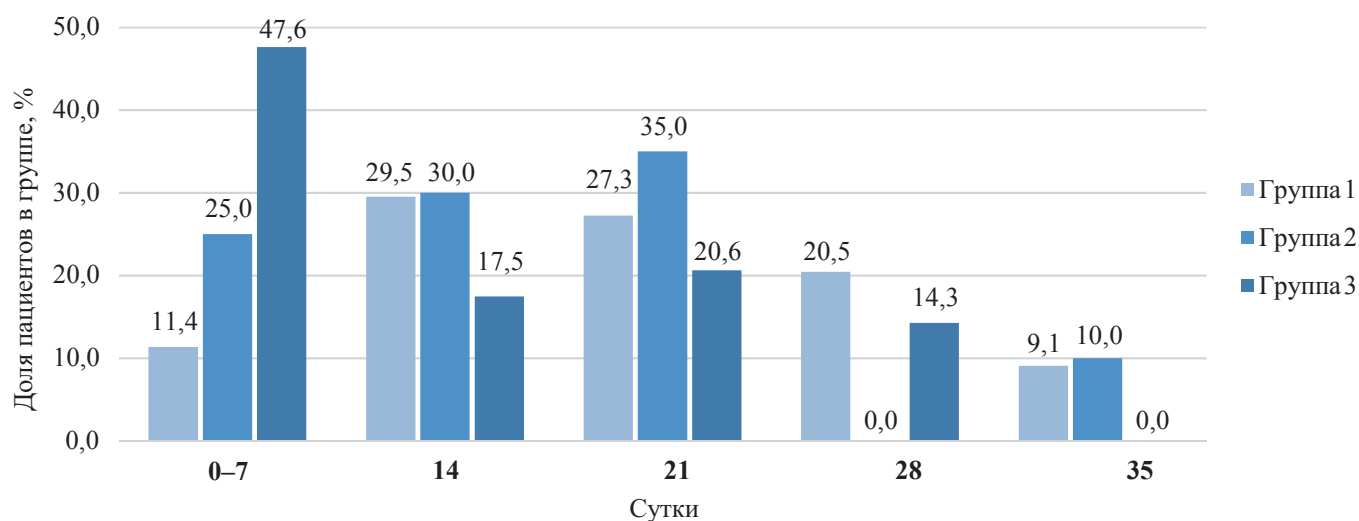


Рис. 2. Доля пациентов в исследуемой группе с различным временным интервалом между первым приемом причинно-значимого лекарственного препарата и появлением симптомов синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Share of patients in the study group with different time interval between the first intake of a causative drug and the appearance of symptoms of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Note: the figure is created by the authors.

При возникновении ССД/ТЭН основными клиническими симптомами были: поражения кожи — распространенные полиморфные высыпания в виде карминных пятен с цианотичным оттенком, узелков, пузырьков и одиночные и/или слившиеся пузыри различного размера в 229/229 (100%) случаях; гипертермия (с максимальным повышением температуры до 39,7 °C) — 155/229 (67,7%); поражения слизистых оболочек полости рта — 201/229 (87,8%), поражение слизистых гениталий — 142/229 (62%); конъюнктивит — 162/229 (70,7%); боль при глотании — 178/229 (77,7%); боль при мочеиспускании — 142/229 (62%) и дефекации — 73/229 (31,9%). Кроме того, у некоторых пациентов наблюдались другие симптомы, такие как миалгия, боли в суставах, общая слабость и отсутствие аппетита. Распределение клинических симптомов по тяжести течения в группах пациентов с ССД, ССД/ТЭН или ТЭН показано в таблице 3.

Во всех группах пациентов в 100% было поражение кожных покровов (табл. 3). Степень максимального отслоения эпидермиса при ССД и ТЭН широко варьировала. Диапазон поражения в группах 1–3 составил 10–90% от площади поверхности тела, а среднее значение составило $38,19 \pm 29,26\%$ от площади поверхности тела. У трети пациентов группы 3 с ТЭН наблюдалось отслоение эпидермиса более 50% от площади поверхности тела, а в 7 случаях из 105 (6,7%) — более 80% от площади поверхности тела. Гипертермия наблюдалась чаще в группе пациентов с ТЭН, чем с ССД и ССД/ТЭН ($p < 0,001$). Что касается поражений слизистых оболочек глаз, кератоконъюнктивит встречался чаще у пациентов с ТЭН, чем в группе больных с ССД ($p_{1-3} = 0,005$). Кератоконъюнктивит включал такие клинические признаки, как инъекцированность склер, эро-

зивный и псевдомембранозный конъюнктивит, болезненность и слезотечение. Болезненные эрозии губ и полости рта также больше наблюдались у пациентов с ТЭН, чем ССД ($p < 0,001$). Поражения слизистой гениталий, в основном проявляющиеся болью при мочеиспускании, были чаще в группе пациентов с ТЭН, чем у больных с ССД и ССД/ТЭН ($p_{2-3} = 0,008, p_{1-3} < 0,001$). Частота болей при акте дефекации в группах не различалась ($p > 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

Оценка степени тяжести по шкале SCORTEN была рассчитана у всех 105 пациентов с ТЭН (группа 3). В результате от 0 до 1 балла не определялись ни у кого, 2 балла — 70/105 (66,7%) человек, 3 балла — 29/105 (27,65%), 4 балла — 6/105 (5,7%), 5 баллов — 0. Баллы SCORTEN варьировались от 2 до 4, а среднее значение составило $2,39 \pm 0,59$ балла. Чем больше определяется факторов риска, тем выше совокупность баллов SCORTEN и, соответственно, выше прогнозируемая вероятность летального исхода у пациента. Вероятность летального исхода определяется следующим образом: 0–1 балл (3%), 2 балла (12%), 3 балла (36%), 4 балла (58%), >5 баллов (90%) [13]. При оценке 105 пациентов с ТЭН со средним баллом SCORTEN $2,39 \pm 0,59$ расчетная летальность составила 21,38% (22 случая), в итоге умерли 4 пациента; таким образом, уровень летальности составил 3,8%, что, вероятнее всего, объясняется, с одной стороны, быстрой диагностикой заболевания — всем пациентам диагноз был выставлен в кратчайшие сроки, в течение трех-пяти дней от начала манифестации заболевания, все пациенты были госпитализированы в стационар и получали комплексное лечение, с другой — осуществлено срочное определение причинно значимого препарата и его отмена. Все

Табл. 3. Клинические проявления синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза
Table 3. Clinical manifestations of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Клинические проявления	Группа 1 <i>n</i> = 83	Группа 2 <i>n</i> = 41	Группа 3 <i>n</i> = 105	<i>p</i> — уровень статистической значимости
Поражения кожи	83 (100 %)	41 (100 %)	105 (100 %)	-
Гипертермия	36 (43,4 %)	25 (61,0 %)	94 (89,5 %)	$p_{1-2} = 0,065$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Поражения слизистых оболочек полости рта	65 (78,3 %)	37 (90,2 %)	99 (94,3 %)	$p_{1-2} = 0,102$ $p_{2-3} = 0,385$ $p_{1-3} < 0,001$
Поражения слизистых оболочек гениталий	37 (44,6 %)	23 (56,1 %)	82 (78,1 %)	$p_{1-2} = 0,227$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-3} < 0,001$
Конъюнктивит	49 (59,0 %)	31 (75,6 %)	82 (78,1 %)	$p_{1-2} = 0,070$ $p_{2-3} = 0,747$ $p_{1-3} = 0,005$
Боль при глотании	52 (62,7 %)	32 (78,0 %)	94 (89,5 %)	$p_{1-2} = 0,084$ $p_{2-3} = 0,070$ $p_{1-3} < 0,001$
Боль при мочеиспускании	37 (44,6 %)	23 (56,1 %)	82 (78,1 %)	$p_{1-2} = 0,227$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-3} < 0,001$
Боль при дефекации	22 (26,5 %)	10 (24,4 %)	41 (39,0 %)	$p_{1-2} = 0,800$ $p_{2-3} = 0,095$ $p_{1-3} = 0,070$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors.

пациенты с летальным исходом имели оценку по шкале SCORTEN 4 балла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Основной причиной развития ССД и ТЭН оказались ЛС, при этом преобладающей группой были антибактериальные препараты (чаще амоксициллин с клавулановой кислотой, цефалоспорины и пенициллины). Другими значимыми лекарственными триггерами выступали НПВС, противосудорожные и антиретровирусные препараты, витамины группы В. Следующей по частоте встречаемости причины заболеваний являлись вирусные инфекции (ВПГ-1 и ВПГ-2, ВИЧ, ВЭБ, вирусы гепатитов). Не был установлен этиологический фактор почти у трети пациентов (66/229; 28,8%).

У всех пациентов наблюдались характерные кожные проявления. Степень отслоения эпидермиса варьировала от 10 до 90 %, а у трети пациентов с ТЭН превышала 50 %. Сопутствующим значимым симптомом была гипертермия, которая регистрировалась чаще в группе пациентов с ТЭН, чем с ССД и ССД/ТЭН. Также у больных ТЭН чаще, чем при ССД, наблюдались кератоконъюнктивит ($p = 0,005$), эрозии губ и полости рта ($p < 0,001$), поражения гениталий с болезненным мочеиспусканием ($p_{2-3} = 0,008$, $p_{1-3} < 0,001$). Анализ динамики симптомов у пациентов с различными формами лекарственно индуцированных дерматозов

выявил зависимость сроков манифестации от типа реакции. Статистически значимые различия выявлены между группами ССД и ТЭН в первые 7 дней ($p = 0,001$), а также на 4-й неделе между ССД и ССД/ТЭН ($p = 0,03$). В первую неделю, как правило, развивался ТЭН, тогда как ССД манифестировал преимущественно на четвертой неделе. Большинство пациентов с ССД и ТЭН столкнулись с заболеванием впервые, при этом повторные эпизоды в основном возникали при наличии вирусных инфекций. Летальность у пациентов, согласно системе оценки SCORTEN, была намного ниже расчетной. Из 105 пациентов с токсическим эпидермальным некролизом со средним баллом SCORTEN $2,39 \pm 0,59$ умерли 4 пациента, которые имели 4 балла по шкале SCORTEN (уровень летальности 3,8 %) при расчетной летальности 22 случая (21,38 %).

Ограничения исследования

Ограничениями были: одноцентровое исследование, небольшой объем выборки, отсутствие специфических диагностических методов, отсутствие лабораторного подтверждения лекарственной этиологии заболевания и неконтролируемый дизайн исследования.

Интерпретация результатов исследования

ССД и ТЭН являются редкими, но опасными для жизни заболеваниями, чаще всего лекарственной или вирусной этиологии. Заболевание быстро прогрессирует, и диффузный некроз кератиноцитов приводит к дермоэпидермальному

и слизисто-кожному расслоению. Быстрая диагностика имеет решающее значение для немедленного прекращения приема причинно-значимого препарата и начала соответствующего лечения, которое поможет избежать летального исхода [9, 16]. Выявлены следующие факторы риска: наличие медленного ацетиляторного генотипа, наличие иммуносупрессии, прием противосудорожных препаратов одновременно с лучевой терапией и наличие специфических аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), таких как HLA-B \times 15: 02, HLA-A \times 31: 01, HLA-B \times 58: 01 [10, 17]. Однако патогенез заболеваний до сих пор полностью не изучен [15]. По литературным данным, уровень смертности от этих состояний составляет 34% в год для ССД/ТЭН в Европе [18] и 3 и 19% для ССД и ТЭН соответственно в Японии. Поэтому важным диагностическим этапом является выявление факторов риска развития ССД/ТЭН и раннее терапевтическое вмешательство.

В работе были изучены эпидемиологические данные, клинико-этиологические факторы, причинно-значимые лекарственные препараты, интервал между воздействием препарата и началом кожной реакции и показатели смертности пациентов с ССД/ТЭН.

К наиболее распространенным препаратам, ответственным за ССД/ТЭН, относят: НПВС, в состав которых входит невирапин и сульфасалазин; антибактериальные препараты: аминопенициллин, сульфаниламиды, доксициклин, цефалоспорины, фторхинолон, ципрофлоксацин, ванкомицин и эритромицин, а также ламотриджин, карбамазепин и др. [5, 6].

В данном исследовании лекарственные препараты стали причиной заболевания в 127 (55,4%) случаях, из них на первом месте были антибиотики — у 41% пациентов. В других исследованиях этот показатель был зарегистрирован в пределах от 39 до 56,7% [19–22]. Противозлепестические препараты (ПЭП) занимали второе место в четырех исследованиях [19–21, 23], тогда как авторы выявили только 6 пациентов, прием ПЭП у которых был связан с развитием ССД/ТЭН. Согласно данным В. F. Figoz и соавторов [24], установлена высокая частота развития ТЭН у пациентов, принимавших аллопуринол, равно как и летальность у них была выше, чем в случаях, когда ТЭН был вызван другими препаратами. В изучаемой выборке было 2 пациента, подозреваемым препаратом которых был аллопуринол, оба выписались из стационара с улучшением состояния. Таким образом, основными этиологическими препаратами были антибиотики, противосудорожные препараты, НПВП. Преобладание этих препаратов в возникновении заболеваний, по-видимому, не изменилось с тех пор, как было проанализировано 269 случаев ССД и 287 случаев ТЭН, зарегистрированных с 1981 по 1997 год в Японии [24].

Терапия пациентов ССД и ТЭН лекарственной этиологии включает прежде всего отмену причинно-значимого препарата, вызвавшего заболевание, а при вирусной этиологии — назначение противовирусной терапии. Лечение пациентов было комплексным и включало: системные глюкокортикостероиды (ГКС), плазмаферез; активную

инфузионную поддержку; при возникновении инфекционных осложнений — антибактериальную терапию; для обработки слизистых оболочек снаружи использовали изотонический раствор натрия хлорида и антисептические средства — мирамистин и хлоргексидин; для обработки эрозивных дефектов на коже — анилиновые красители: метиленовый синий и бриллиантовый зеленый, а также фуорцин, мази с ГКС; при поражении глаз — капли с антибактериальными ЛС, препараты искусственной слезы. Местное лечение включало назначение анестетиков, НПВС и кератопластических средств.

В клинической картине, как правило, наблюдаются неспецифические симптомы, такие как слабость и головная боль, боль в горле, жжение в глазах, ринит и кашель [5, 6]. Кожные проявления обычно начинаются с туловища, лица и проксимальных отделов конечностей. Первоначально они являются атипичными поражениями в виде багряно-пурпурных пятен. Симптом Никольского, индикатор эпидермального некроза, может быть положительным [15, 16].

В настоящем исследовании у пациентов в 100% случаев были поражения кожных покровов, представленные множественными полиморфными высыпаниями в виде карминных пятен с цианотичным оттенком, узелков, пузырьков и гигантских пузырей, эрозий и булл с вялыми покрышками. По данным проведенного анализа медицинской документации у 142/229 (62%) пациентов были симптомы поражения мочеполовой системы. Несмотря на то что поражения мочеполовой системы развиваются у большинства пациентов, существует относительно мало исследований, которые изучали частоту поражений мочеполовой системы, оптимальные стратегии лечения, рекомендации по последующему наблюдению и отдаленные исходы у этих пациентов. Однако есть обзорные публикации по вовлеченности и стратегии лечения поражения мочеполовой системы у детей и женщин. Ван Батавия и др. провели ретроспективный обзор детей с ССД и ТЭН [19]. Их результаты включали 31 ребенка, из которых 22 (71%) имели генитальное поражение, что согласуется с выводами данного исследования. Что касается поражений слизистых полости рта и глаз, то они встречались чаще и были тяжелее у пациентов с ТЭН, чем у пациентов с ССД (соответственно: поражение слизистых оболочек — 99/105 (94,3%) и 65/83 (78,3%), $p_{1-3} < 0,001$; конъюнктивит — 82/105 (78,1%) и 49/83 (59,0%), $p_{1-3} < 0,001$), что согласуется с данными других авторов [19].

При ССД и ТЭН интервал между воздействием препарата и началом кожной реакции обычно составляет 4–28 дней [9]. При изучении интервала между воздействием препарата и началом кожной реакции при ТЭН симптомы чаще развивались в течение первой недели после первого приема лекарственного препарата, чем при ССД ($p_{1-3} = 0,0001$), что указывает на необходимость многопрофильного подхода, особенно в острой фазе лечения.

На сегодня нет определенного принятого алгоритма лечения, поскольку рандомизированное контролируемое

исследование невозможно для ССД/ТЭН. Самым важным шагом в лечении является быстрое обнаружение и прекращение приема препарата и начало поддерживающей терапии. Пациентам с более 10% отслоения ППТ требуется наблюдение в условиях палаты интенсивной терапии. В дополнение к уходу за кожей пациенты должны получать коррекцию сопутствующей терморегуляторной дисфункции, потери жидкости, электролитного дисбаланса, питания, состояния кожи и системной инфекции. Иммуномодулирующая терапия включает системные ГКС, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), циклоспорин, и ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) в зависимости от клинической ситуации [10, 12].

В настоящем исследовании баллы по шкале SCORTEN у пациентов с ТЭН (группа 3) варьировали от 2 до 4 (средний балл $2,39 \pm 0,59$). При этом летальность составила 3,8% (4/105 пациента). По данным литературы показатели смертности варьируют от 9,5 до 38% [23–27]. В ряде исследований значение SCORTEN было сообщено как средние 2,4 [20], 1,9 [21], 2,52 [25] и 2,9 [26] у пациентов с ТЭН. Показано, что смертность от ССД/ТЭН ниже у детей, чем у взрослых [28]. Низкая летальность в настоящем исследовании объясняется быстрой диагностикой — всем пациентам диагноз был выставлен в кратчайшие сроки, была срочная отмена причинно-значимого препарата, все пациенты были госпитализированы в стационар и получали комплексное лечение. Авторы полага-

ют, что факторы, которые влияют на разброс показателей смертности в литературных источниках, обусловлены различиями в дизайне исследований, величине выборки, значимыми гендерными и возрастными отличиями групп исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз — это состояния с высокой заболеваемостью и смертностью, которые могут манифестировать в любом возрасте, однако риск возрастает у лиц старше 40 лет, у ВИЧ-положительных пациентов и с онкологическими заболеваниями. Чем старше возраст пациента, серьезнее сопутствующее заболевание и обширнее площадь поражения кожи, тем хуже прогноз заболевания. Причиной заболевания чаще всего являются лекарственные средства и вирусы, иногда этиологию установить не удается. По результатам проведенного исследования лекарственные средства и вирусная инфекция были этиологически более значимы для ТЭН, чем для ССД и ССД/ТЭН. При ТЭН симптомы чаще развивались на 1-й неделе после приема лекарственного препарата. Однако летальность пациентов составила 4%, и была намного ниже расчетной (21,38%) согласно системе оценки SCORTEN, что может быть обусловлено быстрой диагностикой заболевания и своевременным оказанием медицинской помощи в условиях стационара.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hasegawa A, Abe R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Updates in pathophysiology and management. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(19):2294–2307. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003250>
2. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;173.e1–13; quiz 185–186. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.003>
3. Cabañas Weisz LM, Miguel Escuredo I, Ayestarán Soto JB, García Gutiérrez JJ. Toxic epidermal necrolysis (TEN): Acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(2):319–327. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.07.015>
4. Hama N, Aoki S, Chen CB, Hasegawa A, Ogawa Y, Vocanson M, Asada H, Chu CY, Lan CE, Dodiuk-Gad RP, Fujiyama T, Hsieh TS, Ito K, Jerschow E, Mizukawa Y, Nakajima S, Nakamura K, Nicolas JF, Satoh TK, Shiohara T, Takahashi H, Tohyama M, Ueda T, Ura K, Watanabe H, Yamaguchi Y, Nordmann TM, Chung WH, Naisbitt D, Pincelli C, Pichler WJ, French LE, Phillips E, Abe R. Recent progress in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: diagnostic criteria, pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol*. 2024;192(1):9–18. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae321>
5. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KM, Wong GA, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1194–1227. <https://doi.org/10.1111/bjd.14530>
6. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, Pandey S, Das NK, Kumaresan M, Kumar P, Garg A, Singh S. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(6):603–625. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.191134>
7. Сакания Л.Р., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):668–671. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201180>
8. Sakaniya LR, Plieva KT, Denisova EV, Korsunskaya IM. Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):668–671 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201180>
9. Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). *Med Clin North Am*. 2021;105(4):577–597. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.001>. PMID: 34059239
10. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):475–493. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0158-0>
11. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:149–166. <https://doi.org/10.1159/000335627>
12. de Jesus LE, Dekermacher S, Manhães CR, Faria LM, Barros ML. Acquired labial sinechiae and hydrocolpos secondary to Stevens-Johnson syndrome. *Urology*. 2012;80(4):919–921. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2012.06.051>
13. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514–522. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668>
14. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149–153. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>
15. Strużyna J, Surowiecka A, Korzeniowski T, Korulczyk P, Drozd L, Stachura A, Torres K, Krajewski A. Accuracy of SCORTEN in predicting mortality in toxic epidermal necrolysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22(1):273. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-02013-2>
16. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparhi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Manage-

- ment. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>
16. Жерносок В., Дюбкова Т. Синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть I. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(1):30–38. Zhernosek V., Dyubkova T. Stevens-Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children. Part I. Determination, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(1):30–38 (In Russ.).
 17. Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Юдин А.А. Оценка распространенности HLA аллелей II класса (DRB1 и DQB1) у больных буллезным пемфигоидом, синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в российской популяции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(3):249–261. <https://doi.org/10.17816/dv625526> Lepekhova AA, Dukhanin AS, Teplyuk NP, Shimanovsky NL, Yudin AA. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles frequencies in patients with bullous pemphigoid, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Russian population. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(3):249–261 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/dv625526>
 18. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC, RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1197–1204. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>
 19. Medeiros MP, Carvalho CHC, Santi CG, Avancini J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis — retrospective review of cases in a high complexity hospital in Brazil. *Int J Dermatol*. 2020;59(2):191–196. <https://doi.org/10.1111/ijd.14544>
 20. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol*. 2019;58(9):1069–1077. <https://doi.org/10.1111/ijd.14409>
 21. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1293–1299. <https://doi.org/10.1111/ijd.14493>
 22. Weinand C, Xu W, Perbix W, Lefering R, Maegele M, Rathert M, Spilker G. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents. *Burns*. 2013;39(7):1449–1455. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.011>
 23. Nizamoglu M, Ward JA, Frew Q, Gerrish H, Martin N, Shaw A, Barnes D, Shelly O, Philp B, El-Muttardi N, Dziewulski P. Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience. *Burns*. 2018;44(3):603–611. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.09.015>
 24. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.014>
 25. Krajewski A, Mazurek MJ, Mlynska-Krajewska E, Piorun K, Knakiewicz M, Markowska M. Toxic Epidermal Necrolysis Therapy with TPE and IVIG-10 Years of Experience of the Burns Treatment Center. *J Burn Care Res*. 2019;40(5):652–657. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz073>
 26. Papp A, Sikora S, Evans M, Song D, Kirchhof M, Miliszewski M, Dutz J. Treatment of toxic epidermal necrolysis by a multidisciplinary team. A review of literature and treatment results. *Burns*. 2018;44(4):807–815. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.10.022>
 27. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. *Burns*. 2017;43(1):200–205. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.07.026>
 28. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, Tabor KL, Wali GN, Walker G, Walker R, Walker S, Young AE, Mohd Mustapa MF, Murphy R. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):37–54. <https://doi.org/10.1111/bjd.17841>
 29. Van Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Jen M, Canning DA, Weiss DA. Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(5):490.e1–490.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.01.018>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуртдинова Гузель Масхутовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Галимова Елена Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Кучер Ольга Ивановна — заведующий отделением аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа».

<https://orcid.org/0009-0007-0292-0256>

Гаизова Динара Даниловна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-6600-2485>

Галаяутдинов Альфред Фиданович — лаборант-исследователь лаборатории аддитивных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0008-7964-5923>

Хисматуллина Зарема Римовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Guzel M. Nurtidinova ✉ — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Elena S. Galimova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Olga I. Kucher — Head of the Allergology and Immunology Department, the Municipal Clinical Hospital No. 21 in Ufa.

<https://orcid.org/0009-0007-0292-0256>

Dinara D. Gazizova — Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-6600-2485>

Alfred F. Galyautdinov — Laboratory Researcher, Laboratory of Additive Technologies, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0008-7964-5923>

Zarema R. Khismatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology with courses in dermatovenerology and cosmetology, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Naufal Sh. Zagidullin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bashkir State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-62-81>

УДК: 616.5-002.33



Пузырная жидкость как источник биомаркеров стероидной резистентности у больных жизнеугрожающими буллезными дерматозами: наблюдательное когортное контролируемое исследование

О.Ю. Олисова¹, А.А. Лепехова^{1✉}, А.С. Духанин², Н.П. Теплюк¹, Н.Л. Шимановский², А.А. Юдин^{3,4}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, г. Москва, 117513, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Писцовая, д. 10, г. Москва, 127015, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Староволынская, д. 10, г. Москва, 121352, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Буллезные дерматозы представляют собой тяжелые жизнеугрожающие антитело-индуцированные орган-специфические мультифакториальные заболевания, в основе которых лежит генетическая предрасположенность. Системные глюкокортикостероиды являются первой линией терапии множества буллезных дерматозов. Небольшая, но существенная часть таких больных рефрактерна к проводимой базовой терапии системными глюкокортикостероидами. Механизмы стероидной резистентности изучались на уровне рецепторов, генов в сыворотке больных, однако на уровне пузырной жидкости локально в области формирования пузыря данный механизм не исследовался. **Цель исследования:** оценить цитокиновый (интерлейкин-10, -15, -4, фактор некроза опухоли альфа), хемокиновый (хемотаксический белок эозинофилов, интерлейкин-8) профили и уровень гранулизына у больных буллезными дерматозами в сыворотке и пузырной жидкости, а также их возможную взаимосвязь со стероидной резистентностью. **Методы.** В наблюдательное когортное контролируемое исследование вошло 67 больных буллезными дерматозами, госпитализированных в период с января 2020 по декабрь 2023 г. в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в отделение аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». В зависимости от установленного диагноза пациенты были разделены на три группы. В первую входили пациенты с акантолитической пузырчаткой ($n = 43$), во вторую — с буллезным пемфигоидом ($n = 11$) и третью — с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом ($n = 13$). Группу контроля составили 43 здоровых донора, биологический материал от которых был получен из Центра крови федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). После проведения 3-недельного курса системных глюкокортикостероидов в группах пациентов с буллезными дерматозами была проведена стратификация на стероид-резистентные и стероид-чувствительные подгруппы соответственно: с акантолитической пузырчаткой 18/25 человек; с буллезным пемфигоидом 3/8; с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом 1/12. Статистический анализ данных результатов анализов стероид-резистентных и стероид-чувствительных пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом не осуществлялся ввиду незначительного количества пациентов. Основные показатели исследования: интерлейкины -10, -15, -4, фактор некроза опухоли альфа, хемотаксический белок эозинофилов, интерлейкин-8 и уровень гранулизына в сыворотке крови и пузырной жидкости больных в зависимости от наличия или отсутствия стероидной резистентности. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 10.01 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и IBM SPSS 24.0 (IBM, США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** У больных акантолитической пузырчаткой, буллезным пемфигоидом Левера, а также синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в сыворотке крови концентрация фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-10, гранулизына, а также хемокинов — интерлейкина-8 и эозинофильного белка была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У больных пузырчаткой значимо более низкий уровень фактора некроза опухоли- α , а именно — в пузырной жидкости, в отличие от сыворотки, коррелировал со стероидной резистентностью ($p < 0,05$), поскольку снижение уровня ключевого хемоаттрактанта нейтрофилов может свидетельствовать о нарушении рекрутинга иммунных клеток в очаг поражения, что делает его потенциальным биомаркером рефрактерного течения заболевания. В то время как в пузырной жидкости у стероид-резистентных пациентов с буллезным пемфигоидом отмечался статистически значимо высокий уровень интерлейкинов -4, -8, -15, а также гранулизына по сравнению со стероид-чувствительными больными ($p < 0,05$). Это подчеркивает различия в профилях воспалительных маркеров, связанных с нечувствительностью больных к гормональной терапии. Интересно, что по сравнению

© Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Юдин А.А., 2025

с группой пузырчатки большинство пациентов с буллезным пемфигоидом адекватно отвечали на терапию (8/11) системными глюкокортикостероидами. У пациентов с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в пузырной жидкости уровень гранулизына (медиана: 12 105 нг/мл) был статистически значимо выше по сравнению с пузырчаткой (медиана: 10 842 нг/мл; $p = 0,024$) и буллезным пемфигоидом (медиана: 10 335 нг/мл; $p = 0,048$). Полученные данные говорят о том, что анализ данного биомаркера в пузырной жидкости может быть применен для диагностики и дифференциальной диагностики буллезных дерматозов. **Заключение.** В проводимом исследовании были идентифицированы потенциальные предикторы ответа на терапию системными глюкокортикостероидами в пузырной жидкости у больных пузырчаткой и буллезным пемфигоидом. В перспективе анализ пузырной жидкости может быть использован комплементарно гистологическому методу в качестве экспресс-диагностики, дифференциальной диагностики тяжелых буллезных дерматозов, мониторинга ответа на терапию в режиме реального времени, а также прогноза тяжести течения данных заболеваний. Кроме того, это поможет своевременно назначать адъювантную терапию рефрактерным к системным стероидам пациентам с целью минимизации риска развития осложнений и побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: буллезные дерматозы, стероидная резистентность, пузырная жидкость, хемокины, цитокины, гранулизын

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Юдин А.А. Пузырная жидкость как источник биомаркеров стероидной резистентности у больных жизнеугрожающими буллезными дерматозами: наблюдательное когортное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):62–81. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-62-81>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов, профессор, доктор медицинских наук Н.П. Теплюк является членом редакционного совета журнала «Кубанский медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, г. Москва, 119048, Россия) протокол № 03-22 от 03.02.2022.

БЛАГОДАРНОСТИ: Авторы выражают благодарность за помощь в наборе здоровых добровольцев (доноров) для группы контроля доктору медицинских наук Салимову Эмину Львовичу, заведующему Отделением переливания крови Центра крови федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Также выражают благодарность за помощь в проведении статистического анализа данных Сидорцову Андрею Викторовичу, главному специалисту Центрального аппарата публичного акционерного общества «Сбербанк».

ВКЛАД АВТОРОВ: О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.А. Юдин — разработка концепции и дизайна исследования; О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.А. Юдин — сбор данных; О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.А. Юдин — анализ и интерпретация результатов; О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин, Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.А. Юдин — обзор литературы, проведение статистического анализа; Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.А. Юдин — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова, А.С. Духанин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Лепехова Анфиса Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Адрес: ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, г. Москва, 119048, Россия. e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Получена: 30.10.2024 / **Получена после доработки:** 30.05.2025 / **Принята к публикации:** 15.07.2025

Blister fluid as a source of steroid resistance biomarkers in patients with life-threatening bullous dermatoses: An observational cohort controlled study

Olga Yu. Olisova¹, Anfisa A. Lepekhova¹✉, Alexander S. Dukhanin², Natalia P. Teplyuk¹, Nikolay L. Shimanovsky², Alexander A. Yudin^{3,4}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, bld. 6, Moscow, 117513, Russia

³ Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Pistsovaya str., 10, Moscow, 127015, Russia

⁴ Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Starovolynskaya str., 10, Moscow, 121352, Russia

ABSTRACT

Background. Bullous dermatoses are severe life-threatening antibody-induced organ-specific multifactorial diseases resulting from a genetic predisposition. Systemic glucocorticosteroids are the first-line therapy for many bullous dermatoses. However, there is a small though significant proportion of patients who are resistant to basic therapy with systemic glucocorticosteroids. Although studies of the steroid resistance have been performed at the level of receptors and genes in the serum of patients, no studies of this mechanism have been carried out at the level of blister fluid locally in the area of blister formation. **Objectives.** To estimate cytokine (interleukin 10, 15, 4, tumor necrosis factor alpha), chemokine (eosinophil chemotactic protein, interleukin 8) profiles and granulysin levels in patients with bullous dermatoses in serum and blister fluid, as well as their possible relationship with steroid resistance. **Methods.** The observational cohort controlled study included 67 patients with bullous dermatoses hospitalized between January 2020 and December 2023 in the V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases of the University Clinical Hospital No. 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) and the Department of Allergology and Immunology of the Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department. The patients were classified into three groups by diagnosis. The first group included patients with pemphigus vulgaris ($n = 43$), the second was patients with bullous pemphigoid ($n = 11$), and the third consisted of patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis ($n = 13$). The control group consisted of 43 healthy donors, whose biological material was obtained from the Blood Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). After a 3-week course of systemic glucocorticosteroids, the groups of patients with bullous dermatoses were stratified into steroid-resistant and steroid-sensitive subgroups, respectively: with pemphigus vulgaris 18/25 patients; with bullous pemphigoid 3/8; with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis 1/12. Due to the small number of patients, the data of steroid-resistant and steroid-sensitive patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis were not statistically analyzed. The main indicators of the study comprised interleukins 10, 15, 4, tumor necrosis factor alpha, eosinophil chemotactic protein, interleukin 8, and granulysin levels in serum and blister fluid of patients depending on the presence or absence of steroid resistance. Statistical processing of data was performed using Statistica 10.01 software package (StatSoft, USA), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA) and IBM SPSS 24.0 software (IBM, USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The concentrations of tumor necrosis factor- α , interleukin 10, granulysin, as well as chemokines — interleukin 8 and eosinophilic protein — were statistically significantly higher in serum in patients with pemphigus vulgaris, Lever's bullous pemphigoid, and Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis compared to the control group ($p < 0.001$). Significantly lower levels of tumor necrosis factor- α , particularly in blister fluid as opposed to serum, correlated with steroid resistance in patients with pemphigus vulgaris ($p < 0.05$). Reduced levels of the key neutrophil chemoattractant may indicate impaired recruitment of immune cells to the lesion, thus being a potential biomarker of the refractory course of the disease. Meanwhile, steroid-resistant patients with bullous pemphigoid had statistically significantly high levels of interleukins 4, 8, 15, and granulysin in their blister fluid compared to steroid-sensitive patients ($p < 0.05$). Due to this, differences in inflammatory marker profiles associated with insensitivity of patients to hormone therapy are emphasized. Importantly, most patients with bullous pemphigoid responded adequately to therapy (8/11) with systemic glucocorticosteroids compared to the pemphigus vulgaris group. In patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, the level of granulysin (median 12,105 ng/mL) in blister fluid was statistically significantly higher compared with pemphigus vulgaris (median 10,842 ng/mL; $p = 0.024$) and bullous pemphigoid (median 10,335 ng/mL; $p = 0.048$). The findings suggest that analysis of this biomarker in blister fluid can be applied to the diagnosis as well as differential diagnosis of bullous dermatoses. **Conclusion.** This study identified potential predictors of response to therapy with systemic glucocorticosteroids in the blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. In the long-term, the analysis of blister fluid can be used complementary to the histologic method as an express diagnostic test, differential diagnosis of severe bullous dermatoses, real-time monitoring of response to therapy, and prognosis of the severity of the course of these diseases. Additionally, a timely administration of adjuvant therapy to patients' refractory to systemic steroids would assist in minimizing the risk of complications and side effects.

KEYWORDS: bullous dermatoses, steroid resistance, blister fluid, chemokines, cytokines, granulysin

FOR CITATION: Olisova O.Yu., Lepekhova A.A., Dukhanin A.S., Teplyuk N.P., Shimanovsky N.L., Yudin A.A. Blister fluid as a source of steroid resistance biomarkers in patients with life-threatening bullous dermatoses: An observational cohort controlled study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025; 32(4):62–81. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-62-81>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors, Teplyuk N.P., Dr. Sci. (Med.), Prof. (academic title), is a member of the Editorial Council of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Committee for Ethics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia), Minutes No. 03-22 of February 3, 2022.

ACKNOWLEDGEMENTS: We are grateful for the assistance in recruiting healthy volunteers (donors) for the control group to Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department of the Blood Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). We also thank Andrey V. Sidortsov, Chief Specialist of the Central Office of Sberbank PJSC, for his assistance in statistical analysis of the data.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: O.Yu. Olisova, A.A. Lepekhova, A.S. Dukhanin, N.P. Teplyuk, N.L. Shimanovsky, A.A. Yudin — concept statement and study design; O.Yu. Olisova, A.A. Lepekhova, A.S. Dukhanin, N.P. Teplyuk, N.L. Shimanovsky, A.A. Yudin — data collection; O.Yu. Olisova, A.A. Lepekhova, A.S. Dukhanin, N.P. Teplyuk, N.L. Shimanovsky, A.A. Yudin — analysis and interpretation of the results; O.Yu. Olisova, A.A. Lepekhova, A.S. Dukhanin, N.P. Teplyuk, N.L. Shimanovsky, A.A. Yudin — literature review and statistical analysis; N.P. Teplyuk, N.L. Shimanovsky, A.A. Yudin — drafting of the manuscript and preparation of its final version; O.Yu. Olisova, A.A. Lepekhova, A.S. Dukhanin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Anfisa A. Lepekhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases of the University Clinical Hospital No. 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: anfisa.lepekhova@yandex.ru

Received: 30.10.2024 / **Revised:** 30.05.2025 / **Accepted:** 15.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Буллезные дерматозы (БД) представляют собой тяжелые жизнеугрожающие антитело-индуцированные орган-специфические мультифакториальные заболевания, в основе которых лежит генетическая предрасположенность [1]. Известно также, что различные эпигенетические факторы могут индуцировать формирование аутоантител против адгезивных компонентов в коже и слизистых оболочках при акантолитической пузырчатке (АП) [2] и буллезном пемфигоиде (БП) [3], с одной стороны, а с другой — в основе формирования тяжелых аллергических реакций, например, синдрома Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) лежит CD8⁺ (cluster designation) Т-клеточная цитотоксичность, приводящая к тотальной отслойке эпидермиса [4].

Системные глюкокортикостероиды (СГК) представляют собой первую линию терапии АП, БП и ССД/ТЭН. Часть больных БД может не отвечать должным образом на данную терапию. В научной литературе появился термин «стероидная резистентность» (СР). Механизмы СР исследовались на уровне α - и β -изоформ глюкокортикоидных рецепторов (ГР), а также на уровне полиморфизмов генов при пузырчатке и БП [5, 6].

Пузырная жидкость (ПЖ) у больных БД имеет важное значение для их диагностики и дифференциальной диагностики. Она содержит в себе большое количество потенциальных биомаркеров тяжелого и рефрактерного течения данных заболеваний, а также отражает целый комплекс биологических процессов, происходящих в организме. В состав пузырной жидкости входят экзосомальные протеины, белки, мРНК, клетки и т.д. Е.Н. Kowalski et al. (2019) в метаанализе продемонстрировали, что цитокиновый и хемокиновый профили ПЖ при разных БД различались. Так, при БП в ПЖ уровень IL-5 (interleukin), IL-6, CCL26 (C-C motif chemokine ligand 26) и TNF- α (tumor necrosis factor) был статистически значимо выше по сравнению с сывороткой, тогда как при АП наблюдался ста-

тистически значимо более высокий уровень IL-10, IL-17, CCL17 и CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8) в ПЖ по сравнению с сывороткой ($p < 0,001$) соответственно [7]. Следует отметить, что каждый из этих цитокинов и хемокинов играет свою определенную роль в патогенезе пузырных дерматозов. Следует отметить, что высокий уровень IL-17 коррелировал с тяжелым течением БП [3, 8]. W.H. Chung et al. (2008) в своем исследовании показали, что введение гранулизына в кожу мышей приводило к появлению у них высыпаний, характерных для ССД/ТЭН [9]. Ряд других исследований продемонстрировал, что высокий уровень гранулизына в ПЖ и сыворотке коррелировал с более тяжелым течением ССД/ТЭН. Однако диагностическая ценность гранулизына при ССД/ТЭН остается неясной, поскольку сообщалось также о его повышенном уровне при некоторых других тяжелых дерматозах [10]. Высокий уровень TNF- α как в сыворотке, так и ПЖ коррелировал с тяжестью ССД/ТЭН [11].

I. Viard-Leveugle et al. (2013) предположили, что высокий уровень TNF- α в ПЖ достигается за счет активированных Т-клеток, что приводит к увеличению экспрессии и активности индуцируемой кератиноцитами синтазы оксида азота, которая усиливает экспрессию Fas-лиганда, приводя к гибели этих клеток и формированию субэпидермального пузыря [12].

Однако следует отметить, что механизмы СР на уровне формирования пузыря не исследовались. Кроме того, не оценивалось влияние цитокинов IL-15, IL-10, IL-4, TNF- α , хемокинов CCL11 и CXCL8, а также гранулизына в пузырной жидкости на возможное формирование СР у больных БД.

Цель исследования: оценить цитокиновый (интерлейкин-10, -15, -4, фактор некроза опухоли альфа), хемокиновый (хемотаксический белок эозинофилов, интерлейкин 8) профили и уровень гранулизына у больных буллезными дерматозами в сыворотке и пузырной жидкости, а также их возможную взаимосвязь со стероидной резистентностью.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное когортное контролируемое исследование проведено с участием 67 больных буллезными дерматозами со стероидной резистентностью, проходивших лечение в стационаре в специализированном дерматологическом отделении. В группу контроля вошли 43 условно здоровых добровольца (доноры крови).

Условия проведения исследования

Забор биологических материалов для анализов, лечение и наблюдение осуществлялись у пациентов с диагнозом АП и БП, госпитализированных в период с января 2020 по декабрь 2023 г. в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)); пациентов с ССД/ТЭН, госпитализированных в тот же период в отделение аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ»). Забор крови у здоровых доноров проводился в Центре крови ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период январь — февраль 2020 г. Лабораторные исследования крови и пузырной жидкости выполнялись на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)). Анализ полученных результатов исследования выполнялся на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии соответствия

Критерии включения

Для экспериментальных групп: пациенты в возрасте ≥ 18 лет, независимо от пола; впервые выявленный или ранее установленный диагноз АП, БП или ССД/ТЭН; соответствие больных критериям стероидной резистентности, разработанных D.F. Murrell et al. (2008) [13]; наличие свежих пузырей (длительностью 1–3 дня) на коже, позволяющих получить пузырную жидкость для анализа уровней биомаркеров; подписанное пациентом добровольное информиро-

ванное согласие на участие в исследовании (забор биоматериалов) и использование анамнестических данных.

Для группы контроля: здоровые добровольцы в возрасте ≥ 18 лет, независимо от пола; отсутствие диагностированных хронических или острых заболеваний, включая аутоиммунные патологии, онкологические, сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и т.д.), хронические заболевания печени (цирроз, гепатит) и почек (хроническая почечная недостаточность), а также различные инфекции (острые респираторные вирусные инфекции, вирус иммунодефицита человека, грипп, гепатиты В, С, туберкулез); отсутствие приема системных и топических антибиотиков, противовирусных, иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов, а также вакцин за месяц до забора крови; подписанное добровольцем добровольное информированное согласие на участие в исследовании (забор биоматериалов) и использование анамнестических данных.

Критерии не включения

Для экспериментальных групп: несоответствие диагнозу. Например, выявление ошибочного диагноза после включения пациента в исследование при повторной гистологической и иммуногистохимической верификации, исключающей АП, БП и ССД/ТЭН; отсутствие возможности получения биоматериала: больные, у которых невозможно было получить сыворотку крови или пузырную жидкость для анализа (например, из-за отсутствия пузырей или недостаточного объема биоматериала); отказ пациента предоставить письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, забор биоматериалов и использование клинических данных; беременность и лактация.

Для группы контроля: беременность и лактация.

Критерии исключения

Добровольный отказ пациента или здорового добровольца от дальнейшего участия в исследовании по любой причине после первоначального включения; невозможность получения достаточного объема сыворотки крови или пузырной жидкости (для экспериментальной группы) для анализа биомаркеров после включения (например, из-за технических трудностей при заборе или недостаточного объема пузырей); начало приема иммуномодуляторов, иммуносупрессоров, антибиотиков, противовирусных препаратов или вакцин в период исследования; развитие интеркуррентных состояний: появление новых и обострение хронических заболеваний во время исследования, которые могут повлиять на уровень биомаркеров (например: инфекции, онкологические заболевания, острые сердечно-сосудистые заболевания).

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз выставлялся согласно клиническим рекомендациям по лечению АП (L10.0*), БП (L12.0*), ССД/ТЭН (L51.1/L51.2*)¹, а также данных анамнеза, клинической

¹ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Пузырчатка. 2020. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Буллезный пемфигOID. 2020.

Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. 2015.

* Классы заболеваний представлены по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Таблица 1. Диагностические показатели у больных буллезными дерматозами
Table 1. Diagnostic parameters in patients with bullous dermatoses

Диагностические критерии	Акантолитическая пузырчатка	Буллезный пемфигоид	Синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
Клинические	Характерные пузыри и эрозии, склонные к периферическому росту, локализующиеся на коже и слизистых оболочках, с положительным феноменом Никольского	Напряженные пузыри, воспалительные эритематозные пятна и уртикарные элементы на коже без вовлечения слизистых оболочек	Субэпидермальные пузыри, а также положительные феномены Никольского и «носков и перчаток», обширная отслойка эпидермиса
Гистологические и иммуногистохимические	Акантолиз и внутриэпидермальный пузырь	Субэпидермальный пузырь (иногда с эозинофильным инфильтратом)	Некроз и/или апоптоз кератиноцитов, вакуолярная дегенерация базального слоя, приводящая к субэпидермальному расщеплению, минимальный воспалительный инфильтрат в дерме, состоящий преимущественно из CD8 ⁺ клеток
Иммунологические*	Отложение IgG и C3 компонента комплемента в клетках шиповатого или зернистого слоев эпидермиса. Выявление антител IgG к десмоглеинам 1 и 3 методом ИФА	Положительная реакция прямой иммунофлюоресценции с линейным отложением IgG и C3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны. Положительная ИФА с выявлением IgG к антигенам BP180 и BP230	Отсутствие фиксации IgG в шиповатом слое эпидермиса и/или базальной мембраны

Примечания: таблица составлена авторами; * иммунологические критерии определены на основании результатов анализа реакции прямой иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. Сокращения: ИФА — иммуноферментный анализ; Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин; CD (cluster of differentiation) — кластер дифференцировки, дифференцировочный антиген; C3 — бета-1-С-глобулин; BP (Bullous Pemphigoid) — антитела к антигену буллезного пемфигоида.

Notes: the table was compiled by the authors; * immunologic criteria were determined based on the results of direct immunofluorescence reaction and enzyme-linked immunosorbent assay. Abbreviations: ИФА — enzyme-linked immunosorbent assay; Ig — immunoglobulin; CD — cluster of differentiation, differentiation antigen; C3 — beta-1-C-globulin; BP — antibodies to bullous pemphigoid antigen.

картины, результатов реакции прямой иммунофлюоресценции, гистологического и иммуногистохимического методов исследования (табл. 1).

Подбор участников в группы

В зависимости от установленного диагноза включенные в исследование пациенты ($n = 67$), соответствующие критериям включения, были разделены на три группы. В первую входили пациенты с АП ($n = 43$), во вторую — с БП ($n = 11$), в третью — с ССД/ТЭН ($n = 13$). И группа контроля — 43 здоровых донора. В зависимости от результатов 3-недельной терапии СГК и характеристики состояния высыпаний (появление новых, увеличение старых, отсутствие заживления уже существующих элементов) в каждой группе исследования с использованием критериев консенсуса D. F. Murrell et al. (2008) [13] была проведена стратификация на стероид-резистентных (СР+) и стероид-чувствительных (СР-) пациентов. Таким образом, сформированы следующие подгруппы: АП/СР+ ($n = 18$) — паци-

енты с АП и СР; АП/СР- ($n = 25$) — пациенты с АП без СР; БП/СР+ ($n = 3$) — пациенты с БП и СР; БП/СР- ($n = 8$) — пациенты с БП без СР; ССД/ТЭН/СР+ ($n = 1$) — пациенты с ССД/ТЭН и СР; ССД/ТЭН/СР- ($n = 12$) — пациенты с ССД/ТЭН без СР.

Все больные АП получали начальную дозу СГК 80–100 мг/сут с последующим медленным снижением на 1/3 от максимальной начальной дозы до 60–70 мг/сут, затем через 3 недели дозу препарата снижали до 50–60 мг/сут и через неделю до 40 мг/сут, затем каждую неделю — по 10 мг до 20 мг/сут, которую больные получали в течение месяца. После чего еженедельно дозировка преднизолона снижалась на 1/4 таблетки с постепенным увеличением кратности снижения. Больным БП назначалось 40–60 мг СГК в сутки. Дозировку снижали медленно по 10 мг/неделю до достижения 20 мг/сутки, которую больные получали в течение месяца, после чего доза СГК снижалась на 1/4 таблетки с еженедельным увеличением

кратности снижения препарата. Больные ССД/ТЭН получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/внутривенно 1 раз в день в течение трех дней².

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования было выявление различий по уровням IL-4, IL-10, IL-15, TNF- α , CXCL8, CCL11 и гранулизына в сыворотке и пузырной жидкости больных в зависимости от наличия или отсутствия СР.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Забор крови и пузырной жидкости у больных производился в активную стадию заболевания (до начала лечения) и в период ремиссии на фоне снижения малых доз СГК (20 мг/день) (примерно через 3–4 недели от начала лечения). Образцы пузырной жидкости (0,2–0,5 мл) и сыворотки (5 мл) забирали с помощью стерильного шприца; образцы помещались в эппендорфы, после чего переносились в ультранизкотемпературную морозильную камеру при температуре –80 °C для хранения. Разморозка образцов осуществлялась непосредственно перед исследованием биологического материала в автоматизированной системе оттаивания ThawSTAR CFT2 (Astero Bio, США).

Концентрации цитокинов TNF- α (пг/мл), IL-4 (пг/мл), IL-15 (пг/мл), IL-10 (пг/мл), гранулизына (нг/мл), а также хемокинов CXCL8 (пг/мл), CCL11 (пг/мл) в сыворотке крови и пузырной жидкости у больных АП, БП и ССД/ТЭН определялись с использованием двух методов. Цитокины TNF- α , IL-4, IL-15, IL-10 и хемокины CXCL8, CCL11 количественно оценивались методом Cytometric Bead Array (CBA, BD Biosciences, США) с применением набора BD CBA Human Inflammatory Cytokines Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., США) согласно инструкции производителя, обеспечивающего чувствительность в диапазоне от 2 до 5000 пг/мл. Уровень гранулизына в пузырной жидкости измерялся с помощью иммуноферментного анализа (ELISA, Human Granulysin ELISA Kit (R&D Systems, США) с чувствительностью от 15 до 4000 нг/мл, в соответствии с протоколом производителя.

Цитокины анализировали с использованием системы анализа, состоящей из наборов и панелей для иммуноанализа Millipore MILLIPLEX Human Cytokine Panel 1 Premixed 7 Plex [HCYTOMAG60K07] (MILLIPLEX, США). Затем образцы инкубировали с гранулами, покрытыми антителами при температуре 4 °C. Далее их инкубировали вместе с мечеными биотином антителами, направленными на цитокины человека, с последующей их инкубацией со стрептавидином и фикоэритрином.

Анализ образцов сыворотки крови и пузырной жидкости для определения концентрации цитокинов TNF- α ,

IL-4, IL-15, IL-10 и хемокинов (CXCL8, CCL11) методом CBA проводился на приборе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) с использованием программного обеспечения xPONENT® 3.1 (Luminex Corporation, США). Образцы обрабатывались в соответствии с протоколом набора BD CBA Human Inflammatory Cytokines Kit с двухкратным повтором для каждого образца.

Флуоресцентные сигналы от образцов сыворотки крови и пузырной жидкости, проанализированных методом CBA, регистрировались при длине волны возбуждения 635 нм и эмиссии 660 нм с последующей обработкой результатов в программном обеспечении для количественного определения концентраций биомаркеров в диапазоне от 2 до 5000 пг/мл. Для перевода единиц флуоресценции в концентрации (пг/мл) использовали стандартные кривые концентраций рекомбинантных цитокинов человека. Для преобразования интенсивности флуоресценции в концентрации биомаркеров (TNF- α , IL-4, IL-15, IL-10, CCL11, CXCL8, гранулизын) в диапазоне 2–5000 пг/мл использовались калибровочные кривые, построенные на основе рекомбинантных цитокинов человека, входящих в состав набора BD CBA Human Inflammatory Cytokines Kit (кат. № 551811). Далее калибровочные кривые генерировались с использованием 8-точечной стандартной серии разведений (2–5000 пг/мл), а данные обрабатывались в программном обеспечении xPONENT® 3.1 (Luminex Corporation, США) с применением логистической регрессии для интерполяции концентраций. Для воспроизводимости результатов все измерения выполнялись в двух повторностях с коэффициентом вариации <10%.

В пузырной жидкости, полученной от пациентов, уровни TNF- α , IL-4, IL-15, IL-10, гранулизына, а также хемокинов CXCL8, CCL11 измеряли методом ИФА с использованием антител, распознающих эпитопы в зависимости от молекулярного веса этих цитокинов и хемокинов. Пластины были покрыты 2 мг/мл m-антителами RB-1 (MBL International Corporation, США) в стерильном фосфатно-буферном солевом растворе в течение ночи при комнатной температуре. На планшетах неспецифические сайты блокировали 1% бычьим сывороточным альбумином в промывочном буфере (PBS, содержащий 0,1% Tween-20) в течение часа при комнатной температуре (22–25 °C). При этом между каждой реакцией выполнялись этапы промывания: образцы или стандарты промывались в блокирующем буфере в течение 2 часов, 1 мг/мл биотинилированного моноклонального антитела RC-8 (распознающего эпитопы гранулизына) в блокирующем буфере в течение 1 часа и 2 мг/мл стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой хрена (R&D System, США) — в промывочном буфере. Наконец планшеты инкубировали с раствором субстрата, содержащим H₂O₂ и тетраметилбензидин (R&D System, США), в течение 5–10 минут с инкубацией при 37 °C в темноте.

² Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Клинические рекомендации. Пузырчатка*. 2020.

Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Клинические рекомендации. Буллезный пемфигOID*. 2020.

Российское общество дерматовенерологов и косметологов. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом*. 2015.

Затем с помощью микропланшет-ридера Multiskan FC (Thermo scientific, США) определяли оптическую плотность каждой лунки (620 нм). Каждый образец пузырной жидкости и сыворотки больных АП, БП и ССД/ТЭН анализировали в трех технических повторах (тройные лунки на планшете) с использованием набора Human Granulysin ELISA Kit (R&D Systems, США, кат. № DY313).

Наличие СР у больных АП оценивалась с помощью консенсуса D.F. Murrell et al. (2008) [13] и характеризовалась отсутствием ответа на терапию СГК и появлением новых высыпаний, увеличением старых, а также отсутствием заживления уже существующих элементов, несмотря на 3-недельное лечение больных СГК в дозе 1,5 мг/кг/день и/или адъювантной терапией (метотрексат, азатиоприн и т. д.). Для пациентов с БП и ССД/ТЭН критерии были адаптированы с учетом клинических особенностей: СР устанавливалась при отсутствии регресса новых высыпаний, стабилизации эрозий или снижения активности заболевания (при оценке индексов BPAI [14] и BSA [15]) спустя 3–4 недели от начала терапии СГК в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/день. Больные, достигшие частичной или полной ремиссии на монотерапии СГК в указанные сроки, классифицировались как стероид-чувствительные.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающим фактором, способным самостоятельно влиять на результат исследования, мог быть прием дополнительных иммуносупрессивных препаратов, а также наличие других аутоиммунных и воспалительных заболеваний у больных буллезными дерматозами. Данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев исключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки не проводился. В исследование включались все соответствующие критериям включения пациенты в связи с редкостью исследуемых дерматозов.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.01 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и IBM SPSS 24.0 (IBM, США).

Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данных рассчитывались средние значения (*Mean*) и стандартное отклонение (*SD*). Если дисперсии равны, то разница средних оценивалась с 95% доверительным интервалом (ДИ) с использованием *statsmodels*; для проверки значимости различий применялся *t*-критерий Стьюдента; размер эффекта определялся с помощью индекса Коэна (*d*) с 95% ДИ; для выборок $n < 20$ использовалась поправка Ходжеса. Если дисперсии не равны (гетероскедастичность), то использовался *t*-критерий Уэлча с поправкой на неравные дисперсии; размер эффекта оценивался через дельту Гласса (аналог индекса Коэна); 95% ДИ для эффекта рассчитывался методом бутстрэпа (5000 по-

второв). При отсутствии нормальности распределения данных: данные представлялись в виде медианы и квартилей *Me* [*Q1*; *Q3*]; разница между группами оценивалась через разницу медиан по Ходжесу — Леману с 95% ДИ (бутстреп, 5000 повторов); для проверки значимости использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Для сравнения частот при анализе категориальных данных использовался точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Согласно протоколу исследования первоначально общая когорта включала 80 больных БД. Обязательным критерием было наличие свежих пузырей на коже. Больные, у которых такие пузыри отсутствовали, в исследование включены не были (исключено 13 больных). В окончательный анализ вошли 67 больных. Группы сформированы из когорты пациентов, постоянно проживающих в г. Москве и Московской области, обратившихся за медицинской помощью самостоятельно или направленных из кожно-венерологических диспансеров (КВД), а также направленных другими специалистами дерматологического профиля коммерческих и бюджетных дерматологических и других медицинских учреждений для госпитализации в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в отделение алергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ». В зависимости от установленного диагноза пациенты были разделены на три группы. В первую входили пациенты с АП ($n = 43$), во вторую — с БП ($n = 11$), в третью — с ССД/ТЭН ($n = 13$). Группу контроля составили 43 здоровых донора. После проведения 3-недельного курса СГК в каждой группе пациентов была проведена стратификация на стероид-резистентные (СР+) и стероид-чувствительные (СР-) подгруппы. По результатам анализа сформированы следующие подгруппы: АП/СР+ ($n = 18$) — пациенты с АП и СР; АП/СР- ($n = 25$) — пациенты с АП без СР; БП/СР+ ($n = 3$) — пациенты с БП и СР; БП/СР- ($n = 8$) — пациенты с БП без СР; ССД/ТЭН/СР+ ($n = 1$) — пациенты с ССД/ТЭН и СР; ССД/ТЭН/СР- ($n = 12$) — пациенты с ССД/ТЭН без СР. Пациенты подгрупп ССД/ТЭН/СР+ и ССД/ТЭН/СР- в окончательный статистический анализ не вошли ввиду незначительного количества пациентов (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Средний возраст больных АП был $54,4 \pm 13,0$ года; БП — $55,4 \pm 17,2$ года; ССД/ТЭН — $45,15 \pm 20,5$ года; средний возраст больных контрольной группы составил $51,0 \pm 2,0$ года. В группу АП входили 10 мужчин и 33 женщины; БП — 4 мужчины и 7 женщин; ССД/ТЭН — 3 мужчины и 10 женщин. Согласно критерию Краскела — Уоллиса и тесту Фишера можно заключить, что группы АП, БП и здоровые доноры по полу и возрасту были сопоставимы ($p > 0,05$; $\alpha = 0,05$). Однако пациенты из группы ССД/ТЭН были несколько младше. По степени тяжести группы были

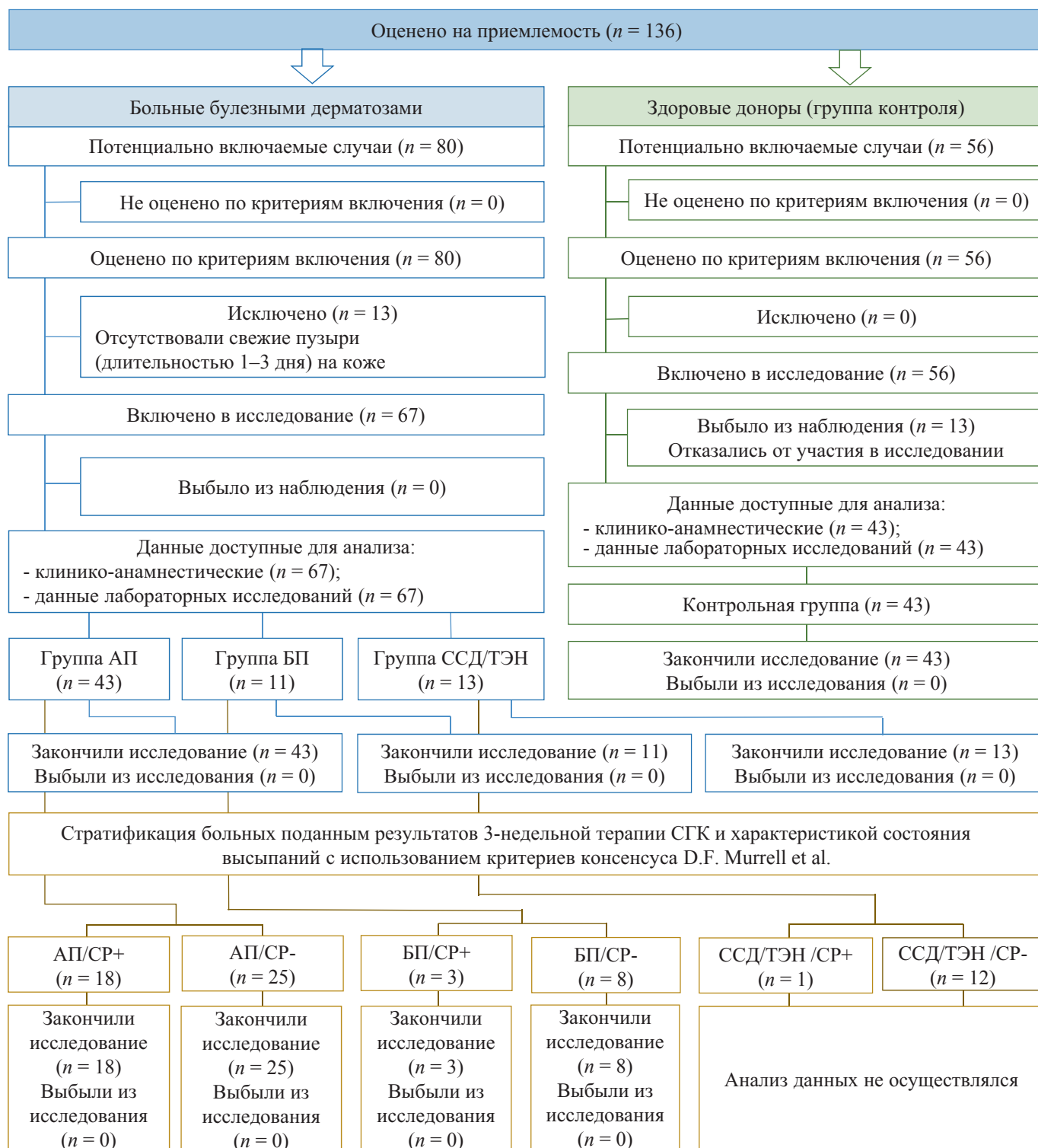


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; БП — буллезный пемфигOID; ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз; СГК — системные глюкокортикостероиды; СР+ — стероид-резистентные; СР- — стероид-чувствительные.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations). Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; БП — bullous pemphigoid; ССД — Stevens — Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis; СГК — systemic glucocorticosteroids; СР+ — steroid-resistant; СР- — steroid-sensitive.

Таблица 2. Характеристики больных буллезными дерматозами и контрольной группы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания

Table 2. Characteristics of bullous dermatoses patients and controls by age, sex, and disease severity

Показатель \ Группа	АП (n = 43)	БП (n = 11)	ССД/ТЭН (n = 13)	Контрольная группа (n = 43)	Уровень значимости p
Средний возраст, лет, <i>Mean ± SD</i>	54,4 ± 13,0	55,4 ± 17,2	45,15 ± 20,5	51,0 ± 2,0	0,073**
Пол (мужской/женский); абс.	10/33	4/7	3/10	19/24	0,177*
Степень тяжести заболевания, %,					
Легкая	28	0	23	-	0,110***
Средняя	58	36	31		0,130***
Тяжелая	14	64	46		0,001***

Примечания: таблица составлена авторами; * по критерию хи-квадрат, ** анализ ANOVA; *** по критерию Фишера. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; БП — буллезный пемфигOID; ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз.

Notes: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations); * by Chi-square test, ** ANOVA analysis; *** by Fisher's criterion. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; БП — bullous pemphigoid; ССД — Stevens — Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis.

Таблица 3. Количественные показатели *Me [Q1; Q3]* хемокинового и цитокинового профилей, а также гранулизина в сыворотке у больных акантолитической пузырчаткой и здоровых доноров

Table 3. Quantitative *Me [Q1; Q3]* values of chemokine and cytokine profiles, as well as granulysin in serum from pemphigus vulgaris disease patients and healthy donors

Показатель	АП (n = 43)	Контрольная группа (n = 43)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости p	Размер эффекта (95 % ДИ)
IL-4 (пг/мл)	8,0 [6,0; 10,0]	15,0 [11,5; 20,0]	-7,0 [-10,0; -5,0]	<0,001	-
IL-10 (пг/мл)	50,0 [43,0; 65,0]	2,9 [1,95; 3,7]	47,3 [43,2; 53,2]	<0,001	-
IL-15 (пг/мл)	11,0 [8,0; 15,0]	13,0 [10,0; 19,5]	-2,0 [-5,0; 0,0]	0,090	-
TNF-α (пг/мл)	25,0 [19,0; 31,5]	7,0 [4,4; 9,15]	17,9 [14,6; 22,0]	<0,001	-
CCL11 (пг/мл)	76,0 [65,5; 83,0]	50,3 [41,3; 59,3]	25,7 [19,78; 31,62]	<0,001	1,86 [1,35; 2,38]
CXCL8 (пг/мл)	53,0 [48,0; 59,5]	28,0 [23,0; 38,0]	24 [19,0; 28,0]	<0,001	-
Гранулизин (нг/мл)	5575 [5156; 6355]	1088 [933; 1343]	4521 [4240; 4836]	<0,001	-

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–C; CXCL (C–X–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–X–C; ДИ — доверительный интервал.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C–C motif; CXCL — chemokine ligand with C–X–C motif; ДИ — confidence interval.

не сопоставимы из-за различий распределения категорий (табл. 2). Тяжелая степень статистически значимо чаще встречалась среди больных БП и ССД/ТЭН по сравнению с АП ($p = 0,001$) (табл. 2).

Основные результаты исследования

Уровни цитокинов (TNF-α, IL-10, IL-15, IL-4) и хемокинов (CCL11 и CXCL8), а также гранулизина в сыворотке крови больных АП, БП, ССД/ТЭН были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$),

за исключением IL-15, который у больных АП не продемонстрировал значимых различий ($p = 0,09$). Кроме того, уровень IL-4 был ниже во всех группах больных по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,001$) (табл. 3–5). Тенденция к более высокому уровню IL-4 и IL-15 в группе здоровых доноров ($p < 0,05$) могла быть связана с наличием каких-либо скрытых сопутствующих заболеваний в группе контроля, что может явиться ограничением проводимого исследования (табл. 4, 5).

Таблица 4. Количественные показатели *Me [Q1; Q3]* хемокинового и цитокинового профилей, а также гранулизина в сыворотке у больных буллезным пемфигиоидом и здоровых доноров

Table 4. Quantitative *Me [Q1; Q3]* values of chemokine and cytokine profiles, as well as granulysin in serum from bullous pemphigoid patients and healthy donors

Показатель	БП (n = 11)	Контрольная группа (n = 43)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости <i>p</i>	Размер эффекта (95 % ДИ)
IL-4 (пг/мл)	8,0 [5,5; 10,5]	15,0 [11,5; 20,0]	-7,0 [11,0; -4,0]	<0,001	-
IL-10 (пг/мл)	60,0 [48,5; 72,5]	2,9 [1,95; 3,7]	57,9 [47,5; 68,3]	<0,001	*
IL-15 (пг/мл)	7,0 [5,0; 12,0]	13,0 [10,0; 19,5]	-6,0 [-9,0; -3,0]	<0,01	-
TNF-α (пг/мл)	28,0 [18,0; 37,0]	7,0 [4,4; 9,15]	20,2 [10,6; 29,6]	<0,001	-
CCL11 (пг/мл)	77,0 [73,5; 84,5]	50,3 [41,3; 59,3]	26,3 [17,4; 35,4]	<0,001	1,95 [1,18; 2,73]
CXCL8 (пг/мл)	58,0 [57,0; 66,5]	28,0 [23,0; 38,0]	30,8 [23,8; 37,9]	<0,001	2,92 [2,04; 3,80]
Гранулизин (нг/мл)	5393 [4659; 5995]	1088 [933; 1343]	4264 [3670; 4858]	<0,001	*

Примечания: таблица составлена авторами; * при большом различии показателей групп и/или низкого SD контроля размер эффекта не рассчитывается, так как получаемые значения кратно превосходят интерпретируемые пороги. Сокращения: БП — буллезный пемфигиоид; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–C; CXCL (C–X–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–X–C; ДИ — доверительный интервал.

Notes: the table was compiled by the authors; * no effect size is calculated for large group differences and/or low SD of controls because the resulting values are multiples of the interpretable thresholds. Abbreviations: БП — bullous pemphigoid; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C–C motif; CXCL — chemokine ligand with C–X–C motif; ДИ — confidence interval.

Таблица 5. Количественные показатели *Me [Q1; Q3]* хемокинового и цитокинового профилей, а также гранулизина в сыворотке у больных с синдромом Стивенса — Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом и здоровых доноров

Table 5. Quantitative *Me [Q1; Q3]* values of chemokine and cytokine profiles, as well as granulysin in serum from patients with Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and healthy donors

Показатель	ССД/ТЭН (n = 13)	Контрольная группа (n = 43)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости <i>p</i>	Размер эффекта (95 % ДИ)
IL-4 (пг/мл)	9,0 [6,0; 11,0]	15,0 [11,5; 20,0]	-7,0 [-10,0; -4,0]	<0,001	-
IL-10 (пг/мл)	45,0 [24,0; 74,0]	2,9 [1,95; 3,7]	44,5 [26,2; 62,8]	<0,001	*
IL-15 (пг/мл)	9,0 [6,0; 13,0]	13,0 [10,0; 19,5]	-4,0 [-8,0; -1,0]	<0,01	-
TNF-α (пг/мл)	24,0 [17,0; 39,0]	7,0 [4,4; 9,2]	17,9 [11,0; 33,6]	<0,001	-
CCL11 (пг/мл)	79,0 [64,0; 103,0]	50,3 [41,3; 59,3]	29,9 [12,2; 47,6]	<0,01	2,20 [1,07; 3,69]
CXCL8 (пг/мл)	52,0 [45,0; 57,0]	28,0 [23,0; 38,0]	20,7 [14,3; 27,1]	<0,001	2,03 [1,29; 2,77]
Гранулизин (нг/мл)	8765 [7896; 11237]	1088 [933; 1343]	8570 [7476; 9663]	<0,001	*

Примечания: таблица составлена авторами; * при большом различии показателей групп и/или низкого SD контроля размер эффекта не рассчитывается, так как получаемые значения кратно превосходят интерпретируемые пороги. Сокращения: ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–C; CXCL (C–X–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–X–C; ДИ — доверительный интервал.

Notes: the table was compiled by the authors; * no effect size is calculated for large group differences and/or low SD of controls because the resulting values are multiples of the interpretable thresholds. Abbreviations: ССД — Stevens — Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C–C motif; CXCL — chemokine ligand with C–X–C motif; ДИ — confidence interval.

При сравнении уровней биомаркеров в сыворотке между группами АП, БП, ССД/ТЭН с использованием критерия Краскела — Уоллиса значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$), за исключением гранулизина, который был статистически значимо выше у больных ССД/ТЭН по сравнению с АП и БП ($p < 0,001$) (табл. 3–5).

В ходе статистического сравнения уровней хемокинов (CCL1, CXCL8) и цитокинов (IL-4, IL-10, TNF- α , IL-15) в сыворотке между группами больных АП, БП, ССД/ТЭН с использованием критерия Краскела — Уоллиса не было выявлено статистически значимых различий. Однако была обнаружена пограничная статистическая тенденция

к межгрупповым различиям ($p = 0,09$) по уровню IL-15 в сыворотке, не достигшая уровня значимости в пост-хок анализе.

Для гранулизина тест Краскела — Уоллиса показал статистически значимые различия между группами. Так, был проведен пост-хок тест Данна для попарных сравнений с поправкой Холма, который подтвердил статистически значимые различия в уровне гранулизина в сыворотке между ССД/ТЭН и АП, а также между ССД/ТЭН и БП ($p < 0,001$), тогда как различия между АП и БП не достигли значимых различий ($p = 0,39$) (табл. 6).

В пузырной жидкости значимые различия выявлены только для гранулизина у больных ССД/ТЭН, где его

Таблица 6. Результаты пост-хок теста Данна с поправкой Холма для попарного сравнения уровней гранулизина в сыворотке у больных буллезными дерматозами

Table 6. Results of the Dunn's post-hoc test with the Holm correction for pairwise comparison of serum granulysin levels in patients with bullous dermatoses

Группы	Разность медиан (95 % ДИ)	Уровень значимости p
АП ($n = 43$) против БП ($n = 11$)	182 [-280; 908]	0,390
АП ($n = 43$) против ССД/ТЭН ($n = 13$)	-3190 [-5349; -2556]	<0,001
БП ($n = 11$) против ССД/ТЭН ($n = 13$)	-3372 [-5844; -2979]	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; БП — буллезный пемфигOID; ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз; ДИ — доверительный интервал.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; БП — bullous pemphigoid; ССД — Stevens — Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis; ДИ — confidence interval.

Таблица 7. Количественные показатели $Me [Q1; Q3]$ уровня цитокинов, хемокинов и гранулизина у больных буллезными дерматозами в пузырной жидкости с попарными сравнениями

Table 7. Quantitative $Me [Q1; Q3]$ values of chemokine and cytokine profiles, as well as granulysin in patients with bullous dermatoses in blister fluid with pairwise comparisons

Показатель	АП ($n = 43$)	БП ($n = 11$)	ССД/ТЭН ($n = 13$)	Уровень значимости p
IL-4 (пг/мл)	15,0 [13,0; 20,0]	21,0 [10,0; 31,0]	12,0 [7,0; 18,0]	0,145 ¹
IL-10 (пг/мл)	106,0 [88,5; 154,5]	122,0 [98,0; 132,5]	106,0 [78,0; 131,0]	0,693 ¹
IL-15 (пг/мл)	22,0 [14,5; 27,5]	22,0 [11,5; 28,5]	18,0 [12,0; 24,0]	0,546 ¹
TNF- α (пг/мл)	58,0 [46,5; 74,5]	54,0 [51,5; 61,5]	63,0 [44,0; 78,0]	0,975 ¹
CCL11 (пг/мл)	173,0 [147,5; 187,5]	172,0 [147,0; 179,0]	167,0 [144,0; 210,0]	0,792 ¹
CXCL8 (пг/мл)	150,0 [132,0; 162,5]	166,0 [150,5; 181,5]	150,0 [142,0; 167,0]	0,135 ¹
Гранулизин (нг/мл)	10842 [9415; 13209]	10335 [9617; 10748]	12105 [10987; 20765]	0,050 ²

Примечание: таблица составлена авторами; ¹ p (Краскела — Уоллиса) отражает общую значимость различий между группами; ² p при попарном сравнении групп с использованием пост-хок теста Данна с поправкой Холма: $p_{АП-БП} = 0,366$; $p_{АП-ССД/ТЭН} = 0,063$; $p_{БП-ССД/ТЭН} = 0,049$. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; БП — буллезный пемфигOID; ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-C; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C; ДИ — доверительный интервал.

Note: the table was compiled by the authors; ¹ p (Kruskal — Wallis) reflects the overall significance of differences between groups; ² p when groups were compared in pairs using the Dunn's post-hoc test with the Holm correction: $p_{АП-БП} = 0,366$; $p_{АП-ССД/ТЭН} = 0,063$; $p_{БП-ССД/ТЭН} = 0,049$. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; БП — bullous pemphigoid; ССД — Stevens — Johnson syndrome; ТЭН — toxic epidermal necrolysis; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C-C motif; CXCL — chemokine ligand with C-X-C motif; ДИ — confidence interval.

Таблица 8. Количественные показатели $Me [Q1; Q3]$ и $Mean \pm SD$ уровня цитокинов, хемокинов и гранулизины в сыворотке у больных акантолитической пузырчаткой в зависимости от наличия/отсутствия стероидной резистентности
 Table 8. Quantitative $Me [Q1; Q3]$ and $Mean \pm SD$ values of serum levels of cytokines, chemokines, and granulysin in pemphigus vulgaris patients depending on the presence/absence of steroid resistance

Показатель	АП/СР+ (n = 18)	АП/СР- (n = 25)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости p	Размер эффекта (95 % ДИ)
IL-4 (пг/мл)	8,0 [6,0; 9,75]	8,0 [6,0; 10,0]	0,0 [-2,0; 2,0]	0,930	-
IL-10 (пг/мл)	46,5 [43,0; 57,25]	54,0 [46,0; 67,0]	-6,0 [-14,0; 2,0]	0,130	-
IL-15 (пг/мл)	12,0 [8,25; 17,25]	11,0 [7,0; 15,0]	1,0 [-2,0; 5,0]	0,530	-
TNF- α (пг/мл)	25,8 \pm 7,6	24,1 \pm 8,6	1,7 [-3,27; 6,72]	0,490	0,21 [-0,41; 0,83]
CCL11 (пг/мл)	76 [65,5; 83,0]	48 [39,0; 52,0]	28,0 [20,9; 35,1]	<0,001	0,59 [0,35; 0,76]
CXCL8 (пг/мл)	51,0 [44,25; 57,25]	57,0 [50,0; 61,0]	-6,0 [-11,0; 1,0]	0,110	-
Гранулизин (нг/мл)	5698 \pm 1192	5783 \pm 1050	-85 [-779; 608]	0,810	-0,08 [-0,69; 0,54]

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; СР — стероидная резистентность; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-C; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C; ДИ — доверительный интервал.

Note: the table was compiled by the author. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; СР — steroid resistance; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C-C motif; CXCL — chemokine ligand with C-X-C motif; ДИ — confidence interval

Таблица 9. Количественные показатели $Me [Q1; Q3]$ и $Mean \pm SD$ уровня цитокинов, хемокинов и гранулизины в пузырной жидкости у больных акантолитической пузырчаткой в зависимости от наличия/отсутствия стероидной резистентности
 Table 9. Quantitative $Me [Q1; Q3]$ and $Mean \pm SD$ values of cytokine, chemokine, and granulysin levels in blister fluid of pemphigus vulgaris patients depending on the presence/absence of steroid resistance

Показатель	АП/СР+ (n = 18)	АП/СР- (n = 25)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости p	Размер эффекта (95 % ДИ)
IL-4 (пг/мл)	16,5 [15,0; 20,75]	14,0 [12,0; 19,0]	3,0 [0,0; 6,0]	0,070	-
IL-10 (пг/мл)	100,0 [91,5; 151,5]	108,0 [87,0; 156,0]	0,5 [-19,5; 21,0]	0,999	-
IL-15 (пг/мл)	21,5 [14,25; 26,0]	22,0 [16,0; 28,0]	0,0 [-7,0; 7,0]	0,971	-
TNF- α (пг/мл)	55,5 [43,5; 65,75]	67,0 [50,0; 79,0]	-8,0 [-20,0; 4,0]	0,181	-
CCL11 (пг/мл)	162,4 \pm 35,7	177,6 \pm 28,0	-15,2 [35,0; 4,6]	0,130	-0,47 [-1,10; 0,15]
CXCL8 (пг/мл)	141,0 \pm 25,8	157,8 \pm 22,4	-16,8 [-31,8; -1,96]	< 0,05	-0,70 [-1,33; -0,06]
Гранулизин (нг/мл)	11164 \pm 3663	11216 \pm 3388	-53 [-2228; 2123]	0,960	-0,02 [-0,63; 0,60]

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: АП — акантолитическая пузырчатка; СР — стероидная резистентность; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-C; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C; ДИ — доверительный интервал.

Note: the table was compiled by the author. Abbreviations: АП — pemphigus vulgaris; СР — steroid resistance; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C-C motif; CXCL — chemokine ligand with C-X-C motif; ДИ — confidence interval.

уровень был выше по сравнению с БП и АП ($p < 0,05$), что подтверждает его патогенетическую роль в развитии данного заболевания. Абсолютная разница составила $-2132,0$ пг/мл [95% ДИ: $-9671,0...-627,0$], что обосновывает включение гранулизына в алгоритмы диагностики ССД/ТЭН (табл. 7). При оценке остальных биомаркеров (TNF- α , IL-15, IL-4, IL-10, CCL11, CXCL8) не было обнаружено статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) (табл. 7).

При анализе хемокинового профиля сыворотки стероид-резистентных больных АП уровень CCL11 был статистически значимо выше по сравнению со стероид-чувствительными пациентами ($p < 0,001$) (табл. 8). Однако в пузырной жидкости отмечался статистически значимо высокий уровень хемокина CXCL8 у стероид-чувствительных больных по сравнению со стероид-резистентными

ми ($p < 0,05$) (табл. 9). По другим показателям значимых различий обнаружено не было.

Среди больных АП легкой степени преобладали стероид-чувствительные пациенты (83,4%), тогда как стероид-резистентные составили 16,6%. В группе средней степени количество адекватно отвечавших на терапию СГК пациентов (56%) было несколько выше по сравнению со стероид-резистентными (44%), тогда как среди больных с тяжелой формой заболевания с долей 83,3% (5 из 6) преобладали больные с плохим ответом на проводимое лечение (табл. 10).

Следует отметить, что закономерность по наличию СР наблюдалась только у больных АП. Полученные данные могут быть связаны с некоторыми ограничениями исследования. Так, в связи с небольшой выборкой стероид-резистентных больных БП и ТЭН и ввиду редкости

Таблица 10. Распределение больных с диагнозом «акантолитическая пузырчатка» в зависимости от наличия стероидной резистентности и степени тяжести

Table 10. Distribution of patients diagnosed with *pemphigus vulgaris* according to the presence of steroid resistance and severity level

Степень тяжести	Стероид-резистентные абс./%	Стероид-чувствительные абс./%	Общее количество больных (n)
Легкая	2 (16,6%)	10 (83,4%)	12
Средняя	11 (44%)	14 (56%)	25
Тяжелая	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the author.

Таблица 11. Количественные показатели $Me [Q1; Q3]$ уровня цитокинов, хемокинов и уровня гранулизына в сыворотке у больных буллезным пемфигиоидом в зависимости от наличия/отсутствия стероидной резистентности

Table 11. Quantitative $Me [Q1; Q3]$ values of cytokine, chemokine, and granulysin levels in serum from patients with bullous pemphigoid depending on the presence/absence of steroid resistance

Показатель	БП/СР+ (n = 3)	БП/СР- (n = 8)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости p
IL-4 (пг/мл)	8 [8; 12]	7,5 [5; 10,25]	3,0 [-2,00; 9,00]	0,473
IL-10 (пг/мл)	70 [69; 78,5]	50,5 [46,25; 63,75]	20,5 [1,5; 37,0]	0,133
IL-15 (пг/мл)	5 [4,5; 7,5]	9,5 [6,5; 12,25]	-2,5 [-8,0; 2,50]	0,304
TNF- α (пг/мл)	38 [37; 39]	22 [15,25; 28,5]	16,0 [8,0; 24,5]	0,049
CCL11 (пг/мл)	77 [74,5; 86]	78,50 [70,00; 83,25]	3,5 [-10,0; 20,0]	0,838
CXCL8 (пг/мл)	73 [66; 77]	57,5 [56,25; 58,5]	15,0 [1,0; 24,0]	0,081
Гранулизин (нг/мл)	6424 [5488; 6704,5]	5153,5 [4707,5; 5636,0]	934,5 [-698,0; 2071,0]	0,279

Примечания: таблица составлена авторами; p -value — рассчитано по критерию Манна — Уитни. Сокращения: БП — буллезный пемфигиоид; СР — стероидная резистентность; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-C; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C; ДИ — доверительный интервал.

Notes: the table was compiled by the author; p -value is calculated by Mann — Whitney criterion. Abbreviations: БП — bullous pemphigoid; СР — steroid resistance; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C-C motif; CXCL — chemokine ligand with C-X-C motif; ДИ — confidence interval.

данных дерматозов статистический анализ в группе БП был ограничен и невозможен в группе ТЭН. СР наблюдалась у трех больных БП, восемь пациентов адекватно отвечали на терапию высокими дозами СГК. Нельзя не отметить, что в группе ССД/ТЭН неадекватный ответ на терапию наблюдался только у одного больного ТЭН. Остальные 12 пациентов хорошо отвечали на системную гормональную терапию. Однако при анализе показателей цитокинового, хемокинового профилей и уровня гранулизины у больных БП с помощью критерия Манна — Уитни для малых выборок надежность статистически значимых различий оценивалась с помощью доверительных интервалов, мер центральной тенденции и описательной статистики.

У рефрактерных к терапии СГК больных БП отмечалась тенденция к более высокому уровню TNF- α в сыворотке по сравнению со стероид-чувствительными пациентами ($p = 0,049$). По остальным цитокинам (IL-15, IL-4, IL-10) подобной тенденции между стероид-резистентными и стероид-чувствительными больными не выявлено. Аналогичная картина наблюдалась в сыворотке больных БП и при оценке хемокинового профиля. Уровни CCL11 у пациентов с хорошим и плохим ответом на терапию были сопоставимы. Однако уровень CXCL8 демонстрировал тенденцию к более высокой концентрации у стероид-резистентных пациентов по сравнению со стероид-чувствительными. Тем не менее малый объем выборки больных исключал получение статистически значимых результатов (табл. 11).

В пузырьной жидкости у больных БП с наличием СР наблюдалась тенденция к более высокой концентрации IL-15, гранулизины, CXCL8 и IL-4 по сравнению с пациентами, адекватно отвечавшими на терапию СГК, причем для некоторых из этих биомаркеров была достигнута статистическая значимость ($p = 0,0317$; $p = 0,0485$; $p = 0,0121$; $p = 0,0241$ соответственно) (табл. 12). Напротив, при оценке уровней TNF- α , IL-10 и CCL11 у стероид-резистентных и стероид-чувствительных больных значимых различий не выявлено (табл. 12).

У стероид-чувствительных пациентов с АП и БП выявлены характерные особенности цитокинового и хемокинового профилей, отражающие иммунный ответ. В группе АП среди пациентов с легкой степенью заболевания преобладали стероид-чувствительные больные — 83,4% (10 из 12 больных), со средней — 56% (14 из 25 пациентов), с тяжелой — 16,7% (1 из 6) (табл. 10). В сыворотке АП уровни TNF- α ($24,1 \pm 8,6$ пг/мл), CCL11, гранулизины, IL-15, IL-4, IL-10 и CXCL8 ($57,0$ пг/мл) не различались между стероид-чувствительными и резистентными пациентами ($p > 0,05$, табл. 8). В пузырьной жидкости стероид-чувствительных больных АП уровень CXCL8 был значительно выше ($157,8 \pm 22,4$ пг/мл против $141,0 \pm 25,8$ пг/мл, $p < 0,05$, табл. 9) по сравнению со стероид-резистентными. В группе пациентов с БП преобладали пациенты, адекватно отвечавшие на терапию СГК (8 из 11), демонстрируя сниженный уровень TNF- α в сыворотке (22 пг/мл против 38 пг/мл, $p = 0,0485$) и меньшие концентрации IL-15, гранулизины, CXCL8 и IL-4 в пузырьной жидкости ($p < 0,05$,

Таблица 12. Количественные показатели $Me [Q1; Q3]$ уровня цитокинов, хемокинов и уровня гранулизины в пузырьной жидкости у больных буллезным пемфигоидом в зависимости от наличия/отсутствия стероидной резистентности
Table 12. Quantitative $Me [Q1; Q3]$ values of cytokine, chemokine, and granulysin levels in blister fluid of bullous pemphigoid patients depending on the presence/absence of steroid resistance

Показатель	БП/СР+ ($n = 3$)	БП/СР- ($n = 8$)	Разность (95 % ДИ)	Уровень значимости p
IL-4 (пг/мл)	35 [33; 36]	13,00 [9,75; 23,25]	21,0 [7,0; 27,0]	0,024
IL-10 (пг/мл)	130,0 [129,5; 134,5]	108,00 [90,75; 125,25]	26,0 [2,0; 51,0]	0,133
IL-15 (пг/мл)	32,0 [29,5; 33,5]	13,5 [10,0; 22,75]	18,0 [5,0; 23,5]	0,032
TNF- α (пг/мл)	58 [55; 69,5]	53,5 [50,5; 57,5]	4,5 [-4,5; 28,0]	0,497
CCL11 (пг/мл)	183 [168; 184]	164,00 [139,25; 175,75]	11,5 [-12,5; 44,0]	0,194
CXCL8 (пг/мл)	186,0 [185,5; 187,5]	154,5 [148,75; 166,5]	32,5 [18,5; 40,5]	0,012
Гранулизин (нг/мл)	13 450 [11 905; 14 231,5]	9899,5 [9533,75; 10 351,5]	3550,5 [347,5; 5187,0]	0,049

Примечания: таблица составлена авторами; p — рассчитано по критерию Манна — Уитни. Сокращения: БП — буллезный пемфигоид; СР — стероидная резистентность; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; CCL (C–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–C; CXCL (C–X–C motif chemokine ligand) — хемокиновый лиганд с мотивом C–X–C; ДИ — доверительный интервал.

Notes: the table was compiled by the author; p is calculated by Mann — Whitney criterion. Abbreviations: БП — bullous pemphigoid; СР — steroid resistance; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CCL — chemokine ligand with C–C motif; CXCL — chemokine ligand with C–X–C motif; ДИ — confidence interval.

табл. 11, 12). Полученные нами данные подчеркивают различия в воспалительных маркерах, связанных с чувствительностью к глюкокортикоидам.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения исследования не запланированы и не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Из проводимого исследования следует сделать вывод, что уровень большинства цитокинов (TNF- α , IL-10) и хемокинов (CCL11, CXCL8), а также гранулизына у БД был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,001$). Уровень хемокинов TNF- α , IL-15, IL-4, IL-10, а также хемокинов CCL11, CXCL8 и гранулизына отличался от такового в пузырной жидкости у стероид-резистентных и стероид-чувствительных больных БД. Так, у больных АП, которые адекватно отвечали на терапию СГК в пузырной жидкости, наблюдался статистически значимо высокий уровень хемокина CXCL8, ($p = 0,0391$), тогда как в сыворотке у этих больных, наоборот, на достоверно высоком уровне по сравнению с остальными цитокинами и хемокинами находился CCL11 ($p < 0,001$). При БП пузырная жидкость показала наиболее высокий уровень IL-15, IL-4, гранулизына а также CXCL8 у стероид-резистентных пациентов ($p < 0,0485$). Это косвенно подтверждает роль Th2- и NK-клеток в развитии СР. У больных ССД/ТЭН статистически значимых результатов выявлено не было. Это связано с тем, что такие пациенты обычно адекватно отвечают на терапию СГК и высокая смертность у этих больных все-таки связана с тяжестью течения ССД/ТЭН.

Ограничения исследования

В связи с редкостью представляемых дерматозов в исследование удалось рекрутировать относительно небольшое количество больных, что могло послужить причиной возникновения систематической ошибки отбора (selection bias). Таким образом, в перспективе для устранения потенциальных ошибок необходимо проведение мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных нами результатов. Малый размер выборки для ССД/ТЭН ($n = 13$), обусловленной крайней редкостью данного заболевания согласно эпидемиологическим данным, мог снизить мощность анализа, что представляет собой потенциальное ограничение исследования.

Интерпретация результатов исследования

Стероидная резистентность при БД, в особенности при пузырчатке, представляет большую проблему, поскольку это может приводить развитию серьезных осложнений, вызванных как самим заболеванием, так и высокими дозами СГК.

Хемокины представляют собой небольшие белки, которые играют ключевую роль в регуляции миграции и активации иммунных клеток. Они могут способствовать воспалению и аутоиммунным процессам, включая БД. Хемокины могут привлекать макрофаги и Т-лимфоци-

ты в очаг воспаления, тем самым усиливая аутоиммунный процесс [16]. Помимо всего прочего СГК могут оказывать влияние на изменение экспрессии рецепторов к хемокинам на поверхности клеток, что может приводить к развитию СР [17]. Некоторые хемокины могут активировать сигнальные пути, которые противодействуют основным механизмам СГК, а также могут изменять микроокружение тканей, приводя к снижению противовоспалительного эффекта стероидов [14]. Например, хемокин CXCL8, известный как интерлейкин-8 (IL-8), играет важную роль в воспалительных процессах и привлечении нейтрофилов к месту воспаления. Он способствует миграции нейтрофилов и других иммунных клеток к очагу воспаления. В исследованиях было показано, что при АП это может усиливать местный воспалительный ответ и приводить к повреждению тканей [16]. Кроме того, отмечено, что CXCL8 способствовал активации Th17-иммунного ответа, который отвечает за формирование акантолиза и клеточную адгезию при АП. Было также продемонстрировано, что достоверно высокий уровень CXCL8 в сыворотке коррелировал с более тяжелым течением множества дерматологических заболеваний [18–20].

Согласно данным литературы, хемокин CCL11 может усиливать иммунный ответ при БД. По данным исследования высокий уровень CCL11 достоверно чаще встречался в сыворотке у больных БП с распространенными высыпаниями. CCL11 также участвует в рекрутинге эозинофилов в место воспаления посредством связывания с рецептором CCR3 (C–C chemokine receptor), экспрессируемом на их поверхности [21].

В данной работе при оценке хемокинового профиля у стероид-чувствительных больных АП статистически значимо высокий уровень хемокина CXCL8 наблюдался в пузырной жидкости по сравнению со стероид-резистентными. Такая разница по уровню хемокинов в сыворотке и пузырной жидкости может указывать на то, что в blisterной жидкости они вырабатываются клетками локально непосредственно в месте формирования пузыря и не связаны с системным кровотоком [22, 23]. Кроме того, снижение уровня ключевого хемоаттрактанта нейтрофилов может указывать на нарушение рекрутинга иммунных клеток в очаг поражения, что делает CXCL8 потенциальным биомаркером рефрактерного течения заболевания. В сыворотке цитокины и хемокины также могут связываться с рецепторами клеток, что проявляется их более низким уровнем в ней по сравнению с пузырной жидкостью. Кроме того, это связано с активацией местного иммунного ответа, приводя к увеличению уровня определенных цитокинов в пузырной жидкости, тогда как в сыворотке он может оставаться нормальным или изменяться незначительно. Таким образом, различия в концентрациях цитокинов и хемокинов в сыворотке и пузырной жидкости отражают сложные взаимодействия между местными и системными иммунными ответами, что требует дальнейшего исследования [7].

Известно, что и определенные цитокины могут влиять на формирование аутоантител при БД. Их можно

классифицировать на цитокины Th1 (T helper cells) типа (IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ (IFN- γ)), Th2 типа (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), Th17 типа (IL-17, IL-22, IL-23), Treg (regulatory T cells) типа (IL-10, трансформирующий фактор роста — TGF- β (transforming growth factor)) и провоспалительные цитокины (IL-1, IL-8, TNF- α) [20]. Предыдущие исследования указывали на высокий уровень IL-4, IL-6 и IL-10 в сыворотке, что подтверждает роль пути Th2 в патогенезе АП [24]. R.S. Chriguer et al. (2012) при исследовании цитокинового профиля больных АП обнаружили более высокий уровень IL-6 и TNF- α , секретируемых мононуклеарными клетками крови, у больных АП по сравнению с группой контроля даже после стимуляции клеток конкавалином-А и дексаметазоном ($p < 0,001$), что косвенно может свидетельствовать о их роли в развитии СР [25].

Повышенный уровень IL-10 у больных БП (60,0 пг/мл) по сравнению с АП (50,0 пг/мл, $p = 0,225$) отражает компенсаторную иммуносупрессию и может служить предиктором хорошего ответа на глюкокортикоиды.

Что касается тяжелых буллезных аллергических реакций, в частности ССД/ТЭН, то в исследовании O. Correia et al. (2002) уровень IL-6, IL-10 ($p < 0,018$) и TNF- α ($p = 0,028$) в пузырной жидкости больных ТЭН был статистически значимо выше по сравнению с сывороткой [26].

Следует отметить, что в проводимом исследовании наблюдались ограничения в виде малой выборки больных БП. Тем не менее наблюдались некие тенденции в различии по хемокиновому профилю. У пациентов с БП, не поддающихся лечению СГК, наблюдался повышенный уровень TNF- α в сыворотке по сравнению с теми, кто адекватно отвечал на терапию стероидами. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые выявили более тяжелое течение АП и БП у больных с достоверно высоким уровнем TNF- α как в сыворотке крови, так и в пузырной жидкости [20]. Однако в пузырной жидкости цитокиновый и хемокиновый состав в зависимости от наличия или отсутствия СР у больных БП также отличался от такого в сыворотке. Так, у стероид-резистентных больных БП в пузырной жидкости отмечалась склонность к более высокому уровню IL-15, гранулизины, CXCL8 и IL-4. Полученные данные косвенно подтверждают роль влияния Th2-клеток на развитие СР. Однако для подтверждения тенденций необходимо проведение исследования на более крупной и релевантной выборке пациентов.

Как известно, IL-4 стимулирует В-клетки к продукции IgE и других классов антител, которые затем атакуют структурные белки кожи, а также способствует миграции и активации эозинофилов и других воспалительных клеток. Кроме того, IL-4 также принимает участие в дифференцировке Т-клеток в Th2-клетки, которые играют важную роль в формировании аллергических реакций и воспалительных процессов. Это говорит о том, что данный механизм усиливает воспалительные реакции, приводя к рефрактерному течению заболевания и посредством влияния на уровень гранулизины (ГР) [27]. Например, E. Goleva et al. (2008) продемонстрировали, что комбинация IL-2/IL-4 ингибировала ядерную транслокацию α -изоформы ГР в Т-клетках человека, и этот эффект устранялся с помощью IFN- γ посредством ингибирования активации p38 MAPK (mitogen-activated protein kinases) [27].

IL-15 также, согласно исследованиям, менял экспрессию ГР на лимфоцитах. Авторами было продемонстрировано, что СГК в сочетании с IL-15 в культурах клеток CD56⁺, полученных из периферической крови, индуцировали повышенную экспансию клеток CD56⁺CD3⁻, проявляя высокую цитолитическую активность и высокую продукцию IFN- γ , приводя к активации экспрессии рецепторов, включая NKp30 (natural killer), NKp44, NKp46, 2B4, NKG2D (natural killer group) и DNAM-1 (DNAX Accessory Molecule). Более того, СГК защищали НК-клетки от гибели, вызванной IL-15 [28, 29].

Гранулизин, представляющий собой антимикробный пептид, играет одну из ключевых ролей в патогенезе ТЭН. Он вырабатывается НК-клетками и индуцирует диссеминированную гибель кератиноцитов, приводя к отслойке эпидермиса, что подтверждает его цитотоксическое действие. Кроме того, он может привлекать другие иммунные клетки к месту воспаления, а также обладает антимикробным действием, защищая кожу от вторичных бактериальных инфекций [30]. Это подтверждается исследованием Y. Yang et al. (2017), показавшим вариабельность уровня sTRAIL (soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand), IFN- γ , TNF- α , FasL (Fas ligand) и гранулизины в сыворотке и пузырной жидкости у больных ССД/ТЭН [31, 32].

В ходе проводимого нами анализа уровня гранулизины в пузырной жидкости у пациентов с АП, БП и ССД/ТЭН было обнаружено его статистически значимое повышение у больных с ССД/ТЭН ($p < 0,05$) (табл. 6). Эти результаты позволяют рассматривать гранулизин как потенциальный дифференциально-диагностический биомаркер для различных буллезных дерматозов. Кроме того, гранулизин также можно рассматривать в качестве маркера ранней диагностики ССД/ТЭН [33].

Помимо всего прочего, механизмы СР исследовались и на уровне генных механизмов, в частности ассоциаций с различными полиморфизмами гена NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1), кодирующего экспрессию β -изоформы ГР — доминантного ингибитора классической α -изоформы ГР, которая непосредственно связывается с гормоном. Этот механизм был представлен у больных бронхиальной астмой, ревматоидным артритом, анемией Даймонда Блекфена и красной волчанкой [34, 35]. Так, при оценке полиморфизмов гена NR3C1 S.Y. Fang et al. (2017) показали, что полиморфизмы rs11745958 C/T (OR: 8.95) и rs17209237 A/G (OR: 4.07) ассоциировались с высоким риском развития рефрактерного течения АП, в то время как rs33388 A/T (OR: 0,45) и rs7701443 A/G (OR: 0,51), наоборот, были связаны с хорошим ответом на терапию СГК [6].

Таким образом, пузырная жидкость является источником потенциальных биомаркеров тяжести и рефрактерного течения БД, которая может быть использована комплементарно гистологическому методу исследования

для отражения клинически значимых данных в режиме реального времени, включая прогнозирование СР, тяжести течения и исхода этих тяжелых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании были идентифицированы потенциальные предикторы ответа на терапию СГК в пузырной жидкости у больных пузырчаткой. Кроме того, уровень показателей у всех пациентов был выше в пузырной жидкости по сравнению с сывороткой, что говорит о том, что она позволяет более точно и прицельно оценить

уровень воспаления локально, непосредственно в месте формирования пузыря. Таким образом, можно сделать вывод, что ее анализ в перспективе может быть использован комплементарно гистологическому методу в качестве экспресс-диагностики, дифференциальной диагностики тяжелых БД, мониторинга ответа на терапию в режиме реального времени, а также прогноза тяжести течения данных заболеваний. Кроме того, это поможет своевременно назначать адъювантную терапию рефрактерным к СГК больным с целью минимизации риска развития осложнений и побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beek NV, Zillikens D, Schmidt E. Bullous Autoimmune Dermatoses—Clinical Features, Diagnostic Evaluation, and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(24):413–420. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0136>
2. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczo M, Domerecka W, Krasowska D, Donica H. Assessment of Immune Cell Activation in Pemphigus. *Cells.* 2022;11(12):1912. <https://doi.org/10.3390/cells11121912>
3. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1061. <https://doi.org/10.3390/medicina57101061>
4. Huang X, Ao S, Xu R, Gao X, Qi S, Liang Y, Feng P, Xue R, Ren Y, Han J, Li F, Chu C, Wang F. Sensory neuroimmune signaling in the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(2):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.015>
5. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Сычева Н.Л., Псавок Ф.А. Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев). *Медицинский совет.* 2023;17(6):186–192. <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>
6. Tlish MM, Shavilova ME, Sycheva NL, Psavok FA. Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):186–192 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>
7. Fang SY, Li CL, Liu XS, Chen F, Hua H. Correlation between polymorphisms of the NR3C1 gene and glucocorticoid effectiveness in patients with pemphigus vulgaris. *Sci Rep.* 2017;7(1):11890. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12255-0>
8. Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, Amber KT. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):526–534. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.009>
9. Huang R, Hu L, Jiang F. Study of cytokine-induced immunity in bullous pemphigoid: recent developments. *Ann Med.* 2023;55(2):2280991. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2280991>
10. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, Yang CH, Lu CF, Wu JY, Liao YD, Chen YT. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343–1350. <https://doi.org/10.1038/nm.1884>
11. Saito Y, Abe R. New insights into the diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(4):271–278. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000914>
12. Olsson-Brown A, Yip V, Ogiji ED, Jolly C, Ressel L, Sharma A, Bergfeld W, Liu X, Khirwadkar N, Bellon T, Dickinson A, Ahmed S, Langton A, Watson R, Pirmohamed M, Carr DF. TNF- α -Mediated Keratinocyte Expression and Release of Matrix Metalloproteinase 9: Putative Mechanism of Pathogenesis in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(6):1023–1030.e7
13. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, Roques S, Friedmann PS, Contassot E, French LE. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):489–498. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.330>
14. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryjn JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1043–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.012>
15. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, Patsatsi A, Quereux G, Moltrasio C, Abasq C, Prost-Squarcioni C, Kottler D, Kiritsi D, Litrowski N, Plantin P, Friedrichsen L, Zebrowska A, Duvert-Lehembre S, Hofmann S, Ferranti V, Jouen F, Joly P, Hebert V; EADV Autoimmune Bullous Skin Disease Task Force. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1106–1112. <https://doi.org/10.1111/bjd.19611>
16. Dobry AS, Himed S, Waters M, Kaffenberger BH. Scoring Assessments in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:883121. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.883121>
17. Timoteo RP, da Silva MV, Miguel CB, Silva DA, Catarino JD, Rodrigues Junior V, Sales-Campos H, Freire Oliveira CJ. Th1/Th17-Related Cytokines and Chemokines and Their Implications in the Pathogenesis of Pemphigus Vulgaris. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:7151285. <https://doi.org/10.1155/2017/7151285>
18. Mitsui G, Hirano T, Niwano Y, Mitsui K, Ohara O, Yanagihara S, Kato M. Effect of a topical steroid on gene expressions for chemokines in mice with contact hypersensitivity. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(1):57–69. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2003.10.005>
19. Koduri MA, Prasad D, Upadhyaya S, Jaffet J, Shanthag SS, Basu S, Singh V. Differential expression of tear film cytokines in Stevens-Johnson syndrome patients and comparative review of literature. *Sci Rep.* 2021;11(1):18433. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97575-y>
20. Liu T, Li J, Deng Z, Chen M, Sha K, Xiao W, Xie H, Zhao Z. Increased serum levels of CCL3, CXCL8, CXCL9, and CXCL10 in rosacea patients and their correlation with disease severity. *J Dermatol.* 2022;49(5):525–533. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16329>
21. Morais KL, Miyamoto D, Orfali RL, Maruta CW, Santi CG, Sotto MN, da Silva LFF, Branco ACCC, Sato MN, Aoki V. Increased expression of in situ IL-31RA and circulating CXCL8 and CCL2 in pemphigus herpetiformis suggests participation of the IL-31 family in the pathogenesis of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2890–2897. <https://doi.org/10.1111/jdv.16730>
22. Jordan TJM, Chen J, Li N, Burette S, Wan L, Chen L, Culton DA, Geng S, Googe P, Thomas NE, Diaz LA, Liu Z. The Eotaxin-1/CCR3 Axis and Matrix Metalloproteinase-9 Are Critical in Anti-NC16A IgE-Induced Bullous Pemphigoid. *J Immunol.* 2023;211(8):1216–1223. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300080>
23. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(5):850–855. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23439.x>
24. de Araujo E, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, Bagot M, Bensussan A, Mockenhaupt M, Roujeau JC,

- Tsapis A. Death ligand TRAIL, secreted by CD14⁺ and CD14⁺ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01176.x>
24. Lee SH, Hong WJ, Kim SC. Analysis of Serum Cytokine Profile in Pemphigus. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):438–445. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.4.438>
 25. Chrigrer RS, Roselino AM, de Castro M. Glucocorticoid sensitivity and proinflammatory cytokines pattern in pemphigus. *J Clin Immunol*. 2012;32(4):786–793. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9679-y>
 26. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, Campilho F, Fleming-Torrinha J. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):58–62. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120473>
 27. Goleva E, Li LB, Leung DY. IFN-gamma reverses IL-2- and IL-4-mediated T-cell steroid resistance. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(2):223–230. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0327OC>
 28. Moustaki A, Argyropoulos KV, Baxevanis CN, Papamichail M, Perez SA. Effect of the simultaneous administration of glucocorticoids and IL-15 on human NK cell phenotype, proliferation and function. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(12):1683–1695. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1067-6>
 29. Hejazi M, Zhang C, Bennis SB, Balz V, Reusing SB, Quadflieg M, Hoerster K, Heinrichs S, Hanenberg H, Oberbeck S, Nitsche M, Cramer S, Pfeifer R, Oberoi P, Rühl H, Oldenburg J, Brossart P, Horn PA, Babor F, Wels WS, Fischer JC, Möker N, Uhrberg M. CD33 Delineates Two Functionally Distinct NK Cell Populations Divergent in Cytokine Production and Antibody-Mediated Cellular Cytotoxicity. *Front Immunol*. 2022;12:798087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.798087>
 30. Chen CB, Kuo KL, Wang CW, Lu CW, Chung-Yee Hui R, Lu KL, Chang WC, Chen WT, Yun F, Teng YC, Lee HE, Lin JY, Ho HC, Chi MH, Yu-Wei Lin Y, Chang CJ, Lin Y Jr, Ku CL, Hung SI, Chang YC, Chung WH; Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Detecting Lesional Granulysin Levels for Rapid Diagnosis of Cytotoxic T lymphocyte-Mediated Bullous Skin Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1327–1337.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.048>
 31. Yang Y, Li F, Du J, Shen Y, Lin J, Zhu X, Luo X, Liang J, Xu J. Variable levels of apoptotic signal-associated cytokines in the disease course of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):e61–e67. <https://doi.org/10.1111/ajd.12462>
 32. Wang F, Ye Y, Luo ZY, Gao Q, Luo DQ, Zhang X. Diverse expression of TNF- α and CCL27 in serum and blister of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:12. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0199-6>
 33. Le TVT, Nguyen DQ, Tran ND, Tu Trinh HK. Association of single-nucleotide NR3C1 gene polymorphisms with glucocorticosteroid responsiveness in patients with pemphigus vulgaris. *Dermatol Reports*. 2021;14(2):9190. <https://doi.org/10.4081/dr.2021.9190>
 34. Motavalli R, Majidi T, Pourlak T, Abediazar S, Shoja MM, Zununi Vahed S, Etemadi J. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;213:105952. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105952>
 35. Başar Kılıç Ş, Taheri S, Mehmetbeyoğlu Duman E, Öksüm Solak E, Yılmaz Şükranlı Z, Rassoulzadegan M, Borlu M. Psoriatic skin transcript phenotype: androgen/estrogen and cortisone/cortisol imbalance with increasing DNA damage response. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):933. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09782-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующая кафедрой кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова; директор клиники лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Лепехова Анфиса Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-4365-3090>

Духанин Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического от-

деления № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

<https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

Шимановский Николай Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета; заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной фармакологии научно-исследовательского института трансляционной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

Юдин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; врач-пульмонолог Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Professor (academic title), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Director of the Clinic of Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Anfisa A. Lepekhova✉ — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases of the University Clinical Hospital No. 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4365-3090>

Alexander S. Dukhanin — Dr. Sci. (Med.), Professor (academic title), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Faculty of Biomedical Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Professor of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

Nikolay L. Shimanovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (academic title), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Faculty of Biomedical Sciences; Head of the Research Laboratory of Molecular Pharmacology of the Research Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

Alexander A. Yudin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Immunology, Faculty of Biomedical Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Allergology and Immunology, Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department; pulmonologist, Clinical Hospital No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3419-8521>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-82-95>

УДК: 616.594.15-053.2

Сравнительная оценка цитокинового профиля у пациентов детского возраста с гнездной алопецией с учетом наличия сопутствующих atopических заболеваний: обсервационное когортное поперечное исследование

Н.Н. Потекаев^{1,3}, Г.П. Терещенко^{1,2}✉, О.В. Жукова^{1,2}, А.Г. Гаджигороева^{1,2}, Р.А. Ханферьян²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Ленинский пр-т, д. 17, г. Москва, 119071, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 6117513, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гнездная алопеция — аутоиммунное заболевание волосных фолликулов, часто ассоциирующееся с atopическими заболеваниями. Изучение цитокинового профиля при коморбидности с atopией важно для выделения ключевых иммунных механизмов и специфических иммунофенотипов. Исследование направлено на выявление иммунных различий при гнездной алопеции в зависимости от atopического статуса. **Цель исследования:** оценить содержание основных провоспалительных и регуляторных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гнездной алопецией с учетом наличия atopических заболеваний и тяжести процесса. **Методы.** Обсервационное когортное поперечное исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» с участием 44 пациентов (5–17 лет) с гнездной алопецией, разделенных на 2 группы: группа 1 — пациенты без atopии ($n = 17$), группа 2 — с сопутствующими atopическими болезнями ($n = 27$). Тяжесть гнездной алопеции оценивали по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool). Концентрация цитокинов исследована методом мультиплексного анализа (Luminex 200, набор ProcartaPlex Human Cytokine&Chemokine Panel 1A 34plex). Из 34 целевых показателей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-1 β , интерлейкин-15 исключены из анализа из-за отсутствия детекции у ≥ 20 участников. Остальные 31 показатель сравнивались между самими группами и с сопоставимой группой здорового контроля ($n = 30$). Оценивалась корреляция уровня концентрации цитокинов в сыворотке крови с тяжестью алопеции. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$. Для расчета коэффициента корреляции (r) и его статистической значимости (p) использовался коэффициент Спирмена. Для графического изображения полученных результатов применялась программа SCImagoGraphica (SCImago LAB, Испания). **Результаты.** Различия между группами 1, 2 и контролем выявлены для 18 цитокинов. В группе 2 у пациентов с atopией наблюдались различия с контролем ($p < 0,005$) в распределении всех цитокинов 2-го типа иммунного ответа, цитокинов 1-го типа (интерлейкин-2, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли альфа и бета) и цитокинов Т-хелперов 17 (интерлейкины -21, -22, -23 и -27), кроме интерлейкина-17 А. В группе 1 (без atopии) уровни интерлейкина-4, интерлейкина-9 и Еотаксин не отличались от контролей, но интерлейкин-17 А был повышен ($p = 0,007$). Прямое сравнение распределения цитокинов между группами 1 и 2 не выявило статистически значимых различий ни по одному из показателей. Анализ корреляции между уровнем цитокинов у пациентов с гнездной алопецией и степенью тяжести заболевания был проведен у всех пациентов без разделения их по atopическому статусу в связи с ограниченным размером выборки в подгруппах. Уровни интерлейкинов -1 альфа, -10, -21, -22, -23, -27 и фактора некроза опухоли бета положительно коррелировали с тяжестью алопеции, особенно интерлейкина-23 ($r = 0,372$, $p = 0,008$); отрицательная корреляция с показателями шкалы SALT выявлена для интерлейкина-2 ($r = -0,457$, $p = 0,011$) и интерлейкина-4 ($r = -0,489$, $p = 0,006$). **Заключение.** Результаты подтверждают многокомпонентный и системный характер иммунных нарушений при гнездной алопеции. Цитокины профиля Т-хелперов 2, очевидно, вовлекаются в патофизиологический процесс, при этом наличие коморбидных atopических заболеваний усиливает влияние ответа Т-хелперов 2, потенциально модулируя экспрессию интерлейкина-17А. Тяжелое течение алопеции связано с активацией медиаторов Т-хелперов 17 (кроме интерлейкина-17А) и снижением интерлейкинов -2 и -4. Полученные данные обосновывают целесообразность персонализированной терапии с учетом atopического статуса и цитокинового профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездная алопеция, atopические заболевания, цитокины, шкала SALT, Th1/Th2/Th17-лимфоциты, иммунопатогенез

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Жукова О.В., Гаджигороева А.Г., Ханферьян Р.А. Сравнительная оценка цитокинового профиля у пациентов детского возраста с гнездной алопецией с учетом наличия сопутствующих atopических заболеваний: обсервационное когортное поперечное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):82–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-82-95>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Жукова О.В., Гаджигороева А.Г., Ханферьян Р.А., 2025

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов, доктор медицинских наук Р.А. Ханферьян, является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным комитетом по этике при государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (Ленинский пр-т, д. 17, г. Москва, 119071, Россия), протокол № 58 от 31.03.2022.

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.Н. Потекаев, Г.П. Терещенко, О.В. Жукова, А.Г. Гаджигороева, Р.А. Ханферьян — разработка концепции и дизайна исследования; Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева — сбор данных; Г.П. Терещенко, Р.А. Ханферьян — анализ и интерпретация результатов; Г.П. Терещенко, О.В. Жукова, Р.А. Ханферьян — обзор литературы, проведение статистического анализа; Г.П. Терещенко, О.В. Жукова, А.Г. Гаджигороева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.Н. Потекаев, Р.А. Ханферьян — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией), выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Терещенко Галина Павловна, кандидат медицинских наук, заведующая консультативно-диагностическим центром государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Адрес: Ленинский пр-т, д. 17, г. Москва, 119071, Россия. E-mail: gala_ter@mail.ru

Получена: 21.01.2025 / Получена после доработки: 20.06.2025 / Принята к публикации: 18.07.2025

Comparative evaluation of cytokine profiles in pediatric alopecia areata patients considering concomitant atopic diseases: An observational cohort cross-sectional study

Nikolay N. Potekaev^{1,3}, Galina P. Tereshchenko^{1,2}✉, Olga V. Zhukova^{1,2}, Aida G. Gadzhigoroewa^{1,2}, Roman A. Khanferyan²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department, Leninsky Ave., 17, Moscow, 119071, Russia

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya St., 6, Moscow, 117198, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ostrovitianova St., 1, Moscow, 6117513, Russia

ABSTRACT

Background. Alopecia areata is an autoimmune disease affecting hair follicles that is frequently associated with atopic diseases. Studies on cytokine profiles in the context of atopic comorbidities help to identify the key immune mechanisms and specific immunophenotypes. The present study aims to identify immune differences in alopecia areata depending on the atopic status. **Objective.** To assess the serum levels of the main proinflammatory and regulatory cytokines in patients with alopecia areata, taking the presence of atopic diseases and the severity of the process into account. **Methods.** An observational cohort cross-sectional study was conducted at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow City Health Department. The study included 44 alopecia areata patients aged 5–17 years, who were divided into two groups: 1) patients without atopy ($n = 17$); 2) patients with concomitant atopic diseases ($n = 27$). The severity of alopecia areata was graded using the Severity of Alopecia Tool (SALT). Cytokine concentration was studied via a multiplex assay (Luminex 200, ProcartaPlex Human Cytokine&Chemokine Panel 1A, 34plex). Of the 34 target parameters, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-1 β , and interleukin-15 were excluded from analysis due to the lack of detection in ≥ 20 participants. The remaining 31 parameters were compared between the groups and with the comparable healthy control group ($n = 30$). The correlation between the serum cytokine levels and alopecia severity was analyzed. The obtained data were statistically processed using Statistica 10.0 (StatSoft, USA) and Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA). The statistical significance level is $\alpha = 0.05$. In order to estimate the correlation coefficient (r) and its statistical significance (p), Spearman's coefficient was used. SCImagoGraphica software (SCImago LAB, Spain) was used for the graphic representation of the obtained results. **Results.** Differences between Groups 1–2 and the control group were found for 18 cytokines. Group 2 patients (with atopy) exhibited differences from the control group ($p < 0.005$) in the distribution of levels of all Type 2 cytokines, Type 1 cytokines (interleukin-2, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha and beta), and T helper 17 cytokines (interleukins 21, 22, 23, and 27), except for interleukin-17A. In Group 1 (without atopy), interleukin-4, interleukin-9, and eotaxin levels did not differ from those in the control group, while the level of interleukin-17A was elevated ($p = 0.007$). A direct comparison of the distribution of cytokine levels showed no statistically significant differences between Groups 1 and 2 in any of the parameters. The correlation between cytokine levels in alopecia areata patients and the disease severity was analyzed in all patients without dividing them according to their atopic status due to the limited sample size in the subgroups. The levels of interleukins 1 alpha, 10, 21, 22, 23, 27 and tumor necrosis factor

beta were positively correlated with alopecia severity, especially interleukin-23 ($r = 0.372$, $p = 0.008$); a negative correlation with SALT scores was observed for interleukin-2 ($r = -0.457$, $p = 0.011$) and interleukin-4 ($r = -0.489$, $p = 0.006$). **Conclusion.** The obtained results confirm the complex and systemic nature of immune abnormalities in alopecia areata. T helper 2 cytokines are clearly involved in the patho-physiologic process, with comorbid atopic diseases enhancing the T helper 2 response, potentially modulating interleukin-17A expression. The severe course of alopecia is associated with the activation of T helper 17 mediators (except for interleukin-17A) and a decrease in the levels of interleukins 2 and 4. The obtained data justify the appropriateness of personalized therapy that takes the atopic status and cytokine profile into account.

KEYWORDS: alopecia areata, atopic disease, cytokines, SALT, Th1/Th2/Th17 lymphocytes, immunopathogenesis

FOR CITATION: Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Zhukova O.V., Gadzhigorieva A.G., Khanferyan R.A. Comparative evaluation of cytokine profiles in pediatric alopecia areata patients considering concomitant atopic diseases: An observational cohort cross-sectional study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025; 32(4):82–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-82-95>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors, Khanferyan R.A., Dr. Sci. (Med.), is an editorial board member of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and is approved by the local ethics committee (Minutes No. 58 as of March 31, 2022) of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department (Leninsky Ave., 17, Moscow, 119071, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.N. Potekaev, G.P. Tereshchenko, O.V. Zhukova, A.G. Gadzhigorieva, R.A. Khanferyan — concept formulation and study design; G.P. Tereshchenko, A.G. Gadzhigorieva — data collection; G.P. Tereshchenko, R.A. Khanferyan — analysis and interpretation of the obtained results; G.P. Tereshchenko, O.V. Zhukova, R.A. Khanferyan — literature review and statistical analysis; G.P. Tereshchenko, O.V. Zhukova, A.G. Gadzhigorieva — drafting of the manuscript and preparation of its final version; N.N. Potekaev, R.A. Khanferyan — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All authors meet the ICMJE criteria for authorship (all authors made substantial contributions to the conception, conduct of the study, and drafting of the article; read and approved the final version of the manuscript prior to publication) and agree to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department; Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. Address: Leninsky Ave., 17, Moscow, 119071, Russia. E-mail: gala_ter@mail.ru

Received: 21.01.2025 / **Received:** 20.06.2025 / **Accepted:** 18.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением волосяных фолликулов, приводящим к стойкому или временному нерубцовому выпадению волос [1]. Основной особенностью молекулярного профиля при ГА считается доминирующее повышение уровня Th1/IFN- γ (Т-хелперы-1/интерферон- γ ; англ. T helper cell1/interferon- γ), что согласуется с данными о ведущей роли этого типа иммунного ответа в инициации срыва иммунологической толерантности и активации аутовоспалительных механизмов повреждения клеток волосяной луковицы [2]. Однако наряду с Th1-цитокинами в очагах выпадения волос и в сыворотке крови выявлена гиперсекреция множества других провоспалительных медиаторов, что указывает на девиацию иммунного ответа по нескольким путям [3–5]. В настоящее время ГА рассматривается как заболевание с аутоиммунным компонентом при участии различных субпопуляций Т-лимфоцитов и связанных с ними цитокинов, однако комплексная иммунная панель при ГА до конца не изучена. При этом пересматривается роль Th1/IFN- γ как главного патогенетического медиатора, так как попытки таргетного блокирования IFN- γ при ГА не продемонстрировали терапевтической эффективности [6]. Многокомпонентный

иммунный профиль подтверждают результаты успешного лечения ГА ингибиторами JAK (ингибиторы янус-киназ; англ. Janus Kinase Inhibitor), которые являются антагонистами передачи сигналов не только IFN- γ , но и ряда других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17 (интерлейкин; англ. interleukin)), уровень которых повышен при ГА [7].

Среди коморбидных патологий при ГА выделяют болезни атопического спектра. Отчетливая взаимосвязь между этими состояниями подтверждается тем, что атопические заболевания являются наиболее частыми сопутствующими расстройствами при ГА, а также результатами молекулярно-генетических исследований [8, 9]. Так, участок гена, кодирующего IL-13, играющий важную эффекторную роль в развитии атопического воспаления, был выделен как один из значимых локусов восприимчивости при ГА в общегеномной ассоциации, а мутации гена белка филаггрина у пациентов с сопутствующими атопическими заболеваниями имели выраженную связь с тяжелым течением ГА [10–12]. Причинно-следственная связь между атопией и ГА недавно была подтверждена результатами менделевской рандомизации с использованием масштабных генетических данных [13]. Согласно клинко-эпидемиологическим исследованиям атопический фон способствует неблагоприятному течению ГА, проявляющемуся в ранней манифестации, частых рецидивах и раз-

витии распространенных форм [14]. В настоящее время активно изучается патогенетическое значение участия Th2-иммунного ответа при ГА. Влияние атопии на иммунологические механизмы ГА подтверждается положительными результатами лечения ГА дупилумабом — антагонистом рецепторов IL-4/IL-13, особенно у пациентов с высоким уровнем общего IgE (иммуноглобулин; англ. immunoglobulin) и/или сопутствующими атопическими заболеваниями [15, 16]. Таким образом, изучение патогенетической гетерогенности ГА с определением ключевых иммунных механизмов и выделением определенных иммунофенотипов может иметь важное значение для разработки таргетных методов терапии с учетом персонализированного подхода и наличия коморбидных состояний. При ГА, как и при других заболеваниях, цитокины являются главными участниками иммунопатологических процессов и рассматриваются в качестве основных мишеней для терапевтического воздействия.

Цель исследования: оценить содержание основных провоспалительных и регуляторных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гнездовой алопецией с учетом наличия атопических заболеваний и тяжести процесса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное поперечное исследование с участием 44 пациентов детского возраста (от 5 до 17 лет) с верифицированным диагнозом ГА, которые получали амбулаторную помощь в специализированном медицинском учреждении дерматологического профиля. Часть пациентов имела сопутствующие аллергические заболевания. Материалом исследования служили клиничко-анамнестические данные пациентов и венозная кровь. Контрольную группу составили 30 условно здоровых доноров (дети от 5 до 17 лет, имеющие постоянную регистрацию на территории г. Москва и Московской области), которые были отобраны среди лиц, проходивших профилактические осмотры (код МКБ-10: Z04.8) (для оформления в спортивные кружки/секции и оздоровительные лагеря) в медицинском учреждении, где проводилось исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с апреля 2022 по сентябрь 2024 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 5 до 17 лет, верифицированные диагнозы «гнездовая алопеция», «аллергический ринит/риноконъюнктивит», «бронхиальная астма», «атопический дерматит»; наличие активных проявлений перечисленных заболеваний на период исследования; отсутствие кожных, соматических и инфекционных заболеваний для опытной

и контрольной групп; подписанное добровольное информированное на согласие на проведение исследования, подписанное либо самим участником (от 15 лет), либо законными представителями.

Критерии не включения

Прием системных глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов за 3 месяца до начала и на период исследования; беременность, период лактации; отказ от подписания информированного согласия.

Критерии исключения

Отказ пациентов или их законных представителей от дальнейшего участия в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Для всех участников исследования, за исключением контрольной группы, — наличие подтвержденных диагнозов: гнездовая алопеция (коды МКБ-10: L63.0; L63.1; L63.2; L63.8), аллергический ринит/риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит (коды МКБ-10: J30.1; J30.2; J30.3; J30.4; J45.0; J45.8; H10.1; L20.8), установленных на основании стандартных диагностических критериев согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям по данным нозологиям¹. При постановке диагноза учитывались клиничко-анамнестические данные пациентов и сведения из медицинской документации; пациенты, имеющие аллергические заболевания, при необходимости были консультированы врачами аллергологами-иммунологами.

Подбор участников в группы

Подбор участников в исследуемые группы осуществлялся среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в лечебное учреждение на основании критериев соответствия. Все участники с диагнозом ГА были распределены на две группы в зависимости от наличия сопутствующих атопических заболеваний. В первую группу вошли пациенты с ГА без атопии ($n = 17$), вторую группу составили пациенты с сопутствующими болезнями атопического спектра ($n = 27$). Контрольную группу (группа 3) составили 30 условно здоровых детей ($n = 30$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основные показатели исследования включали: содержание цитокинов в сыворотке крови выраженные в стандартных единицах измерения п/мл (пикограмм на миллилитр); различия в концентрациях цитокинов между группами пациентов с атопическими заболеваниями, без атопических заболеваний и здоровым контролем; а также коэффициенты корреляции Спирмена между уровнями цитокинов и тяжестью ГА.

Перечень анализируемых цитокинов: Eotaxin (эотаксин); GM-SCF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, англ. Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor); GRO- α (онкорегулируемый ростом альфа, англ. Growth-Regulated Oncogene alpha); IFN- α ; IFN- γ ; IL-1RA; IL-1 γ ; IL-1 β ; IL-2; IL-4;

¹ Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных алопецией гнездовой. 2015

IL-5; IL-6; IL-7; IL-8/CXCL8 (хемокиновый лиганд C–C 8, англ. C–X–C motif chemokine ligand 8); IL-9; IL-10; IL-12p70; IL-13; IL-15; IL-17A/CTLA-8 (антиген 8, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами, англ. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8); IL-18; IL-21; IL-22; IL-23; IL-27; IL-31; IP-10/CXCL10 (индуцируемый гамма-интерфероном белок 10, англ. interferon-inducible protein-10); MCP-1/CCL2 (моноцитарный хемотаксический протеин-1, англ. Monocyte chemoattractant protein-1/хемокин (мотив C–C) лиганд 2; англ. Chemokine (CC-motif) ligand 2); MIP-1 α /CCL3 (макрофагальный воспалительный белок 1 альфа; macrophage inflammatory protein-1 alpha); MIP-1 β /CCL4 (макрофагальный воспалительный белок 1 бета; macrophage inflammatory protein-1 beta); RANTES/CCL5 (Регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками; англ. Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted); SDF-1 alpha (Фактор 1 альфа, производный стромальных клеток; англ. Stromal Cell-Derived Factor 1 alpha); TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа; англ. tumor necrosis factor-alpha); TNF- β .

Дополнительные показатели исследования

Оценка тяжести ГА согласно общепринятой шкале SALT (оценка тяжести алопеции; англ. Severity of Alopecia Tool), учитывающей площадь потери волос на скальпе [17].

Методы измерения целевых показателей

У всех участников проводился забор крови из локтевой вены с последующим центрифугированием в течение 10 минут при частоте 3000 об/мин для отделения сыворотки. Сыворотка замораживалась при температуре –20 °C до непосредственного проведения лабораторного исследования.

Для мультиплексного исследования концентрации цитокинов в сыворотке крови использовали метод мультиплексного анализа по технологии xMAP с детекцией на проточном флуориметре Luminex 200 с применением панели ProcartaPlex Human Cytokine&ChemokinePanel 1A 34plex (Invitrogen, ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с протоколом, указанным в инструкции производителя².

Показатель тяжести ГА SALT (%) рассчитывался по стандартизированному методу с использованием графической репрезентации скальпа и площади его поверхности. Данный метод заключается в измерении процента выпадения волос в каждой из 4 областей кожи головы: правый профиль (составляющий 18% от общей площади кожи головы), левый профиль (18%), макушка (40%) и область затылка (24%). Общее значение SALT составляет сумму процента выпадения волос для каждой области скальпа, умноженного на относительную площадь этой области, и рассчитывается по следующей формуле: $SALT (\%) = (R \times 0,18) + (L \times 0,18) + (V \times 0,40) + (O \times 0,24)$, где: R (%) — процент площади облысения в области правого профиля; L (%) — процент площади облысения в области левого профиля; V (%) — процент

площади облысения в области макушки; O (%) — процент площади облысения в затылочной области [17].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

К искажающим факторам, способным влиять на результаты иммунологического исследования по определению уровня цитокинов в сыворотке крови, можно отнести другие воспалительные процессы, не связанные с изучаемыми заболеваниями, такие как: инфекционные, аутоиммунные и тяжелые соматические заболевания, а также состояния беременности, лактации и применение системной иммунотерапии. Эти условия были исходно отнесены к критериям невключения.

Статистические процедуры

Принцип расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Для количественных переменных рассчитывались среднее значение (*M*) и стандартная ошибка среднего (*m*). При анализе показателей тяжести ГА также применялись такие методы описательной статистики, как медиана (*Me*) и межквартильный размах (*IQR*). При сравнении показателей между группами использовались тесты: хи-квадрат для пола, ANOVA для возраста, критерий Краскела — Уоллиса для показателя тяжести ГА (SALT). Для сравнения распределения цитокинов в выборках применялся *U*-критерий Манна — Уитни с избранным уровнем статистической значимости $\alpha = 0,05$. Для расчета коэффициента корреляции (*r*) и его статистической значимости (*p*) использовался коэффициент Спирмена. Для проверки распределения на нормальность использовались тесты Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для графического изображения полученных результатов применялась программа SCImagoGraphica (SCImago LAB, Испания).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

За период исследования были отобраны 44 пациента детского возраста, имеющие заболевание «гнездная алопеция», которые соответствовали критериям включения и невключения. Исходный показатель тяжести ГА и забор крови для оценки уровня анализируемых цитокинов проводился до начала лечения. Параллельно была набрана контрольная группа, состоящая из условно здоровых детей ($n = 30$). На основании клинико-анамнестических данных все пациенты с ГА были разделены на две группы: в первую группу вошли 17/44 (38,6%) пациентов только с ГА, вторую группу составили 27/44 (61,4%) участников, имеющих ГА и atopические заболевания. Исключения участников из исследования на всех этапах не было. Блок-схема исследования представлена на рисунке 1.

² ProcartaPlex™ Human Cytokine/Chemokine Convenience Panel 1A (34-Plex); user guide//Thermo Fisher Scientific. — URL: https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0019787_ProcartaPlexHumanCytokineChemokineConveniencePanel_1A_34-Plex_UG.pdf (дата обращения: 04.03.2025).

Характеристики выборки (групп) исследования

Средний возраст всех пациентов с ГА в обеих группах составил $10,93 \pm 0,64$ года; пациентов мужского пола было 45,45 % (20/44), женского пола — 54,55 % (24/44).

При анализе основных демографических показателей, таких как пол и возраст, значения в трех группах были сопоставимы для сравнения, различия между группами были статистически не значимы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Проверка распределения данных в группах на нормальность показала отклонение от нормального распределения.

Основные результаты исследования

Из числа 34 цитокинов, представленных в применяемой иммунологической панели, такие цитокины, как GM-SCF, IL-1 beta, IL-15, не удалось определить у более чем 20 участников, распределенных по всем группам, в связи с чем данные цитокины были исключены из дальнейшего сравнительного анализа.

У пациентов с ГА в обеих группах не отмечалось различий от группы контроля в распределении следующих 13 цитокинов: GRO alpha (CXCL1), IFN-alpha, IFN gamma, IL-1RA, IL-1 alpha, IL-6, IL-7, IL-18, IL-27, MIP-1 alpha (CCL3), IP-10 (CXCL10), MIP-1 beta (CCL4), SDF-1 alpha. Различия в группах 1 и 2 с контролем выявлены для 18 цитокинов (табл. 2).

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой 1 (пациенты с ГА, не имеющие atopических заболеваний) и контрольной группой (группа 3) были выявлены в распределении следующих 14 цитокинов: IL-2, IL-5, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A (CTLA-8), IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), TNF-beta (табл. 2).

Между группой 2 (пациенты с ГА и сопутствующими atopическими заболеваниями) и контрольной группой (группа 3) значимые различия наблюдались при распределении 17 анализов: Eotaxin (CCL11), IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), TNF-альфа, TNF-бета (табл. 2).

Прямое сравнение распределения цитокинов между группами 1 и 2 (пациенты с ГА, имеющие и не имеющие atopических заболеваний) не выявило статистически значимых различий ни по одному из анализированных показателей.

На рисунке 2 представлена графическая интерпретация распределения в группах цитокинов, имеющих статистически значимые различия.

Таким образом, у пациентов с ГА в обеих группах отмечено повышение уровня многих цитокинов, продуцируемых различными типами иммунных клеток, включая Th1, Th2 и Th17. Это свидетельствует о выраженных иммунных нарушениях при ГА, затрагивающих провоспалительные и регуляторные пути. При этом наличие сопутствующего atopического фона ассоциировано с более широким спектром иммунной дисрегуляции: количество цитокинов, уровни которых значимо отличались от контроля, было выше в группе пациентов с atopией (группа 1) по сравнению с группой без atopии (группа 1) (17 против 14 соответственно).



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ГА — гнездовая алопеция; SALT — оценка тяжести алопеции.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations). Abbreviations: ГА — alopecia areata; SALT — Severity of Alopecia Tool.

В группе пациентов с atopическим типом ГА зарегистрированы различия с контрольной группой в распределении практически всех Th2-медиаторов: IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-31, а также хемокина Eotaxin/CCL11. В то же время у пациентов с ГА, не имеющих atopического круга, содержание в крови IL-4, IL-9 и Eotaxin/CCL11 не отличались от здоровых контролей ($p > 0,05$). Это указывает на то, что при коморбидности

Таблица 1. Значения демографических параметров (возраст, пол) в исследуемых группах
Table 1. Demographic parameters (age and sex) of the study groups

Показатели	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 27)	Группа 3 (n = 30)	Уровень значимости <i>p</i>
Средний возраст, лет	10,00 ± 1,14	11,52 ± 0,76	11,13 ± 0,68	0,62 (ANOVA)
Пол: мужской (абс., %); женский (абс., %)	8/17 (47,1 %) 9/17 (52,9 %)	12/27 (44,4 %) 15/27 (55,6 %)	13/30 (43,3 %) 17/30 (56,7 %)	0,65 (хи-квадрат)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

Таблица 2. Показатели оценки различий распределений цитокинов в изучаемых группах
Table 2. Measures of differences in the distributions of cytokine levels in the study groups

Цитокины	Значение уровня значимости (<i>p</i> , Манн — Уитни) при оценке различий распределений цитокинов в группах		
	Группы 1 и 2	Группы 1 и 3	Группы 2 и 3
Eotaxin CCL11	0,860	0,126	0,042*
IL-2	0,682	0,001*	0,001*
IL-4	0,794	0,083	0,030*
IL-5	0,469	0,001*	0,001*
IL-8 (CXCL8)	0,597	0,008*	0,001*
IL-9	0,571	0,099	0,030*
IL-10	0,668	0,001*	0,001*
IL-12p70	0,416	0,001*	0,001*
IL-13	0,735	0,001*	0,001*
IL-17A (CTLA-8)	0,427	0,007*	0,300
IL-21	0,543	0,001*	0,001*
IL-22	0,796	0,001*	0,001*
IL-23	0,656	0,001*	0,001*
IL-31	0,330	0,001*	0,001*
MCP-1 (CCL2)	0,860	0,049*	0,038*
RANTES (CCL5)	0,355	0,001*	0,001*
TNF-alpha	0,553	0,119	0,001*
TNF-beta	0,647	0,001*	0,001*

Примечания: таблица составлена авторами; * статистическая значимость различий ($p < 0,05$). Сокращения: CCL — хемокин (мотив C–C) лиганд; IL — интерлейкин; CXCL — хемокиновый лиганд C–C; CTLA — антиген, ассоциированный с цитотоксическими T-лимфоцитами; MCP — моноцитарный хемотаксический протеин; RANTES — регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными T-клетками; TNF — фактор некроза опухоли.

Notes: The table was compiled by the authors; * statistical significance of differences ($p < 0.05$). Abbreviations: CCL — Chemokine (CC-motif) ligand; IL — interleukin; CXCL — C–X–C motif chemokine ligand; CTLA — Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; MCP — Monocyte chemoattractant protein; RANTES — Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted; TNF — Tumor necrosis factor.

ГА и атопии наблюдается отчетливая активация Th2-звена иммунитета.

В первой группе у пациентов с ГА без atopических болезней наблюдалось выраженное повышение уровня всех цитокинов Th17-профиля, включая IL-17A ($p = 0,007$). У пациентов второй группы с атопией значение IL-17A не отличалось от контрольной группы ($p = 0,3$), хотя отмечены значимые различия ($p = 0,001$) в концентрации других Th17-ассоциированных цитокинов, таких как IL-21, IL-22 и IL-23.

В обеих группах отмечались значительные различия с группой контроля ($p < 0,05$) в распределении Th1 цитокинов (IL-2, IL-12, TNF-бета) и хемокинов (IL-8, MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5). Концентрация в крови TNF-α отличалась только у пациентов с атопией ($p = 0,001$).

Отсутствие различий в цитокиновых профилях между группой пациентов с ГА, ассоциированной с atopическими заболеваниями, и группой без atopической коморбидности при сравнении друг с другом свидетельствует об об-

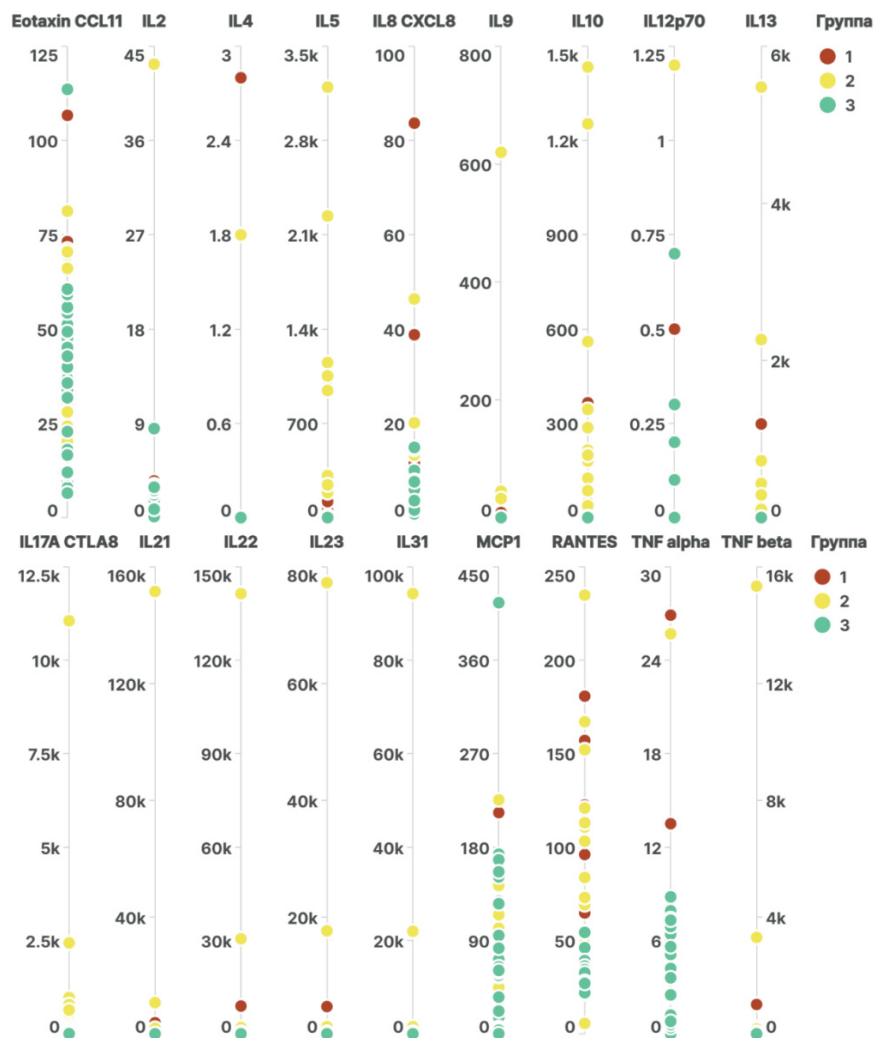


Рис. 2. Распределение цитокинов в изучаемых группах

Примечания: рисунок выполнен авторами; описание: при сравнении распределений с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни было выявлено, что распределения представленных цитокинов в контрольной группе статистически значимо отличались от распределений, наблюдавшихся в группах 1 и 2. Сокращения: CCL — хемокин (мотив C–C) лиганд; IL — интерлейкин; CXCL — хемокиновый лиганд C–C; CTLA — антиген, ассоциированный с цитотоксическими T-лимфоцитами; MCP — моноцитарный хемотаксический протеин; RANTES — регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными T-клетками; TNF — фактор некроза опухоли.

Fig. 2. Distribution of cytokine levels in the study groups

Notes: The figure was created by the authors; description: The comparison of distributions performed using the nonparametric Mann–Whitney U test revealed that the distributions of cytokine levels in the control group were statistically significantly different from those observed in Groups 1 and 2. Abbreviations: CCL — Chemokine (CC-motif) ligand; IL — interleukin; CXCL — C–X–C motif chemokine ligand; CTLA — Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; MCP — Monocyte chemoattractant protein; RANTES — Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted; TNF — Tumor necrosis factor.

щем паттерне дисрегуляции цитокинов при ГА. В то же время, несмотря на общность основных иммунных механизмов заболевания, наличие атопического статуса накладывает определенные особенности, преимущественно в виде более выраженной активации Th2-компонента.

Анализ корреляции между уровнем цитокинов у пациентов с ГА и степенью тяжести заболевания (согласно индексу SALT) был проведен у всех пациентов с ГА ($n = 44$) без разделения их по атопическому статусу в связи с ограниченным размером выборки в подгруппах. 11 из 31 измеренных цитокинов были исключены из корреляционного анализа, так как их уровни не достигли порога надежно-

го количественного определения или демонстрировали неприемлемое распределение данных для этого вида анализа. Корреляционный анализ выполнен для 20 интерлейкинов и хемокинов из представленных в используемой мультиплексной иммунологической панели: Eotaxin (CCL11), IL-1 alpha, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A (CTLA-8), IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), TNF-alpha, TNF-beta. Результаты корреляционного анализа, включая значения коэффициента корреляции (r) и уровня статистической значимости (p) для каждого из исследуемых аналитов, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Оценка корреляции между концентрацией цитокинов и степенью тяжести гнездовой алопеции
Table 3. Analysis of the correlation between cytokine levels and the severity of alopecia areata

Степень тяжести ГА Цитокины	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>n</i>
Eotaxin (CCL11)	0,020	0,918	30
IL-1 alpha	0,357*	0,011	44
IL-2	-0,457*	0,011	30
IL-4	-0,489**	0,006	30
IL-5	0,190	0,186	44
IL-8 (CXCL8)	0,044	0,817	30
IL-9	0,228	0,217	31
IL-10	0,285*	0,045	44
IL-12p70	-0,216	0,253	30
IL-13	0,185	0,197	44
IL-17A (CTLA-8)	0,189	0,188	44
IL-21	0,311*	0,028	44
IL-22	0,297*	0,036	44
IL-23	0,372**	0,008	44
IL-27	0,288*	0,043	44
IL-31	0,273	0,055	44
MCP-1 (CCL2)	-0,130	0,463	34
RANTES (CCL5)	-0,023	0,899	34
TNF-alpha	0,061	0,730	34
TNF-beta	0,329*	0,020	44

Примечания: таблица составлена авторами; * уровень достоверности корреляции $p < 0,05$; ** уровень достоверности корреляции $p < 0,01$. Сокращения: ГА — гнездовая алопеция; CCL — хемокин (мотив C–C) лиганд; IL — интерлейкин; CXCL — хемокиновый лиганд C–C; CTLA — антиген, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами; MCP — моноцитарный хемотаксический протеин; RANTES — регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками; TNF — фактор некроза опухоли.

Notes: The table was compiled by the authors; * correlation significance level of $p < 0.05$; ** correlation significance level of $p < 0.01$. Abbreviations: GA — alopecia areata; CCL — Chemokine (CC-motif) ligand; IL — interleukin; CXCL — C–X–C motif chemokine ligand; CTLA — Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; MCP — Monocyte chemoattractant protein; RANTES — Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted; TNF — Tumor necrosis factor.

Согласно полученным данным, достоверные различия при оценке корреляции были определены для 9 анализируемых показателей. Анализ выявил два противоположных паттерна корреляции. Уровень таких цитокинов, как IL-1-alpha, IL-10, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 и TNF-beta, имел положительную корреляцию с тяжестью ГА ($p < 0,05$), что может указывать на возможное участие этих медиаторов в процессах, связанных с прогрессированием заболевания и поддержанием хронического воспалительного процесса. Отрицательная корреляция с тяжестью ГА была выявлена для IL-2 и IL-4 ($r = -0,457$, $p = 0,011$ и $r = -0,489$, $p = 0,006$ соответственно), что может свидетельствовать о том, что данные цитокины больше активизируются на ранних стадиях заболевания, а по мере прогрессирования и хронизации патологического процесса их влияние уменьшается.

Дополнительные результаты исследования

Среднее значение показателя тяжести ГА у всех участников составило $51,63 \pm 6,12\%$; распределение значений SALT было не нормальным и характеризовалось значительным разбросом, что подтверждается показателями непараметрической статистики: медианой 43,50% и межквартильным размахом 81,25 (18,75; 100,00)%. Это означает, что 50% пациентов (от 25-го до 75-го процентиля) имели потерю волос в диапазоне от легкой (18,75%) до тотальной/универсальной (100%). Стратификация пациентов по степени тяжести на основе SALT выявила следующее распределение: пациентов с легкой степенью ГА (SALT < 25%) было 36,4% (16/44), со среднетяжелой степенью (SALT 25–49%) — 18,2% (8/44), с тяжелым и очень тяжелым течением ГА (SALT 50–100%) — 45,4% (20/44).

В 1-й группе у пациентов без атопических заболеваний SALT был равен $58,58 \pm 9,06\%$, медиана — $59,6\%$, межквартильный размах — $75,1 (18,1; 93,2)\%$. Пациенты с легкой степенью ГА составили $29,5\% (5/17)$, с ГА средней тяжести — $17,6\% (3/17)$, с тяжелыми формами — $52,9\% (9/17)$. Таким образом, более половины пациентов в 1-й группе имели тяжелое течение алопеции.

Во 2-й группе у пациентов, имеющих сопутствующие атопические заболевания, индекс SALT составил $50,94 \pm 7,35\%$, медиана — $41,6$, межквартильный размах $81,4 (18,6; 100,0)\%$. Эти данные указывают на значительную вариабельность внутри группы. Количество пациентов с легкой степенью ГА было $40,7\% (11/27)$, со среднетяжелой степенью — $18,6\% (5/27)$, с тяжелым течением ГА — $40,7\% (11/27)$. Проведенный статистический анализ с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса не выявил статистически значимых различий в общих показателях SALT между группой пациентов без атопических заболеваний (группа 1) и группой 2 пациентов с атопическими заболеваниями ($p = 0,28$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Повышение уровней Th1-, Th2- и Th17-цитокинов указывает на многокомпонентные системные иммунные нарушения при ГА. Интерлейкины и хемокины, связанные с Th2-профилем, очевидно, вовлекаются в патогенез ГА. При ассоциации ГА с атопическими заболеваниями участие Th2-иммунного ответа более выражено, что может подавлять активность IL-17A. Тяжелое течение ГА связано с активацией основных Th17-медиаторов, кроме IL-17A, при этом экспрессия IL-2 и IL-4 снижается при прогрессировании и хронизации патологического процесса.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования можно считать относительно небольшое число пациентов в выборке, что не позволило провести оценку корреляции уровня цитокинов с тяжестью ГА в каждой группе и могло влиять на статистические параметры.

Интерпретация результатов исследования

Интерлейкины и хемокины представляют собой пептидные соединения, которые опосредуют межклеточные взаимодействия при физиологических и патологических процессах. Для более точного понимания иммунопатологических механизмов наиболее целесообразно определение экспрессии цитокинов в очагах поражения. Однако выявление повышенного уровня цитокинов в системном кровотоке позволяет оценить степень функциональной активности различных типов иммунных клеток, а также судить о тяжести и системности патологического процесса.

В настоящее время границы нормального содержания цитокинов в сыворотке/плазме крови четко не установлены, и их значения варьируют в широких пределах в зависимости от используемых технологий определения, тест-систем и реагентов. Это обстоятельство указывает на нецелесообразность использования норм, приведен-

ных в литературных источниках и в инструкциях производителей, и для обеспечения достоверной оценки цитокинового статуса в каждом исследовании рекомендуется формирование соответствующей контрольной группы [18, 19]. В нашем исследовании уровень цитокинов у пациентов с ГА сравнивался со значениями в контрольной группе практически здоровых лиц, сопоставимой с целевой группой по основным демографическим показателям.

Текущие исследования цитокинового профиля при ГА показывают неоднозначные результаты. Так, в одних исследованиях отмечается, что при ГА наблюдается значительное повышение уровня Th1 (IFN- γ) и Th17 (IL-17) и снижение уровня Th2-цитокинов (IL-4, IL-13). Цитокины IFN- γ и IL-17 рассматриваются как инициаторы и основные участники иммунологических реакций при ГА, при этом наблюдается положительная зависимость их уровня с активностью заболевания и площадью потери волос [4, 20, 21]. Другие исследования указывают на то, что при ГА наблюдается активация медиаторов Th1, Th2 и IL-23 без значимого превышения уровня IL-17 [22, 23]. Также приводятся данные, указывающие на то, что активная стадия ГА сопровождается гиперсекрецией Th2-интерлейкинов и хемокинов, а Th1/IFN- γ связан с хронизацией патологического процесса [5].

IL-23 представляет собой регуляторный цитокин, инициирующий активацию Т-хелперов, дифференцировку Th17-лимфоцитов и секрецию ими эффекторных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-17 и др.), поддерживая Th17 иммунный ответ. Результаты его определения при ГА также носят противоречивый характер: в одном исследовании IL-23 рассматривается как один из ведущих участников патогенеза ГА и потенциальный кандидат на таргетную иммуносупрессивную терапию [22], а по другим данным уровень IL-23 при ГА не отличался от контрольной группы [20].

Что касается вовлечения Th2-типа иммунного ответа, в настоящее время предполагается, что, хотя Th2-активация не является основной в патофизиологии ГА, обнаружение повышенной экспрессии Th2-медиаторов указывает на возможность выделения определенного иммунофенотипа ГА [22]. Эта концепция подтверждается значительной взаимосвязью ГА с атопическими заболеваниями, которые характеризуются иммунными нарушениями с преобладанием Th2-воспаления [24]. При ГА была выявлена гиперсекреция Th2-цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, CCL13, CCL17, CCL18, CCL22, CCL26; более того, IL-4, IL-13, CCL13 и CCL17 ассоциировались с тяжелым хроническим течением заболевания и плохим прогнозом ответа на терапию [25, 26]. Однако на сегодняшний день не существует четкого понимания, в каких случаях цитокины Th 2-го типа при ГА играют основную патогенную роль. Активация этих медиаторов отмечена не только у пациентов с сопутствующими атопическими расстройствами, но и без атопии, особенно при распространенных формах потери волос [25, 26].

В настоящем исследовании цитокины Th2-профиля также определялись у всех пациентов с ГА независимо

от наличия атопических заболеваний. В группе с атопической ГА были повышены практически все исследуемые медиаторы Th2-профиля, включая ключевой цитокин IL-4, а также IL-9 и хемокин — Eotaxin/CCL11. У пациентов с ГА без атопии распределение уровней IL-4, IL-9 и Eotaxin/CCL11 не отличалось от контрольной группы. Это логично указывает на более активное вовлечение Th2-иммунного ответа у пациентов с ГА и атопическими заболеваниями. Eotaxin/CCL11 считается медиатором аллергических реакций, участвуя в привлечении Th2-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов в очаг воспаления. IL-9 также связан с иммунными реакциями организма в защите против паразитов и в развитии аллергического воспаления [27].

Распределение основного Th17-ассоциированного цитокина IL-17A у пациентов с атопическим типом ГА не отличалось от контрольной группы, однако наблюдались различия между группой с ГА без атопических заболеваний. Корреляция между тяжестью ГА и уровнем IL-17A в нашем исследовании не установлена. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие атопических заболеваний может влиять на определенные иммунные пути при ГА, в частности подавляя активность IL-17A. В то же время у пациентов обеих групп выявлены различия в распределениях других цитокинов Th17-профиля (IL-21, IL-22 и IL-23), что указывает на вовлечение Th17-иммунного ответа в патогенез ГА. Более того, уровень этих цитокинов, особенно IL-23, имел положительную связь с тяжестью ГА ($r = 0,372$; $p = 0,008$). Эти данные представляют интерес в контексте сопоставления с результатами корреляции уровня цитокинов и индекса SALT. Учитывая, что уровень IL-4 продемонстрировал выраженную отрицательную корреляцию с тяжестью ГА ($r = -0,489$; $p = 0,06$), в то время как Th17-цитокины (кроме IL-17A) имели положительную связь, можно предположить, что IL-4 играет важную патогенетическую роль в активной стадии алопеции, особенно при наличии коморбидной атопической патологии, и способен модулировать некоторые провоспалительные сигналы Th17-оси. При прогрессировании и хронизации патологического процесса активация Th17-иммунного ответа увеличивается, свидетельствуя о сложных перекрестных регуляторных механизмах. Для подтверждения этих гипотез могут быть полезны дальнейшие исследования, направленные на прямое изучение механизмов действия IL-4 в отношении Th17-цитокинов и как эти взаимодействия изменяются при различных стадиях и формах алопеции, а также в зависимости от наличия атопических заболеваний. Наши результаты во многом согласуются с данными, представленными M. Suárez-Fariñas et al. [22], в которых указывается, что основными медиаторами, формирующими иммунный профиль ГА, являются цитокины, ассоциированные с Th1/Th2 лимфоцитами и IL-23.

Концентрация в сыворотке крови пациентов с ГА Th1-продуцируемых цитокинов IFN- γ и IL-15, которым отводится ведущая роль в патогенезе ГА, в нашем исследовании не отличалась от контроля. Это, возможно, объясняется их функциональной активностью именно в очагах

поражения. Подтверждением участия Th1-ответа при ГА является обнаружение IL-12, который считается основным индуктором Th1-лимфоцитов. IL-23 и IL-27 также, помимо влияния на дифференцировку Th17-лимфоцитов, способствуют развитию и поддержанию Th1-иммунного ответа. Иммунная ось IL-12/23 была выделена как основная в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит. IL-12 и IL-23 имеют общую субъединицу, что стало основой для создания биологических препаратов, нейтрализующих активность этих цитокинов. Учитывая значительную экспрессию этих медиаторов, представляются целесообразными исследования эффективности блокирования пути IL-12/23 при ГА.

Согласно полученным результатам, у всех пациентов с ГА, независимо от наличия атопических заболеваний, наблюдалось повышение уровня цитокинов IL-2, TNF и хемокинов (IL-8, MCP-1/CCL2 и RANTES/CCL5. IL-8, MCP-1/CCL2 и RANTES/CCL5), которые являются факторами привлечения многих иммунных клеток в очаг поражения. MCP-1/CCL2 вызывает секрецию активированными тучными клетками гистамина и метаболитов арахидоновой кислоты. RANTES/CCL5 выступает медиатором аллергических и клеточно-опосредованных реакций, способствуя хемотаксису моноцитов, Th1-лимфоцитов и участвуя в дегрануляции эозинофилов, синтезе гистамина и усилении выработки IgE [27].

Роль цитокинов TNF и IL-2 в патогенезе ГА отмечена во многих исследованиях [4]. Эти цитокины относят преимущественно к Th1-профилю, однако они обладают выраженными плейотропными эффектами в отношении разных типов иммунных клеток. IL-2 стимулирует клональную экспрессию активированных CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, а также модулирует экспрессию IFN- γ и основных молекул гистосовместимости, координируя процессы поддержания и подавления иммунологической толерантности [28]. Высокий уровень IL-2 при ГА дополнительно указывает на связь заболевания с Th1-профилем. В настоящем исследовании получена отрицательная корреляция между уровнем IL-2 и тяжестью ГА, что может свидетельствовать о важной роли этого цитокина в иницировании патологического процесса [29].

Известно, что цитокины TNF-семейства (TNF- α и TNF- β) имеют близкое структурное и функциональное сходство. Исследования показывают, что TNF- α оказывает выраженное антипролиферативное действие на эпителиальные клетки и кератиноциты, и его повышенный уровень при ГА коррелирует с длительностью и тяжестью заболевания [30]. Однако описаны случаи развития ГА на фоне анти-TNF-терапии [31]. Эти данные приводят к неоднозначному пониманию его значения при ГА. Возможно, TNF является посредником в каскаде иммунных реакций. Показано, что активация генов TNF- α способствует привлечению эозинофилов, тучных клеток и Th2-лимфоцитов, формируя иммунологическую среду, насыщенную Th2-цитокинами [32]. Кроме этого, высказана гипотеза о его потенциальной защитной роли, поскольку TNF- α способен

ингибировать повышенную экспрессию молекул гистосовместимости 1-го класса (МНСI) в клетках волосных фолликулов, которая индуцируется IFN- γ , а также подавлять активность плазматических дендритных клеток, синтезирующих IFN- γ . Таким образом, TNF, возможно, регулирует эффекты IFN- γ , в то же время способствуя нарушению цикла роста волос [33]. В данном исследовании TNF- α был повышен у пациентов с атопической ГА, подтверждая результаты, полученные N. Barahmani и соавт. [29], а TNF- β имел положительную корреляцию с тяжестью ГА.

В числе других изучаемых цитокинов мы обнаружили положительную корреляцию между IL-1 и IL-10 с тяжестью ГА. IL-1 α является активным провоспалительным медиатором, способствующим активации и привлечению иммунных клеток к очагам воспаления. При ГА он рассматривается как мощный индуктор выпадения и ингибитор роста волос, а полиморфизм гена антагониста IL-1 относят к одному из маркеров восприимчивости и тяжелого течения алопеции [34]. Особый интерес вызывает увеличение уровня IL-10 у пациентов с распространенными формами ГА. IL-10 относят к одному из основных противовоспалительных цитокинов, который усиливает активность Th2-лимфоцитов, участвует в гиперпродукции IgE и ингибирует выработку Th1- и Th17-медиаторов. При ГА он рассматривается как один из факторов, поддерживающих иммунную привилегию волосного фолликула [35]. IL-10 вырабатывается многими иммунными клетками, такими как макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, в том числе Foxp3+ регуляторные Т-клетки (Treg). Функциональная роль Foxp3+ Treg при ГА в настоящее время активно изучается в связи с их потенциальной способностью уменьшать перифолликулярный инфильтрат и восстанавливать иммунную толерантность волосного фолликула [36]. Повышение IL-10 при увеличении степени тяжести ГА можно интерпретировать как компенсаторный ответ организма, активизирующийся по мере ухудшения состояния с целью подавления аутоиммунного воспаления.

Таким образом, несмотря на органоспецифический характер повреждения, при ГА отмечается активация многих провоспалительных и регуляторных цитокинов не только в очагах поражения, но и в периферическом кровотоке, что указывает на многокомпонентный характер иммунных нарушений с признаками системного воспалительного процесса. Как и при некоторых других хронических иммуноопосредованных дерматозах, таких как атопический дерматит и псориаз, наблюдаемая при ГА иммунная

дисрегуляция может приводить к развитию целого ряда коморбидных патологий. Это подтверждается данными о частом возникновении у пациентов с ГА других аутоиммунных, атопических заболеваний, метаболических расстройств и сердечно-сосудистых нарушений [37, 38]. Так, в недавнем исследовании в сыворотке крови при ГА были выделены биомаркеры, ассоциирующиеся с развитием патологии сердечно-сосудистой системы [39]. Пациенты с распространенными формами и длительным течением ГА рассматриваются как основная группа риска развития последствий системного воспаления [40].

Противоречивые результаты исследований цитокинового профиля при ГА нацеливают на выделение специфических иммунофенотипов, связанных с преимущественной активацией определенных иммунных путей. С этой целью требуется проведение кластерного анализа, включающего большое количество участников и выделяющего такие критерии, как возраст, стадия активности, длительность, тяжесть ГА, уровень IgE, наличие сопутствующих заболеваний. Для углубленного понимания иммунологических изменений, лежащих в основе патофизиологии ГА, также необходимо определение экспрессии цитокинов в очагах поражения и сопоставление их с показателями сывороточных значений. Полученные результаты могут быть полезны для разработки целевых терапевтических мишеней, влияющих на конкретные иммунные механизмы, способствуя более эффективному и безопасному лечению ГА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в нашем исследовании сравнительный анализ распределения большого количества цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ГА, включая пациентов, имеющих сопутствующие атопические заболевания, продемонстрировал дисрегуляцию большого количества интерлейкинов и хемокинов, ассоциированных с Th1-, Th2- и Th17-субпопуляциями лимфоцитов, что может указывать на системный и многокомпонентный характер патологического процесса. Цитокины Th2-профиля, очевидно, вовлекаются в патофизиологический процесс при ГА, что позволяет рассматривать патогенетическую обоснованность некоторых терапевтических воздействий. При ассоциации ГА с атопическими болезнями активность Th2 иммунного ответа более выражена, потенциально оказывая определенное влияние на Th17-ось. Тяжелое течение ГА, характеризующееся хронизацией патологического процесса, коррелирует с активацией Th17-ассоциированных медиаторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403–423. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
2. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014;23(11):787–791. <https://doi.org/10.1111/exd.12489>
3. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia Areata: An Autoimmune Disease of Multiple Players. *Immunotargets Ther*. 2021;10:299–312. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266409>
4. Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, Blicharz L, Goldust M, Olszewska M, Rudnicka L. The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications. *Cells*. 2021;10(12):3397. <https://doi.org/10.3390/cells10123397>
5. Czarnowicki T, He HY, Wen HC, Hashim PW, Nia JK, Malik K, Estrada Y, Kimmel GW, Talierecio M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Alopecia areata is characterized by expansion of circulating Th2/Tc2/Th22, within the skin-homing and systemic T-cell populations. *Allergy*. 2018;73(3):713–723. <https://doi.org/10.1111/all.13346>
6. Guttman-Yassky E, Nia JK, Hashim PW, Mansouri Y, Alia E, Talierecio M, Desai PN, Lebwohl MG. Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(8):607–614. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1853-5>
7. Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г. Ингибиторы янус-киназ в терапии коморбидных заболеваний — атопического дерматита и гнездной алопеции: обзор литературы и опыт

- клинической практики. *Медицинский Совет*. 2024;2:44–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>
- Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gadzhigorieva AG. JAK-inhibitors in the therapy of comorbid diseases — atopic dermatitis and alopecia areata: literature review and experience of clinical practice. *Medical Council*. 2024;2:44–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-055>
8. Campos-Alberto E, Hirose T, Napatalung L, Ohya M. Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: A descriptive study using Japan medical data center claims database. *J Dermatol*. 2023;50(1):37–45. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16615>
 9. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1323–1328.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.052>
 10. Jagielska D, Redler S, Brockschmidt FF, Herold C, Pasternack SM, Garcia Bartels N, Hanneken S, Eigelshoven S, Refke M, Barth S, Giehl KA, Kruse R, Lutz G, Wolff H, Blaumeiser B, Böhm M, Blume-Peytavi U, Becker T, Nöthen MM, Betz RC. Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2192–2197. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.129>
 11. Buket Basmanav F, Betz RC. Recent advances in the genetics of alopecia areata. *Med Genet*. 2023;35(1):15–22. <https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2004>
 12. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortüm AK, Tütting T, Lambert J, De Weert J, Hillmer AM, Schmael C, Wienker TF, Kruse R, Lutz G, Blaumeiser B, Nöthen MM. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11):2539–2543. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700915>
 13. Xu W, Zhang H, Wan S, Xie B, Song X. Genetic links between atopy, allergy, and alopecia areata: insights from a Mendelian randomization study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00892-w>
 14. Терешченко Г.П., Поткаев Н.Н., Гаджигориева А.Г., Жукова О.В., Голоусенко И.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности атопического типа гнездовой алопеции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(2):155–160. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423021155>
 15. Tereshchenko GP, Potekaev NN, Gadzhigorieva AG, Zhukova OV, Golousenko IYu. Clinical and epidemiological features of atopic type of alopecia areata. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(2):155–160 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202423021155>
 16. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gil-leaudeau P, Sullivan-Whalen M, Singer GK, Garcet S, Pavel AB, Lebwohl MG, Krueger JG. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897–906. <https://doi.org/10.1111/all.15071>
 17. David E, Shokrian N, Del Duca E, Meariman M, Glickman J, Ghali-li S, Jung S, Tan K, Ungar B, Guttman-Yassky E. Dupilumab induces hair regrowth in pediatric alopecia areata: a real-world, single-center observational study. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(7):487. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03225-4>
 18. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D; National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):440–447. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.09.032>
 19. Wang T, Giltaiy NV, Lood C, Wang N, Han BK. Evaluation of B cell related markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Front Immunol*. 2025;16:1504454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1504454>
 20. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Семёнов А.В., Тотолиан А.А. Особенности цитокинового профиля плазмы крови здоровых жителей Гвинейской Республики. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):765–778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOB-2073>
 21. Gautam RK, Singh Y, Gupta A, Arora P, Khurana A, Chitkara A. The profile of cytokines (IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-17A, and IL-23) in active alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):234–240. <https://doi.org/10.1111/jocd.12970>
 22. Bain KA, McDonald E, Moffat F, Tutino M, Castellino M, Barton A, Cavanagh J, Ijaz UZ, Siebert S, McInnes IB, Astrand A, Holmes S, Milling SWF. Alopecia areata is characterized by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):130–137. <https://doi.org/10.1111/bjd.18008>
 23. Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J, Czernik A, Zheng X, Estrada YD, Xu H, Peng X, Shemer A, Krueger JG, Lebwohl MG, Guttman-Yassky E. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1277–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.032>
 24. Aşkın Ö, Yücesoy SN, Coşkun E, Engin B, Serdaroglu S. Evaluation of the level of serum Interleukins (IL-2, IL-4, IL-15 and IL-17) and its relationship with disease severity in patients with alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):551–557. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.03.006>
 25. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):949–956. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.032>
 26. Attia EA, El Shennawy D, Sefin A. Serum Interleukin-4 and Total Immunoglobulin E in Nonatopic Alopecia Areata Patients and HLA-DRB1 Typing. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:503587. <https://doi.org/10.1155/2010/503587>
 27. Song T, Pavel AB, Wen HC, Malik K, Estrada Y, Gonzalez J, Hashim PW, Nia JK, Baum D, Kimmel G, Singer GK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. An integrated model of alopecia areata biomarkers highlights both TH1 and TH2 upregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1631–1634.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.029>
 28. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фёфелова Е.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом. *Медицинская иммунология*. 2022;24(2):401–406. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DOT-2461>
 29. Kibalina IV, Tsybikov NN, Fefelova EV. Dynamics of the chemokine ENA-78/CXCL5 levels in blood serum and skin exudate in patients with atopic dermatitis. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(2):401–406 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DOT-2461>
 30. Kasumagić-Halilović E, Cavaljuga S, Ovcina-Kurtović N, Zecević L. Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease. *Skin Appendage Disord*. 2018 Oct;4(4):286–290. <https://doi.org/10.1159/000486462>
 31. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):409–416. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03523.x>
 32. Kasumagić-Halilović E, Prohic A, Cavaljuga S. Tumor necrosis factor-alpha in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol*. 2011;56(5):494–496. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.87124>
 33. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot JM, Aubin F, Ghislain PD, Cohen JD, Coquerelle P, Goujon E, Jullien D, Brixi H, Jeudy G, Guenoc X, Martin A, Brénaut E, Hoppé E, Bertolotti A, Bardin T, Delaporte E, Allez M, Bachelez H, Seneschal J, Viguier M; Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1146–1149. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.005>
 34. Altin J, Shen C, Liston A. Understanding the genetic regulation of IgE production. *Blood Rev*. 2010;24(4-5):163–169. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.06.002>

33. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun.* 2019;98:74–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.12.001>
34. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kallogeromitos D, Rigopoulos D. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:928030. <https://doi.org/10.1155/2010/928030>
35. Šutić Udović I, Hlača N, Massari LP, Brajac I, Kaštelan M, Vičić M. Deciphering the Complex Immunopathogenesis of Alopecia Areata. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5652. doi: 10.3390/ijms25115652
36. Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1478–1489. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.035>
37. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):466–477.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.013>
38. Conic RRZ, Chu S, Tamashunas NL, Damiani G, Bergfeld W. Prevalence of cardiac and metabolic diseases among patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e128–e129. <https://doi.org/10.1111/jdv.16864>
39. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, Dahabreh D, Kimmel GW, Auyeung K, Estrada YD, Singer G, Krueger JG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):370–380. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.138>
40. Glickman JW, Dubin C, Dahabreh D, Han J, Del Duca E, Estrada YD, Zhang N, Kimmel GW, Singer G, Krueger JG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. An integrated scalp and blood biomarker approach suggests the systemic nature of alopecia areata. *Allergy.* 2021;76(10):3053–3065. <https://doi.org/10.1111/all.14814>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потекаев Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Терещенко Галина Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая консультативно-диагностическим центром государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

<https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>

Жукова Ольга Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский науч-

но-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

<https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

Гаджигороева Аида Гусейхановна — доктор медицинских наук, руководитель научного отдела клинической дерматовенерологии и косметологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

<https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

<https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolay N. Potekaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department; Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Galina P. Tereshchenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department; Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>

Olga V. Zhukova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosme-

tology, Moscow City Health Department; Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

Aida G. Gadzhigorieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department; Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia,

<https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Socioeconomic determinants of access to preventive healthcare services challenges and policy implications: A systematic review

Chintu Chaudhary, Vinod K. Singh, Sadhna Singh✉

Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Teerthanker Mahaveer University, N.H.-9, Delhi Road, Moradabad, 244001, Uttar Pradesh, India

ABSTRACT

Background. Socioeconomic determinants have a great influence on the access of preventive health care services. **Objective.** The purpose of this systematic review is to assess barriers, facilitators, and policy implications for healthcare equity from the global data. **Methods.** A systematic review was carried out across different regions and income classes. Data from studies regarding socioeconomic factors, healthcare system characteristics, and equity metrics were analysed. The statistical methodologies used were regression analyses, concentration indices, and inequality measures to measure the barriers and facilitators. **Results.** The results suggested that financial constraints were the primary barrier to equity in low- and middle-income settings, supplemented by geographic inaccessibility and cultural factors. In the high-income settings, there were significant socioeconomic inequities despite the implementation of universal health coverage frameworks. The facilitators were universal health coverage, community-based interventions, and targeted reforms. Prominent trends of pro-rich utilization and gender disparities dominated, while equity-sensitive policies revealed success in closing healthcare gaps. Concentration indices had a significant inequity with moderate CI: 0.062 to high CI: 0.29. **Conclusion.** The study shows multifaceted effects of socioeconomic determinants on access to health care, and there is a need for context-specific and equity-sensitive policies. There is a requirement to overcome financial and geographic barriers, improve health literacy, and integrate community-driven approaches in achieving universal healthcare accessibility.

KEYWORDS: healthcare access, socioeconomic determinants, equity, policy implications, preventive healthcare

FOR CITATION: Chaudhary C., Singh V.K., Singh S. Socioeconomic determinants of access to preventive healthcare services challenges and policy implications: A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):96–114. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-96-114>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data presented in the study are the result of analyzing already existing scientific literature that is publicly available and in the public domain. To get acquainted with the original data, please refer to the list of references at the end of this publication.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This type of research does not need approval from a local research ethics committee. The study was conducted in accordance with the ESOMAR code.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: C. Chaudhary, V.K. Singh, S. Singh — concept statement and contribution to the scientific layout, data collection; C. Chaudhary, V.K. Singh, S. Singh — analysis and interpretation of the results; C. Chaudhary, V.K. Singh, S. Singh — literature review; C. Chaudhary, S. Singh — drafting the manuscript and preparing its final version; V.K. Singh — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Dr. Sadhna Singh, Professor, Department of Community Medicine Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Teerthanker Mahaveer University. Address: N.H.-9, Delhi Road, Moradabad, 244001, Uttar Pradesh, India. E-mail: drsadhna Singh62@gmail.com

Received: 10.02.2025 / Revised: 11.06.2025 / Accepted: 16.07.2025

Социально-экономические детерминанты доступа к профилактическим медицинским услугам. Проблемы и последствия проводимой политики: систематический обзор

Чинту Чаудхари, Винод К. Сингх, Садхна Сингх✉

Медицинский институт и Исследовательский центр имени Тиртханкара Махавиры, Университет имени Тиртханкара Махавиры, Национальное шоссе N.H.-9, Дели Роуд, Морадабад, 244001, Уттар-Прадеш, Индия

АННОТАЦИЯ

Введение. Социально-экономические детерминанты оказывают большое влияние на степень доступности профилактических медицинских услуг. **Цель исследования:** на основании глобальных данных оценить препятствия, благоприятные факторы и последствия проводимой политики для обеспечения равных возможностей в системе здравоохранения. **Методы.** В ходе исследования был проведен систематический обзор разных регионов и категорий населения с разным уровнем дохода. Были проанализированы

© Chaudhary C., Singh V.K., Singh S., 2025

данные исследований, посвященных социально-экономическим факторам, характеристикам системы здравоохранения и показателям равенства. В качестве статистических методов использовались регрессионный анализ, индексы концентрации и показатели неравенства для оценки благоприятных факторов и препятствий. **Результаты.** Результаты свидетельствуют о том, что в условиях низкого и среднего уровней доходов наряду с географической недоступностью и культурными факторами основным препятствием для обеспечения равенства являются финансовые ограничения. В условиях высокого уровня доходов наблюдается значительное социально-экономическое неравенство, несмотря на внедрение системы всеобщего охвата услугами здравоохранения. Обеспечение доступности способствует всеобщий охват населения услугами здравоохранения, проведение мероприятий на местном уровне и целенаправленные реформы. Преобладают тенденции гендерного неравенства и учета интересов населения с высоким уровнем доходов, однако политика, отвечающая принципу равенства, показывает свою эффективность в устранении пробелов в системе здравоохранения. Индексы концентрации показывают значительное неравенство при ДИ от 0,062 до 0,29. **Заключение.** Исследование показало наличие многогранного влияния социально-экономических детерминант на доступность медицинского обслуживания. Существует необходимость в разработке политики, учитывающей конкретные условия и отвечающей принципу равенства. Также необходимо преодолеть финансовые и географические препятствия, повысить уровень медицинской грамотности и внедрить подходы, основанные на участии сообщества, для достижения всеобщей доступности здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доступ к медицинской помощи, социально-экономические детерминанты, равенство, влияние политики, профилактическая медицина

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чаудхари Ч., Сингх В.К., Сингх С. Социально-экономические детерминанты доступа к профилактическим медицинским услугам. Проблемы и последствия проводимой политики: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):96–114. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-96-114>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, представленные в исследовании, являются результатом анализа уже существующей научной литературы, которая общедоступна и находится в открытом доступе. Ознакомиться с исходными данными можно через список литературы, представленный в конце публикации.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

ВКЛАД АВТОРОВ: Ч. Чаудхари, В.К. Сингх, С. Сингх — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; Ч. Чаудхари, В.К. Сингх, С. Сингх — анализ и интерпретация результатов; Ч. Чаудхари, В.К. Сингх, С. Сингх — обзор литературы; Ч. Чаудхари, С. Сингх — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В.К. Сингх, — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Д-р Садхна Сингх, профессор, Кафедра Общественной Медицины, Медицинский Институт и Исследовательский Центр имени Тиртханкара Махавиры, Университет имени Тиртханкара Махавиры. Адрес: Национальное шоссе N.H.-9, Дели Роуд, Морадабад, 244001, Уттар-Прадеш, Индия. E-mail: drsadhnaSingh62@gmail.com

Получена: 10.02.2025 / **Получена после доработки:** 11.06.2025 / **Принята к публикации:** 16.07.2025

INTRODUCTION

Role of Preventive Healthcare in Health Systems

Preventive healthcare services are one of the essential components of modern health care systems. They help to reduce the disease burden with proper identification of diseases, provision of appropriate intervention, and healthy behaviors [1]. Such services involve various measures such as screenings, vaccinations, health education, and lifestyle counseling. Some benefits that come along with such services include improved health status of the population and reduced health care expenditures [2]. The benefits have been well established; however, preventive care remains inaccessible, as it depends on multiple determinants like socioeconomic, geographic, and systemic determinants [3, 4]. Such inequity prevents optimal effectiveness in the utilization of preventive approaches and escalates health inequities at both intra and inter population levels.

Socioeconomic Determinants and Access to Healthcare

Socioeconomic factors such as income, education, and employment determine access to preventive care services. People from a lower-income background are confined by financial issues, poor health literacy, and access to fewer health facilities, which prevent them from making use of preventive services [5]. In addition, geographic disparities face challenges, especially in the rural and remote settings where infrastructure and

access to providers are inadequate. In low- and middle-income regions, the social determinants include gender, norms, and stigma, influencing healthcare-seeking behavior [6–8]. Together, they make up this complex set of barriers and hinder equal health care services.

Global Scenario on Preventive Healthcare Disparities

Globally, the distribution of preventive healthcare is characterized by striking inequalities that disproportionately affect low- and middle-income countries. These have been exacerbated by fragmented systems, resource constraints, and inadequate policies. High-income countries, with otherwise strong health systems, are also experiencing lack of access, primarily from socioeconomic stratification and work-related disparities [9–11]. All these measures, such as universal health coverage, community-based programs, and policy reforms oriented toward integrating preventive service delivery into primary healthcare, have varying degrees of effectiveness and much that is unexplained about the impact and constraint of these efforts in various contexts [12, 13].

Need for Equity-Focused Policies and Interventions

Equity in preventive care access is a foundational means of achieving universal health coverage and, by extension, sustainable development goals. The multifaceted barriers require a holistic approach to bring together financial protection, infra-

structure building, and culturally sensitive interventions [14]. All health systems must focus on catering to the needs of populations that are underserved: socioeconomic and geographic disadvantages are not acceptable reasons for depriving people of necessary service [7, 12]. Systematic assessment and monitoring of equity-oriented policy interventions are also critical components to identify gaps and strengthen healthcare delivery [11]. This review, therefore, aims to systematically examine the influence of socioeconomic determinants on access to preventive healthcare services across diverse income settings, with the primary intention being that the analysis of barriers, facilitators, and equity considerations would shed light on critical insights into global disparities and offer evidence-based recommendations for policy and practice.

The **aims** of this systematic review is to assess barriers, facilitators, and policy implications for healthcare equity from the global data.

METHODS

Study Design and Hypotheses

This systematic review was based on the PRISMA reporting guidelines [15] and was designed to evaluate the effects of socioeconomic determinants on access to preventive healthcare services worldwide. It was hypothesized that lower SES, geographic barriers, and cultural factors significantly impede access to preventive healthcare. On the other hand, policies such as UHC and community-based interventions were hypothesized to reduce disparities. Both cross-sectional and cohort studies were considered to give a proper review of the current trend as well as the temporal association.

Eligibility criteria

Inclusion Criteria

Peer-reviewed, cross-sectional, and cohort studies published in English were considered for review. Cross-sectional studies were chosen because they capture the snapshot of the disparities in access to healthcare, while cohort studies gave insights into the temporal and causal associations. Studies were included if they examined the association between socioeconomic determinants such as income, education, or employment and access to preventive healthcare services. Only those studies with clearly defined outcomes concerning utilization of preventive care were chosen. The rationale for focusing on cross-sectional and cohort studies was to ensure a robust quantitative analysis of trends and associations.

Exclusion Criteria

Excluded studies included interventional studies, qualitative studies, conference abstracts, and studies that had no adequate data on socioeconomic determinants or health care access.

Information sources

A systematic search was conducted across seven databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CINAHL, and ProQuest. The analysis of literature sources covered 10 years (from 2014 to 2024).

Search strategy

Boolean operators and MeSH keywords were used to create specific comprehensive search strategies for each of the databases. The selected terms were “socioeconomic determi-

nants”, “health care access”, “preventive health care”, “disparities”, and “inequities”. Each database search string was modified considering the indexing system of the database to keep the sensitivity and specificity at optimal levels. Specific filters for cross-sectional and cohort studies were applied when available; only studies published in the English language were considered.

Selection process

The PECOS framework was constructed to systematically define the scope and inclusion criteria of the review:

- Population (P): All age groups from diverse socioeconomic backgrounds across high-, middle-, and low-income countries;
- Exposure (E): Socioeconomic determinants such as income, education, and employment;
- Comparison (C): Different socioeconomic strata or geographic locations;
- Outcome (O): Preventive health care service delivery, such as screening, vaccination, and health education;
- Study Design (S): Cross-sectional and cohort studies.

Data Extraction Process and Items Extracted

Data extraction was conducted using a structured and standardized template developed to ensure comprehensive and consistent collection of relevant information across studies. The protocol followed focused on extracting data on the following: study characteristics, demographics of the population, exposure variables, outcomes, and methodological details. The protocol followed in the data extraction process included the year of publication, country, income classification, study design, cross-sectional or cohort, sample size, and follow-up duration (where applicable). Population demographics captured mean or median ages, gender distribution, socioeconomic variables, and geographic location.

For exposure variables, all the socioeconomic determinants information was extracted in detail, like income levels, education status, employment types, and geographic disparities. The outcome variables included measures of access to preventive healthcare services, such as utilization rates of screenings, vaccinations, and health education programs. Barriers and facilitators to access, as reported by the studies, were documented to provide context to the findings. In addition, any equity considerations, such as pro-rich or pro-poor trends, were systematically recorded. Details about the methodology, including statistical analyses that had been conducted (e.g., regression models, concentration indices), and any controls or adjustments for confounding variables were noted. Where applicable, information on policy implications or recommendations was retrieved from the studies. Independent data extraction by two reviewers was conducted to avoid mistakes and bias, and differences in opinion were resolved by discussion or consultation with a third reviewer.

Study risk of bias assessment and Reporting bias assessment

For the evaluation of risk of bias in cohort studies, the ROBINS-I tool [16] was utilized while focusing on confounding, selection bias, and outcome measurement domains. For cross-sectional studies, the AXIS tool [17] was applied to as-

sess study quality with regard to sample selection, data integrity, and objectives. Both tools were used by two independent reviewers, and disagreement between the two was discussed.

RESULTS

Study selection

A total of 427 records were identified through database searches with no additional records from other sources. The removal of 48 duplicates left 379 to be screened. From the screening, 37 were excluded based on title and abstract. Then, full-text retrieval was sought for 342 reports, but only 34 were inaccessible because of access issues. In total, 308 reports underwent eligibility assessment. It was established that 287 were excluded, reasons for which were non-relevance to PECO criteria ($n = 80$), failure to align with the main research question under investigation ($n = 60$), and other methodological issues ($n = 147$). A total of 21 studies [18–38] was included in the review.

Results of individual studies

Baseline variables assessed (Table 1)

The studies were spread across different geographic locations and populations, with large variability in sample sizes, study designs, and population demographics. Cohort studies, such as the Swedish study [18], had sample sizes of more than 126,000 epilepsy cases and controls, while much smaller cross-sectional studies, such as the one conducted in the USA [27], included only 108 participants. These differences point to different scopes of studies. Age distributions were also quite heterogeneous, with some studies targeting older populations, such as China [21], where participants aged 65+ were targeted, while others included broader age groups, such as South Korea [23], which covered workers aged 15+. Gender representation was also diverse, with studies from Germany [24] achieving near gender parity, contrasting with male-dominated samples, such as in Morocco [29], where 74.7% were male. The follow-up periods of the study further showed heterogeneity in methodologies. Register-based cohort studies like in Sweden [18] were 15 years, which allowed for longitudinal analysis, while most cross-sectional studies did not have follow-up periods, which limited the temporal inferences. These differences indicate methodological considerations that influence the depth and applicability of findings.

Socioeconomic Factors and Access to Healthcare (Table 2)

Income and education were the frequent factors determining access to healthcare. Brazil [20] and Mongolia [22] highlighted horizontal inequities where income inequalities really dominated usage rates. In studies from China [21] and Kenya [30], there was generally a split between urban-rural areas, which has proven to be a multiplicand of geography and poverty.

Barriers to Access to Health Care

Financial costs were another main hindrance among the studies. South Asia [33] and West Africa [34] have reported cost as a primary barrier of access to health service. Likewise, insecurity in employment also linked up to unmet healthcare need among South Koreans [23]. Geographical accessibility and the availability of a healthcare service were significant obstacles in such a distant location like Tibet [38].

Access Facilitators

Government policies and health care delivery systems were instrumental in reducing the barriers to access. Universal health coverage systems, as observed in Europe [25] and Australia [28], had a strong effect on the reduction of unmet needs for health care. Other interventions included community-based health interventions in Mali [34] and public health insurance schemes in China [38].

Outcome Measures

Most studies [24, 26, 28, 35] often measured outcomes such as health care use or unmet needs. Examples include measurements of unmet surgical needs in slum populations in India [26] and health-related quality of life in Vietnam [35]. More subtle insights into policy effectiveness were obtained from measuring health inequalities by employing advanced statistical indices in Australia [28] and Germany [24].

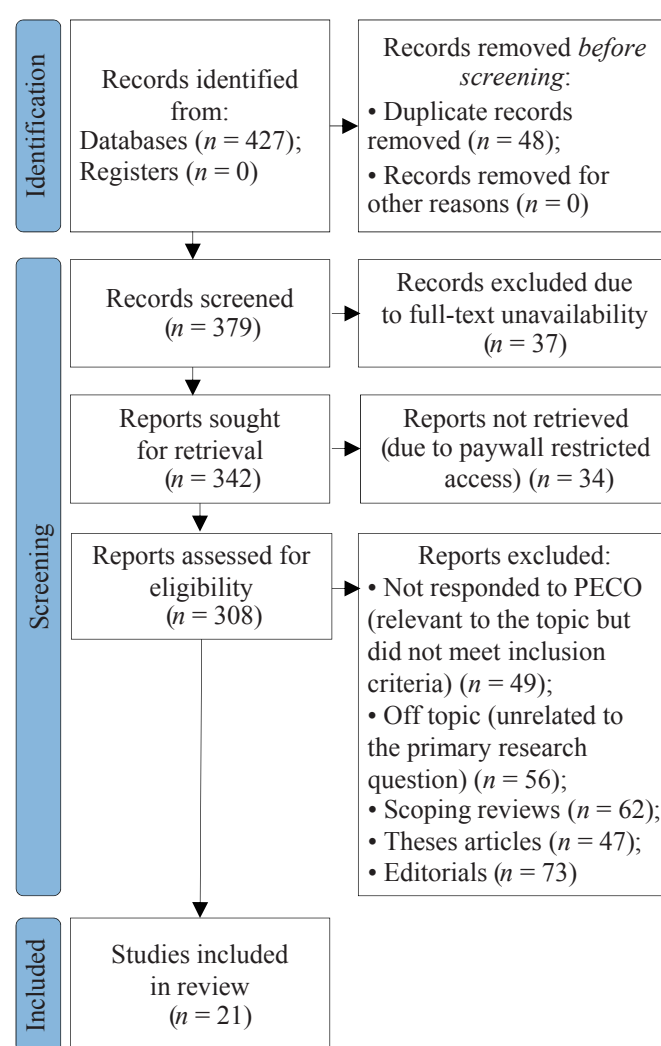


Fig. 1. Description of the different stages of article selection process for the review

Note. The block diagram was created by the authors (as per PRISMA recommendations).

Рис. 1. Описание этапов отбора статей для проведения обзора

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям PRISMA).

Table 1. Baseline characteristics of the included studies

Таблица 1. Исходные характеристики исследований, включенных в обзор

Study ID	Year	Location	Study Design	Sample Size	Mean Age (in years)	Male : Female Ratio	Follow-up Period
Andersson et al. [18]	2020	Sweden	Register-based cohort study	126,406 epilepsy cases, 379,131 controls	18+ years	Matched for controls	2000–2015
Bakibinga et al. [19]	2021	Nigeria, Kenya, Bangladesh, Pakistan	Cross-sectional	7002 households, 6856 adults	Varies by site	Varied; ~50% male	None
Boccolini et al. [20]	2016	Brazil	Cross-sectional	60,202	18+	47.1% male	None
Chen et al. [21]	2022	China	Commission Report	Varied datasets used	65+ for focus on older adults	Not specified	Longitudinal aspects from 1990s onward
Dorjdagva et al. [22]	2015	Mongolia	Cross-sectional	44,510 individuals (2007/2008), 47,908 individuals (2012)	18+	Not specified	None (cross-sectional)
Ha et al. [23]	2019	South Korea	Cross-sectional	2,003 workers	Varied: Workers aged 15+	Varies; Male and Female Workers analyzed separately	None (cross-sectional)
Hoebel et al. [24]	2017	Germany	Cross-sectional	11,811 participants	64.3	5702:6109	None
Hoven et al. [25]	2023	Europe (Multiple Countries)	Multilevel Poisson Regression Analysis	31,616 respondents	68 (Men), 67 (Women)	14,429 Men : 17,187 Women	Retrospective analysis with subsequent wave follow-up
Jindal et al. [26]	2020	India	Cross-sectional, community-based	10,330 individuals in 2066 households	Above 14 years	78.4% male (Household heads)	None
Liu et al. [27]	2021	USA	Cross-sectional survey	108 participants	22–31 years (55%)	20% Black, 57% Hispanic	None
Mather et al. [28]	2014	Australia	Cross-sectional	2,05,709	61.91	49.56% male	Long-term cohort (45 and Up Study)
Mziwira et al. [29]	2022	Morocco	Cross-sectional	537 elderly individuals	68.45	74.7% male	None
Njagi et al. [30]	2020	Kenya	Multilevel analysis of survey data	33,675 households	Varies (adults)	Not specified	None (cross-sectional)
Petroze et al. [31]	2014	Rwanda	Cross-sectional, cluster-based	3,175 individuals	21.9	1:1.13 (Male : Female)	None
Rahman et al. [32]	2024	Bangladesh	Cross-sectional	3,563	42.91	58% male	None
Saito et al. [33]	2016	Nepal	Cross-sectional household survey	9,177 individuals in 1,997 households	Not explicitly provided; categorized into <30, 30-59, 60+	1.01:1 (Male : Female)	None

Table 1. Continued
Таблица 1. Продолжение

Study ID	Year	Location	Study Design	Sample Size	Mean Age (in years)	Male : Female Ratio	Follow-up Period
Sangare et al. [34]	2021	Mali	Cross-sectional	520 participants	38	1.34	None
Tran et al. [35]	2016	Vietnam	Cross-sectional	200 respondents	44.9	38% Male	None
Vahedi et al. [36]	2021	Iran	Cross-sectional	13,005 respondents	15+	Not specified	None (cross-sectional)
Wendt et al. [37]	2022	Southern Brazil	Cross-sectional	1,300	46	Not provided	None
Zhuoga et al. [38]	2023	Tibet, China	Cross-sectional	11,092 (2013) & 10,397 (2018)	16+ years	Balanced (Exact not provided)	None

Note: compiled by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Methods of Evaluation

Logistic regression models were commonly applied, such as in South Korea [23] and Kenya [30], to analyze factors determining unmet health-care needs. Concentration indices, applied in Mongolia [22] and Nepal [33], assessed horizontal inequity. The use of multilevel regression techniques helped break down individual and contextual factors determining health care access in some European studies [25]. These methodological differences underpin the different analytical intensity and purpose of the studies included.

Policy Implications

The results highlight the need for targeted health policies that focus on inequities. For instance, infrastructural development of public healthcare systems in low-income regions is recommended by African [19] and Asian [30] studies to reduce inequalities. Similarly, integrating financial services into healthcare delivery is envisioned to reduce socioeconomic barriers, as explored in North America [27]. The European [25] and Australian [28] studies have shown that universality is effective in reducing inequalities, and other regions can draw scalable models from them.

Barriers to Access (Table 3)

Barriers to access healthcare were multi-dimensional, and differed considerably by income category and health system characteristics. Low-income settings were characterized by pronounced financial and geographic barriers, and were observed in settings with fragmented systems and low availability of providers [22, 31]. Rural populations faced compound challenges because of geographic inaccessibility and infrastructure deficits [38]. High-income settings also identified inequities, often in relation to SES, type of employment, and insurance status, where precarious employment was a common feature that resulted in unmet health needs despite universal healthcare arrangements [23]. Gender and cultural norms also worsened inequities in some settings, especially where traditional roles and beliefs restricted women's utilization of health services [29, 34].

Health System Characteristics and Healthcare Provider Availability

Generally well-integrated, but with much variability in accessibility based on SES and regional disparities, most univer-

sal health care systems in developed economies are represented [18, 24]. Middle-income countries evidenced weaknesses in public-private integration and regional segmentation, allowing inefficiencies in resource utilization and poor services delivery [20, 36]. In Low income settings, decentralized and/or fragmented systems were seen in shortages of skilled medical staff, especially for secondary and surgical services [31, 34]. Community-based health centers and traditional medicine practitioners were widespread in rural settings, but the quality of service was often low and services were not standardized [35].

Cultural and Behavioral Factors

Behavioral factors, including health literacy and stigma, were common in both low- and high-income countries. In lower-middle-income countries, stigma about disability [32] and epilepsy [18] resulted in delayed or avoided use of health services. Health literacy gaps were particularly pronounced in urban slums and among rural populations, further limiting access to available healthcare resources [19, 29]. In high-income countries, self-perceived health needs and insurance complexity influenced healthcare-seeking behavior, particularly among the elderly [24, 28].

Facilitators to Access

Targeted policy interventions and health system reforms were facilitators. UHC and public insurance systems played a crucial role in reducing inequities, especially in high-income countries with established structures [18, 25]. Community health workers and free essential medicines were instrumental in increasing access in lower-income settings, especially among rural and nomadic populations [34, 38]. Incorporation of financial services into clinics for low-income populations was promising in reducing SES-based barriers in high-income countries [27].

Equity Considerations

Equity in healthcare utilization remained a major concern with continued disparities across SES, gender, and geographic divisions. Pro-rich and pro-urban utilization trends were observed in those countries with fragmented systems and a lack of public healthcare coverage [22, 33]. In high-income countries, SES-sensitive policies reduced some disparities but were

Table 2. Socioeconomic factors and access-related information

Таблица 2. Социально-экономические факторы и информация о доступности медицинских услуг

Study ID	Geographical Region	Socioeconomic Determinants	Type of Healthcare Service	Access Barriers	Access Facilitators	Outcome Measures	Policy Relevance	Study Population Characteristics	Methods of Assessment
Andersson et al. [18]	Europe	Income, education	Neurological care	Low SES, limited neurologist access	Public healthcare system	Hospitalizations, income disparity	SES-based epilepsy outcomes	Adults with epilepsy	Chi-square, logistic regression
Bakibinga et al. [19]	Africa, Asia	Household budget, education	Primary care	Cost, poverty, location	Universal Health Coverage (UHC)	Healthcare expenditure, unmet needs	Targeting slum-based inequities	Slum residents	Gini coefficients, regression
Boccolini et al. [20]	South America	Income, education, social class	General health screening	Lack of private insurance, low income	Unified Health System (SUS)	Healthcare underutilization prevalence	Reducing underutilization	Adults aged 18+ in Brazil	Multivariate logistic regression
Chen et al. [21]	East Asia	Education, Income, Urban/Rural	Primary, Long-term, Geriatric Care	Health Literacy, Urban-Rural Divide	Universal Health Insurance, LTCI	Health Outcomes, NCD Burdens	Ageing Policy, Health Systems	Older Adults	Qualitative and Quantitative
Dorjdagva et al. [22]	East Asia	Income, Urban/Rural Divide	Outpatient, Inpatient, Primary Care	Financial Barriers, Regional Segmentation	Social Health Insurance	Horizontal Inequity, Utilization Rates	Health Equity and Access	Adults 18+	Erreygers Concentration Index
Ha et al. [23]	East Asia	Employment Type, Income Level	Hospital-based Services	Precarious Employment, Long Hours	Permanent Employment	Unmet Healthcare Needs	Labor Policy, Healthcare Access	Workers (Permanent and Precarious)	Multivariate Logistic Regression
Hoebel et al. [24]	Europe	Education, occupation, income	Medical, dental, mental	Financial, geographic	Insurance (Statutory and Private)	Perceived unmet needs, health inequalities	Improving health equity in aging populations	Elderly population (50–85 years)	Logistic regression, odds ratios
Hoven et al. [25]	Europe	Employment history, occupational status	General practitioners, specialists	Cost, unavailability of services	Universal healthcare access in Europe	Barriers to healthcare based on employment	European healthcare policy implications	Retrospective data from adults (52–80 years)	Multilevel regression analysis
Jindal et al. [26]	South Asia	Income, education, housing type	Surgical services	Financial constraints, trust issues	Free/subsidized healthcare	Surgical met/unmet needs	Address unmet surgical needs in urban slums	Low-income slum population	SOSAS, descriptive and bivariate analysis

Table 2. Continued
Таблица 2. Продолжение

Study ID	Geographical Region	Socioeconomic Determinants	Type of Healthcare Service	Access Barriers	Access Facilitators	Outcome Measures	Policy Relevance	Study Population Characteristics	Methods of Assessment
Liu et al. [27]	North America	Financial stress, poverty	Prenatal care services	Financial stress, social risks	Clinic-based financial services	Interest in financial services	Integrating financial services	Low-income prenatal patients	Multivariate log-binomial regression
Mather et al. [28]	Oceania	Income, education, SEIFA Index	Medical and dental consultations	SES-based disparities	Universal healthcare	Health inequality via RII	SES-sensitive health policies	Adults aged 45+ in Australia	Relative Index of Inequality (RII)
Mziwira et al. [29]	North Africa	Education, employment, marital status	Primary healthcare	Gender disparities in health access	Government healthcare programs	Chronic diseases, healthcare utilization	Improve elderly healthcare policies	Elderly population (60+)	Structured interviews, anthropometric data
Njagi et al. [30]	Africa	Wealth, education	Inpatient, outpatient services	Cost-related unmet need	Health financing mechanisms	Unmet healthcare needs due to cost	Health equity in Kenya	Kenyan households	Multilevel logistic regression
Petroze et al. [31]	Sub-Saharan Africa	Income, rural vs urban	Surgical, primary, and secondary care	Low surgical workforce density	National health insurance	Injury-related surgical needs, disabilities	Strengthen surgical care in LMICs	Mixed rural and urban	SOSAS survey tool
Rahman et al. [32]	Asia	Wealth quintile, occupation, region	Government and private healthcare	Cost, family support, facility absence	Government hospitals, wealthier regions	Healthcare access within 3 months	Disability-inclusive health programs	Persons with disabilities in Bangladesh	Multilevel mixed-effect logistic regression
Saito et al. [33]	South Asia	Household economic status, education level, marital status	Public, private, and traditional healthcare providers	Economic burden, underutilization of public services	Free essential drug provision at public facilities	Healthcare utilization across provider types, horizontal inequity index (HI)	Strengthening public healthcare access for the poorest	Urban households; demographic distribution of need factors (age, sex, morbidity)	Concentration index, decomposition analysis, horizontal inequity index (HI)
Sangare et al. [34]	West Africa	Poverty, gender, education	Community-based health interventions	Cost, transportation, gender	Community health workers	Barriers to health access, perception of healthcare	Health policy for nomadic communities	Nomadic communities	Survey and chi-squared tests

Table 2. Continued
Таблица 2. Продолжение

Study ID	Geographical Region	Socioeconomic Determinants	Type of Healthcare Service	Access Barriers	Access Facilitators	Outcome Measures	Policy Relevance	Study Population Characteristics	Methods of Assessment
Tran et al. [35]	Southeast Asia	Ethnicity, income, household expenditure	Modern and traditional medicine	Distance, quality, cost	Community health centers	Health-related quality of life, HRQOL	Healthcare improvement in rural Vietnam	Residents in remote/mountainous areas	Descriptive and multivariate regression
Vahedi et al. [36]	Middle East	Education, Income, Residence Type	Outpatient Services	Cost, Service Availability	Complementary Insurance	Unmet Need Prevalence, Causes	Healthcare System Equity	General Population 15+	Multivariable logistic regression
Wendt et al. [38]	South America	Income, assets index, education	Medical and dental consultations	Low public health coverage for poor	Family Health Strategy	Health service accessibility disparities	Addressing local inequalities	Urban adults aged 18+ in Southern Brazil	Complex measures of inequality (SII, CIX)
Zhuoga et al. [39]	Asia	Income, education, employment status	Inpatient care	Geographic and financial	NRCMS, government reforms	Inpatient care utilization and unmet needs	Improving equity in Tibet	Residents aged 16+ in Tibet	Concentration and inequity indices

Note: compiled by the authors.
Примечание: таблица составлена авторами.

Table 3. Barriers, healthcare system features, and cultural aspects
Таблица 3. Препятствия, особенности системы здравоохранения и культурные аспекты

Study ID	Country Income Classification	Barriers to Access	Healthcare System Characteristics	Provider Availability	Cultural and Behavioral Factors	Facilitators to Access	Equity Considerations	Long-Term Impact	Statistical Measures Used
Andersson et al. [18]	High Income	Low SES impacting access	Universal healthcare system	Neurology-specialized care	Access linked to SES	Public insurance	Epilepsy severity linked to SES	Improved epilepsy outcomes	Regression analysis
Bakibinga et al. [19]	Low and Lower-Middle Income	Inequities in household budgets	Fragmented in slums	Limited in slum areas	Health-care-seeking behavior differences	Targeted interventions	Within-slum disparities	Improved UHC metrics	Gini coefficients, regression models
Boccolini et al. [20]	Upper-Middle Income	Low education and income levels	Public-private gaps in SUS	Concentrated in urban areas	Health literacy gaps	Family Health Strategy	Race, income, and class factors	Reduced inequities in Brazil	Adjusted Odds Ratios (AOR)

Table 3. Continued
Таблица 3. Продолжение

Study ID	Country Income Classification	Barriers to Access	Healthcare System Characteristics	Provider Availability	Cultural and Behavioral Factors	Facilitators to Access	Equity Considerations	Long-Term Impact	Statistical Measures Used
Chen et al. [21]	Upper-Middle Income	Urban-Rural Divide, Cultural Barriers	Integrated, Aging Focus	Geriatric, Rehabilitation Shortages	Family Care Traditions	Age-Friendly Environments	Urban-Rural, Gender, Income	LTCI Integration Challenges	Prevalence, Mortality Trends
Dorjdagva et al. [22]	Lower-Middle Income	Financial Costs, Geographic Access	Fragmented, Regionally Segmented	Shortages in Rural Areas	Stigma, Health-Seeking Behavior	Government Strategies, Insurance	Pro-Rich and Pro-Poor Inequity	Policy Reform Needs	Concentration Indices
Ha et al. [23]	High Income	Precarious Jobs, Low Income	Universal but Variable	Varies by Employment Type	Long Work Hours	Permanent Worker Benefits	Employment-based Inequities	Workplace Health Policy	Odds Ratios, Logistic Models
Hoebel et al. [24]	High Income	Financial and social inequities	Integrated with statutory/private insurance	Available but urban-focused	Health literacy, self-perceived needs	Insurance systems	Age, income, region	Potential policy reform for aging	Odds ratios, prevalence rates
Hoven et al. [25]	High Income	Cost, employment adversities	Universal but inequities persist	Varies by country and region	Employment-related access disparity	Universal health coverage (UHC)	Employment history and gender disparities	Better integration of social and health policies	Multilevel Poisson regression
Jindal et al. [26]	Lower-Middle Income	Cost, lack of awareness, trust	Universal free/subsidized care	Surgical workforce shortages	Mistrust in system, fear of surgery	Community engagement, free programs	Targeting marginalized groups	Reduced unmet surgical needs	Descriptive and bivariate analysis
Liu et al. [27]	High Income	Financial stress, poverty	Safety-net system	Clinic-specific providers	Stigma of poverty	Integrated services in clinics	SES-based health disparities	Mitigation of poverty impact	Adjusted Risk Ratios
Mather et al. [28]	High Income	Area-based SES underestimates inequality	Universal healthcare	Ample	Weaker SES-health link in elderly	SES-independent policies	Young vs elderly SES disparities	SES-specific health policies	RII across SES measures
Mziwira et al. [29]	Lower-Middle Income	Gender-based disparities	Government-supported	Limited access in rural areas	Traditional norms, gender roles	Healthcare system reforms	Gender-sensitive policies	Enhanced elderly healthcare services	Chi-square, Tukey's test
Njagi et al. [30]	Lower-Middle Income	Cost-related barriers	Devolved county systems	Uneven across counties	Perceptions of illness seriousness	County-based health initiatives	County variations	Reduced regional disparities	ICC, multilevel models

Table 3. Continued
Таблица 3. Продолжение

Study ID	Country Income Classification	Barriers to Access	Healthcare System Characteristics	Provider Availability	Cultural and Behavioral Factors	Facilitators to Access	Equity Considerations	Long-Term Impact	Statistical Measures Used
Petroze et al. [31]	Low Income	Geographic, workforce, financial	Decentralized, insurance-based	Limited surgeons and infrastructure	Stigma, limited health literacy	National health insurance coverage	Address rural disparities	Improved injury-related care	Population-weighted descriptive stats
Rahman et al. [32]	Lower-Middle Income	Costs, lack of family support	Government-driven, merit-based care	Overcrowded and limited disability-friendly	Disability stigma in LMICs	Regional health programs	Wealth quintiles	Better disability health coverage	Multilevel regression
Saito et al. [33]	Low Income	Pro-rich bias in private healthcare utilization, limited public utilization despite free services	Public sector financed through general government revenues; private sector operates on fee-for-service basis	Limited public service uptake; higher utilization of private providers	Stigma, limited awareness of free public services	Free essential medicines at public facilities	Addressing economic disparities in utilization	Potential for reducing household financial burdens through better public health management	Concentration index (CI: 0.062 for all providers, 0.070 for private), Horizontal Inequity Index (HI: 0.029 for all providers)
Sangare et al. [34]	Low Income	Cost, transportation, cultural norms	Poorly distributed facilities	Sparse availability	Gender preferences, lifestyle barriers	Community healthcare workers	Poverty and education gaps	Targeted nomadic healthcare policies	Descriptive stats, chi-squared tests
Tran et al. [35]	Lower Middle Income	Cost, distance, poor service quality	Community-based health centers, TM	Community health providers	Traditional vs modern medicine beliefs	Local health centers	Ethnicity, rural vs urban disparities	Improved rural health outcomes	HRQOL scores, multivariate regression
Vahedi et al. [36]	Upper-Middle Income	Cost, Accessibility, Acceptability	Under-resourced in Areas	Varies by Region	Postponement, Self-Medication	Supplementary Insurance	Economic and Regional Disparities	Healthcare Reform	Odds Ratios, Logistic Models
Wendt et al. [38]	Upper-Middle Income	Healthcare disparity by wealth and SES	Low local health services availability	Variable in urban zones	Diverse urban-rural behaviors	Family Health Program	Quartile-based wealth measures	Targeted public health strategies	Slope Index (SII), Concentration Index (CIX)
Zhuoga et al. [39]	Upper-Middle Income	High-altitude logistics, financial hardship	NRCMS with low professional density	Sparse in rural regions	Traditional beliefs, chronic disease focus	Health reforms improving affordability	Gender and region-sensitive needs	Improved equity indices	HI, concentration indices

Note: compiled by the authors.
Примечание: таблица составлена авторами.

not enough to remove inequities [23, 28]. Gender-sensitive reforms and focused interventions for marginalized groups brought positive effects in regions with strong disparities along gender and regional lines [29, 36].

Long-term effects and policy implications (Table 4)

By income classification, long-run impacts of health policies were heterogeneous, whereas high-income regions with UHC frameworks in place showed better health outcomes together with reduced unmet needs even as SES-related disparities lingered, indicating a need to better fine-tune reforms [25, 28]. Middle-income countries demonstrated evidence for targeted reforms, such as Brazil's Family Health Strategy, in reducing inequities and improving access in more vulnerable populations [20, 37]. Low-income areas experienced important implementation challenges that related primarily to workforce shortages and limitations in infrastructure, but community-based interventions did show promise in overcoming geographic and cultural barriers [34, 35].

Comparison across various regions revealed that decentralization and community engagement best suited low-income settings, whereas high-income countries relied on integrated systems with SES-sensitive policies. Middle-income transitional models tried to balance the problems of equity and efficiency through innovative supplementary insurance and localized interventions approaches [36, 38].

Statistics

Various statistical methodologies were used in evaluating access and equity in health care. Logistic regression models and odds ratios dominated high-income and middle-income researches in the identification of predictors for unmet needs [23, 24]. Concentration indices and inequity measures, such as the Relative Index of Inequality (RII), were used to quantify disparities in both utilization and access across SES strata [22, 28]. Descriptive statistics and chi-squared tests were the most common analysis tools used in low-income settings to assess community-based interventions and regional inequities [34, 38].

Bias assessment observations

For the cross-sectional studies (Figure 2), Bakibinga et al. [19] demonstrated moderate selection, performance, and reporting biases with low overall bias. Serious or moderate biases were detected by Boccolini et al. [20] and Dorjdagva et al. [22] in individual domains but remained low overall bias. Ha et al. [23] and Hoebel et al. [24] had serious concerns with respect to multiple domains with the respective moderate and low overall bias. Jindal et al. [26], Njagi et al. [30], and Tran et al. [35] showed moderate bias in several domains, thereby having moderate overall risk. Other studies like Liu et al. [27] and Petroze et al. [31] have serious bias in the detection and attrition domains, leading to high overall bias. Sangare et al. [34], Vahedi et al. [36], and Wendt et al. [38] had moderate to serious detection and attrition biases, which gave rise to moderate to serious overall risks.

For the cohort studies (Figure 3), Andersson et al. [18] showed low bias in all domains with a low overall risk. Chen et al. [21] showed serious detection bias but retained a low overall bias because of minimal concerns in other domains.

Hoven et al. [25] showed moderate selection bias but low bias in other domains, culminating in moderate overall bias.

DISCUSSION

Impact of Healthcare Policies on Addressing Health Disparities

Healthcare policies tend to play a critical role in defining strategies and outcomes when addressing health disparities. Policies at all levels-national, regional, and institutional-impacted access to and quality of health care services. Such factors as funding mechanisms, insurance frameworks, reimbursement policies, and models of healthcare delivery determine the manner in which resources are equitably distributed and utilized. Thus, a complete understanding of the dynamics of these aspects should be sought by health managers in order to design and implement interventions that have the appropriate impact [39].

However, a few policies might indirectly worsen disparities through the resultant imbalance in the distribution of resources. An example is funding mechanisms that may not take into account the needs of underserved populations or marginalized communities. Such mechanisms, therefore, will perpetuate existing disparities [40]. Balancing these imbalances calls upon healthcare managers to advocate for inclusive funding models that specifically target vulnerable communities. In that regard, cultural competence will be integrated into policy frameworks such that healthcare services are responsive to diverse population needs [41]. This includes policies which require cultural competency training, support for interpreter services and culturally tailored care, all of which enables healthcare managers to provide more responsive and inclusive care.

Demographic trends, such as aging populations, require policy changes responsive to their distinct health-care needs. Policies that can support targeted approaches for the elderly may be able to empower healthcare managers to place resources effectively in designing services meeting those particular needs [42]. Policies that focus on patient-centered care can also greatly decrease disparities. This kind of care approach focuses on involving the patient in decision-making and incorporates social determinants of health into care. This provides health managers with a structured approach to address inequities [43]. The advancement of health information technology, including electronic health records and telehealth, offers opportunities to enhance access, communication, and outcome monitoring [44]. Making policies to adopt these technologies is essential to support healthcare managers in minimizing disparities across diverse populations [45].

Thematic Assessments Obtained in this Review

Studies conducted in high-income areas, such as those of Andersson et al. [18], Hoebel et al. [24], and Hoven et al. [25], continue to find SES and work-related differences are major contributors to problems related to the accessibility of care, regardless of having a universal care system in place. These findings were similar in their focus on SES-sensitive inequities but differed in their emphasis; for example, Andersson et al. [18] linked low SES with specialized neurological care gaps, whereas Hoebel et al. [24] emphasized disparities in health literacy among elderly populations. Hoven et al. [25] added a

Table 4. Policy details, challenges, and global comparisons

Таблица 4. Детали проводимой политики, проблемы и сравнения на глобальном уровне

Study ID	Policy Type	Policy Level	Target Population	Implementation Challenges	Cost-Effectiveness	Success Indicators	Equity Impact	Case Examples	Global Comparisons
Andersson et al. [18]	SES-based interventions	National (Sweden)	Low SES adults with epilepsy	Ensuring equitable access	Not assessed	Improved care access for epilepsy	SES-aligned care improvements	SES-focused epilepsy care reforms	SES and epilepsy in public systems
Bakibinga et al. [19]	Health equity-focused reforms	Community and national	Slum residents	Identifying the poorest households	Not explicitly evaluated	Reduced healthcare inequality	Addressing slum inequities	CHE measurement approaches	UHC challenges in LMICs
Boccolini et al. [20]	Universal health access	National	Poor and vulnerable Brazilians	Persistent inequalities	Not explicitly evaluated	Higher access among poor	Pro-poor access improvements	Family Health Strategy outcomes	Global SUS comparisons
Chen et al. [21]	Ageing, Healthcare Integration	National and Regional	Older Adults	Fragmentation, Funding Gaps	Qualitative Evidence	Improved Health Outcomes	Gender and Regional Equity	LTICI Pilots in Cities	HIC and LMIC Policies
Dorjdagva et al. [22]	Health Financing, Access	National	General Population	Rural Accessibility, Financing Gaps	Limited Data	Reduction in Inequity	Pro-Poor Outcomes	Social Health Insurance Implementation	Developing Countries
Ha et al. [23]	Worker Protection, Health Policy	National	Workers (Permanent, Precarious)	Enforcement of Worker Benefits	Not Evaluated	Reduction in Unmet Needs	Improved Worker Health Access	None Provided	OECD Nations
Hoebel et al. [24]	Health equity and access	National	Elderly	Statutory vs private insurance inequities	Not evaluated	Reduced inequities in aging	Age, region, income disparities	Insurance reforms	European aging policies
Hoven et al. [25]	Workplace and healthcare integration	European (Multiple Countries)	Adults with employment history	Persistent historical adversities	Not evaluated	Reduced perceived barriers	Work-related health disparities	European comparisons	Global healthcare access studies
Jindal et al. [26]	Urban healthcare interventions	Local (Urban slums)	Low-income urban population	Awareness, infrastructure gaps	Not evaluated	Higher surgical utilization rates	Reducing slum healthcare disparities	Universal health programs in India	Urban slum health globally
Liu et al. [27]	Financial service integration	Local (Clinic-based)	Low-income prenatal patients	Coordination of financial services	Not assessed	Interest in financial services	Reducing financial barriers	Clinic-based financial services	Clinic-based services in poverty
Mather et al. [28]	SES-based health reforms	National	Elderly Australians	Sensitive SES measurements	Not explicitly evaluated	Reduced SES-based health disparity	Improved SES-sensitive health outcomes	RII evaluations	Oceania SES studies
Mziwira et al. [29]	Elderly health policy	National	Elderly individuals	Gender disparities, resource allocation	Not evaluated	Improved healthcare access	Gender equity in healthcare	Elderly care reforms in Morocco	Elderly healthcare in North Africa

Table 4. Continued
Таблица 4. Продолжение

Study ID	Policy Type	Policy Level	Target Population	Implementation Challenges	Cost-Effectiveness	Success Indicators	Equity Impact	Case Examples	Global Comparisons
Njagi et al. [30]	County-level health financing	County and national	Marginalized Kenyan households	Cost burden	Not evaluated	Reduced cost-related unmet need	Regional equity in access	County-based initiatives	Kenyan health disparities
Petroze et al. [31]	Surgical care policy	National	General population, injured individuals	Workforce and resource constraints	Not evaluated	Reduced injury-related unmet needs	Geographic and income parity	SOSAS application in Rwanda	Surgical disparities in LMICs
Rahman et al. [32]	Disability-inclusive policies	National	Persons with disabilities in Bangladesh	Disability stigma and infrastructure	Not explicitly evaluated	Better healthcare service access	Disability-aware access reforms	Regional healthcare models	Disability studies in LMICs
Saito et al. [33]	Health equity and financial protection policies	National	Urban households in low-income settings	High out-of-pocket payments, inadequate financial protection coverage	Not evaluated	Reduced inequities in healthcare utilization, increased use of public services	Pro-poor utilization trends in public services	Free essential drug provision as a starting point	Comparison with public-private equity in Hong Kong, Bangladesh, and African nations
Sangare et al. [34]	Community-based intervention	Regional	Nomadic communities	Mobility and poverty	Not evaluated	Increased access for nomads	Access for marginalized groups	Cultural-sensitive interventions	Nomadic health globally
Tran et al. [35]	Rural health enhancement	National	Rural residents	Distance and traditional medicine reliance	Not evaluated	Improved HRQOL	Rural vs urban equity	Community health initiatives	Rural health challenges in LMICs
Vahedi et al. [36]	Healthcare Equity	National	General Population	Financial Sustainability	Not Evaluated	Decreased SUN Rates	Regional and Economic Equity	None Provided	Regional Studies in MENA
Wendt et al. [38]	Targeted equity programs	Local	Urban poor in Southern Brazil	Healthcare access gaps	Not explicitly evaluated	Improved local health equity	Wealth-based access parity	FHS implementation results	Local vs national health disparities
Zhuoga et al. [39]	Equity-focused healthcare	National	High-need residents in Tibet	Geographic barriers	Not explicitly evaluated	Reduced unmet healthcare needs	Income and region-sensitive equity	NRCMS contributions	Chinese equity in LMICs

Note: compiled by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

		Risk of bias						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	Overall
Study	Bakibinga et al. [19]	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕
	Boccolini et al. [20]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊖	⊕	⊕
	Dorjdagva J et al. [22]	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕
	Ha R et al. [23]	⊗	⊗	⊖	⊕	⊗	⊖	⊖
	Hoebel J et al. [24]	⊗	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕
	Jindal RM et al. [26]	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕	⊗	⊖
	Liu PY et al. [27]	⊖	⊗	⊗	⊗	⊖	⊕	⊗
	Mather T et al. [28]	⊖	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
	Mziwira M et al. [29]	⊗	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕
	Njagi et al. [30]	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
	Petroze et al. [31]	⊕	⊖	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗
	Rahman et al. [32]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗	⊗
	Saito et al. [33]	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Sangare et al. [34]	⊕	⊕	⊗	⊗	⊗	⊖	⊖
	Tran et al. [35]	⊕	⊖	⊗	⊖	⊗	⊕	⊖
	Vahedi et al. [36]	⊖	⊖	⊗	⊖	⊗	⊕	⊕
	Wendt et al. [38]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊖	⊖	⊗
	Zhuoga et al. [39]	⊖	⊖	⊗	⊕	⊕	⊖	⊕
Judgement:		⊗	⊖	⊕	Low			
		High	Unclear					

Fig. 2. Bias assessment across the cross-sectional studies included in the review

Notes: The figure was created by the authors; D1 — Selection; D2 — Performance; D3 — Detection; D4 — Attrition; D5 — Reporting; D6 — Other.

Рис. 2. Оценка систематической ошибки в поперечных исследованиях, включенных в обзор

Примечания: рисунок выполнен авторами; D1 — отбор; D2 — проведение; D3 — выявление; D4 — отсев; D5 — выборочное сообщение; D6 — другое.

broader European perspective, highlighting regional and employment-based inequities.

In middle-income countries like Brazil (Boccolini et al. [20]) and China (Chen et al. [21]), urban-rural divides and gaps in public-private healthcare integration were salient themes. They converged on financial barriers and systemic

inefficiencies as challenges but diverged in scope. Boccolini et al. [20] focused on underutilization through the Family Health Strategy, whereas Chen et al. [21] looked at long-term care needs and aging-focused health reforms. Both studies showed the relevance of integrated health policies but presented different challenges for specific populations. Low-in-

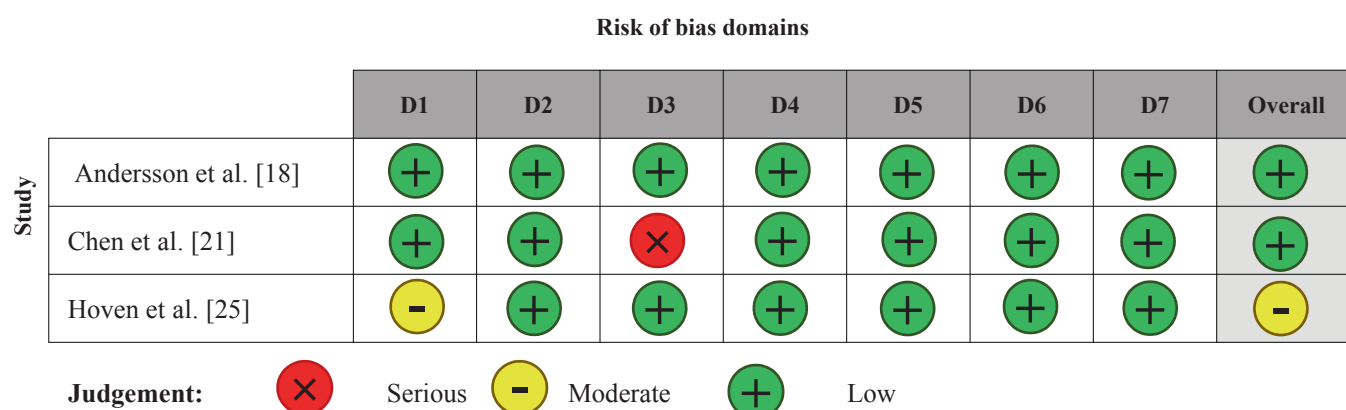


Fig. 3. Bias assessment across the cohort studies and reports included in the review

Notes: The figure was created by the authors. Domains: D1 — Bias due to confounding; D2 — Bias due to selection of participants; D3 — Bias in classification of interventions; D4 — Bias due to deviations from intended interventions. D5 — Bias due to missing data; D6 — Bias in measurement of outcomes; D7 — Bias in selection of the reported result.

Рис. 3. Оценка систематической ошибки в когортных исследованиях и отчетах, включенных в обзор

Примечания: рисунок выполнен авторами; Домены: D1 — риск влияния вмешивающихся факторов; D2 — предвзятость при отборе участников; D3 — предвзятость при классификации вмешательств; D4 — смещение, связанное с отклонением от намеченного вмешательства; D5 — смещение, связанное с отсутствием данных; D6 — предвзятость в оценке результатов; D7 — выборочное представление результатов.

come contexts from Mali (Sangare et al. [34]) and Kenya (Njagi et al. [30]) reported high geographical and cost-related barriers, consistent with a lack of infrastructure and insufficient workforce. Sangare et al. [34] pointed to cultural barriers as including gender roles, but Njagi et al. [30] referenced regional inequalities that are enhanced through cost-related barriers. Results were similar in indicating multiple layers of poverty, though they differed in focusing more on cultural or systemic aspects.

Community-based interventions studies, such as Petroze et al. [31] in Rwanda and Tran et al. [35] in Vietnam, emphasize the same kind of success into healthcare access among the rural and deprived populations. Both the studies emphasized the importance of the local health center and community involvement, though Petroze et al. [31] emphasized surgical care gaps, whereas Tran et al. [35] stated to integrate traditional and modern medicines. Methodologically, studies such as Dorjdagva et al. [22] and Saito et al. [33] of Asia applied more advanced measurements like concentration indices to the measurement of inequity. These statistical approaches made it possible to have relatively comparable insights into pro-rich trends in utilization, with analyses of similar rigor. However, the context of inequities—financial costs in Mongolia [22] versus provider shortages in Nepal [33]—emphasized contextual variability.

Misinformation and Health Care Decisions

Our review findings indicated that structural barriers include socioeconomic disparities, and Reyna et al. [47] pointed out cognitive processing and misinformation in healthcare decision-making. Reyna et al. [47] determined how misinformation shapes perceptions of health care, and "gist" processing influences decisions more strongly than factual knowledge. This dimension was absent in our review; however, it emphasizes that public health strategies must address misinformation in order to improve the uptake of preventive care services.

Economic Crises and Health Inequities

Our review identified financial resource constraints as an important obstacle for access to healthcare, particularly for low- and middle-income settings. Broadbent et al. [48] extended this by examining the wider ripple effects of economic crises; for example, cost-of-living crisis, on population health, pointing out how policy intervention, such as welfare provision, can help mitigate vulnerable populations. While our review looked specifically at direct financial barriers from the healthcare system, Broadbent et al. [48] took a broader macro-economic view, highlighting the role of integrated policies in tackling health inequities.

Equity in Public Health Practice

Both our review and Liburd et al. [49] highlighted the role of health equity in public health practice. Liburd et al. [48] noted the need for multifaceted frameworks and culturally competent interventions in achieving equity, similar to the specific recommendations in our review about tailoring interventions to underserved groups. In contrast, Liburd et al. [49] emphasized the conceptual approach to integrate equity into public health functions and added more to the idea of the integration of equity in public health functions.

Population-Specific Challenges

Our review discussed barriers and facilitators to health care access among different population groups, whereas Mytton et al. [50] have emphasized the significance of adolescence as a critical period in the life cycle. They underscored long-term consequences of health behaviors and rising risks during adolescence, including vaping and online harms. Although our results were more general, addressing population-level inequities, Mytton et al. [50] provided some insight into how to address vulnerabilities in a particular population, emphasizing the importance of age-sensitive policy interventions.

Healthcare Quality and Safety

Vikan et al. [51] assessed the linkage of patient safety culture score to the rate of adverse events as part of highlighting the safety considerations in service delivery. Though our literature review is centered around inequities and equity in the delivery of health care, Vikan et al. [51] was keen on quality aspects in healthcare services. The general consensus, as observed by the review, suggested the requirement for consistent approaches and more elaborate analysis of assessments toward healthcare in the entire sector.

Implementation of Universal Health Coverage

Our review and Preker et al. [52] both highlighted the potential of UHC to reduce inequities. Preker et al. [51] specifically looked at the implementation of UHC in middle- and upper-middle-income countries, focusing on challenges related to political sustainability and resource constraints. While our review looked at access barriers and facilitators, Preker et al. [52] provided a detailed analysis of institutional factors that affect UHC sustainability, thus providing a complementary perspective on how to achieve equitable healthcare systems.

Limitations

This study was limited by the heterogeneity in study designs, populations, and methodologies that limited the possibility of comparisons between findings. The inclusion of cross-sectional studies prevented inferring causality. Differences in socioeconomic and healthcare system characteristics across regions introduced contextual biases, and the generalizability of results was compromised. In addition, the lack of standardized metrics for evaluating healthcare access and equity led to inconsistencies in reported outcomes. Numerous studies suffered from missing longitudinal follow-up, which made it not

possible to evaluate properly long-term impacts of policies. Many studies were based on self-reported information, which increased recall and reporting bias, and some regions were underrepresented in rural and marginalized populations, limiting the generalizability of results.

Future Implications and Recommendations

Access to care could be made fairer through financial and geographical barriers reduction, especially in low- and middle-income regions. Reducing disparities will require integrated healthcare systems with a balance of urban and rural focuses. Community-based interventions should be a part of Universal Health Coverage initiatives, and there must be a strengthening of health infrastructure in underserved regions. Health literacy improvement and stigma reduction should be especially emphasized among vulnerable populations. Consistent measures to evaluate access to and equity in healthcare need to be developed to maintain standards in research and policy review. Additionally, longitudinal studies should be encouraged to better understand the long-term impact of health policies.

CONCLUSION

The obtained findings collectively demonstrate that healthcare access is universally influenced by SES, financial, and geographic barriers, albeit with regional variations. High-income studies provided insights into nuanced inequities within robust systems, while middle- and low-income studies highlighted structural and resource-related challenges. Despite differences in focus, the findings consistently underscored the need for equity-sensitive, context-specific health policies to mitigate disparities globally. Such comparisons highlighted large thematic consistencies while demonstrating the vast regional challenges that shape healthcare access.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ni X, Li Z, Li X, Zhang X, Bai G, Liu Y, Zheng R, Zhang Y, Xu X, Liu Y, Jia C, Wang H, Ma X, Zheng H, Su Y, Ge M, Zeng Q, Wang S, Zhao J, Zeng Y, Feng G, Xi Y, Deng Z, Guo Y, Yang Z, Zhang J. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study. *Lancet*. 2022;400(10357):1020–1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01541-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01541-0)
- Ahonen EQ, Winkler MR, Hajat A. Work, Health, and the Ongoing Pursuit of Health Equity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14047. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114047>
- Mafla AC, Moran LS, Bernabe E. Maternal Oral Health and Early Childhood Caries amongst Low-Income Families. *Community Dent Health*. 2020;37(3):223–228. https://doi.org/10.1922/CDH_00040Mafla06
- Brown LE, França UL, McManus ML. Socioeconomic Disadvantage and Distance to Pediatric Critical Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(12):1033–1041. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002807>
- Zhou Y, Guo Y, Liu Y. Health, income and poverty: evidence from China's rural household survey. *Int J Equity Health*. 2020;19(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-1121-0>
- D'Avila OP, Chisini LA, Costa FDS, Cademartori MG, Cleff LB, Castilhos ED. Use of Health Services and Family Health Strategy Households Population Coverage in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2021;26(9):3955–3964. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.11782021>
- Hong SN, Kim JK, Kim DW. The Impact of Socioeconomic Status on Hospital Accessibility in Otorhinolaryngological Disease in Korea. *Asia Pac J Public Health*. 2021;33(2–3):287–292. <https://doi.org/10.1177/1010539520977320>
- Montañez-Hernández JC, Alcalde-Rabanal J, Reyes-Morales H. Socioeconomic factors and inequality in the distribution of physicians and nurses in Mexico. *Rev Saude Publica*. 2020;54:58. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002011>
- Asare AO, Maurer D, Wong AMF, Ungar WJ, Saunders N. Socioeconomic Status and Vision Care Services in Ontario, Canada: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2022;241:212–220.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.020>
- Dantas MNP, Souza DLB, Souza AMG, Aiquoc KM, Souza TA, Barbosa IR. Factors associated with poor access to health services in Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;24:e210004. Portuguese, English. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210004>
- Cheng JM, Batten GP, Cornwell T, Yao N. A qualitative study of healthcare experiences and challenges faced by ageing homebound adults. *Health Expect*. 2020;23(4):934–942. <https://doi.org/10.1111/hex.13072>
- Meshesha BR, Sibhatu MK, Beshir HM, Zewude WC, Taye DB, Getachew EM, Merga KH, Kumssa TH, Alemayue EA, Ashuro AA, Shagre MB, Gebreegziabher SB. Access to surgical care in Ethiopia: a cross-sectional retrospective data review. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):973. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08357-9>
- Olfson M, Mauro C, Wall MM, Choi CJ, Barry CL, Mojtabai R. Healthcare coverage and service access for low-income adults with substance use disorders. *J Subst Abuse Treat*. 2022;137:108710. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108710>
- Aronu NI, Atama CS, Chukwu NE, Ijeoma I. Socioeconomic Dynamics in Women's Access and Utilization of Health Technologies in Rural Nigeria. *Community Health Equity Res Policy*. 2022;42(2):225–232. <https://doi.org/10.1177/0272684X20972643>
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco

- AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
16. Igelström E, Campbell M, Craig P, Katikireddi SV. Cochrane's risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) is frequently misapplied: A methodological systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2021 Dec;140:22–32. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.08.022>
 17. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6(12):e011458. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011458>
 18. Andersson K, Ozanne A, Edelvik Tranberg A, E Chaplin J, Bolin K, Malmgren K, Zelano J. Socioeconomic outcome and access to care in adults with epilepsy in Sweden: A nationwide cohort study. *Seizure*. 2020;74:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.001>
 19. Improving Health in Slums Collaborative. Inequity of healthcare access and use and catastrophic health spending in slum communities: a retrospective, cross-sectional survey in four countries. *BMJ Glob Health*. 2021;6(11):e007265. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007265>
 20. Boccolini CS, de Souza Junior PR. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health*. 2016;15(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12939-016-0444-3>
 21. Chen X, Giles J, Yao Y, Yip W, Meng Q, Berkman L, Chen H, Chen X, Feng J, Feng Z, Glinkaya E, Gong J, Hu P, Kan H, Lei X, Liu X, Steptoe A, Wang G, Wang H, Wang H, Wang X, Wang Y, Yang L, Zhang L, Zhang Q, Wu J, Wu Z, Strauss J, Smith J, Zhao Y. The path to healthy ageing in China: a Peking University-Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10367):1967–2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01546-X)
 22. Dorjdagva J, Batbaatar E, Dorjsuren B, Kauhanen J. Income-related inequalities in health care utilization in Mongolia, 2007/2008–2012. *Int J Equity Health*. 2015;14:57. <https://doi.org/10.1186/s12939-015-0185-8>
 23. Ha R, Jung-Choi K, Kim CY. Employment Status and Self-Reported Unmet Healthcare Needs among South Korean Employees. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):9. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010009>
 24. Hoebel J, Rommel A, Schröder SL, Fuchs J, Nowossadeck E, Lampert T. Socioeconomic Inequalities in Health and Perceived Unmet Needs for Healthcare among the Elderly in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1127. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101127>
 25. Hoven H, Backhaus I, Geró K, Kawachi I. Characteristics of employment history and self-perceived barriers to healthcare access. *Eur J Public Health*. 2023;33(6):1080–1087. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad178>
 26. Jindal RM, Tiwari S. Challenges to Achieving Surgical Equity in Slums. *Int J Public Health*. 2025 Jan 13;69:1608098. <https://doi.org/10.3389/ijph.2024.1608098>
 27. Liu PY, Bell O, Wu O, Holguin M, Lozano C, Jasper E, Saleeby E, Smith L, Szilagyi P, Schickedanz A. Interest in Clinic-Based Financial Services among Low-Income Prenatal Patients and its Association with Health-Related Social Risk Factors. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211024425. <https://doi.org/10.1177/21501327211024425>
 28. Mather T, Banks E, Joshy G, Bauman A, Phongsavan P, Korda RJ. Variation in health inequalities according to measures of socioeconomic status and age. *Aust N Z J Public Health*. 2014;38(5):436–440. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12239>
 29. Mziwira M, Ahaji A, Naciri K, Belahsen R. Socio-economic characteristics, health status and access to health care in an elderly Moroccan community: study of the gender factor. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2022;73(3):341–349. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2022.0224>
 30. Njagi P, Arsenijevic J, Groot W. Cost-related unmet need for healthcare services in Kenya. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05189-3>
 31. Petroze RT, Joharifard S, Groen RS, Niyonkuru F, Ntaganda E, Kushner AL, Guterbock TM, Kyamanywa P, Calland JF. Injury, disability and access to care in Rwanda: results of a nationwide cross-sectional population study. *World J Surg*. 2015;39(1):62–69. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2544-9>
 32. Rahman M, Rana MS, Rahman MM, Khan MN. Healthcare services access challenges and determinants among persons with disabilities in Bangladesh. *Sci Rep*. 2024;14(1):19187. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70418-2>
 33. Saito E, Gilmour S, Yoneoka D, Gautam GS, Rahman MM, Shrestha PK, Shibuya K. Inequality and inequity in healthcare utilization in urban Nepal: a cross-sectional observational study. *Health Policy Plan*. 2016;31(7):817–824. <https://doi.org/10.1093/heapol/czv137>
 34. Sangare M, Coulibaly YI, Coulibaly SY, Dolo H, Diabate AF, Atsou KM, Souleymane AA, Rissa YA, Moussa DW, Abdallah FW, Dembele M, Traore M, Diarra T, Brieger WR, Traore SF, Doumbia S, Diop S. Factors hindering health care delivery in nomadic communities: a cross-sectional study in Timbuktu, Mali. *BMC Public Health*. 2021;21(1):421. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10481-w>
 35. Tran BX, Nguyen LH, Nong VM, Nguyen CT. Health status and health service utilization in remote and mountainous areas in Vietnam. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:85. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0485-8>
 36. Vahedi S, Torabipour A, Takian A, Mohammadpur S, Olyaeemanesh A, Kiani MM, Mohamadi E. Socioeconomic determinants of unmet need for outpatient healthcare services in Iran: a national cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):457. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10477-6>
 37. Vora K, Saiyed S, Shah AR, Mavalankar D, Jindal RM. Surgical Unmet Need in a Low-Income Area of a Metropolitan City in India: A Cross-Sectional Study. *World J Surg*. 2020;44(8):2511–2517. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05502-5>
 38. Wendt A, Marmitt LP, Nunes BP, Dumith SC, Crochemore-Silva I. Socioeconomic inequalities in the access to health services: a population-based study in Southern Brazil. *Cien Saude Colet*. 2022;27(2):793–802. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022272.03052021>
 39. Zhuoga C, Cuomu Z, Li S, Dou L, Li C, Dawa Z. Income-related equity in inpatient care utilization and unmet needs between 2013 and 2018 in Tibet, China. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-01889-4>
 40. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(2):109–117. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>
 41. Lim Z, Sebastin SJ, Chung KC. Health Policy Implications of Digital Replantation. *Clin Plast Surg*. 2024;51(4):553–558. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2024.02.017>
 42. Manji K, Perera S, Hanefeld J, Vearey J, Olivier J, Gilson L, Walls H. An analysis of migration and implications for health in government policy of South Africa. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-01862-1>
 43. Townsend JR, Kirby TO, Marshall TM, Church DD, Jajtner AR, Esposito R. Foundational Nutrition: Implications for Human Health. *Nutrients*. 2023;15(13):2837. <https://doi.org/10.3390/nu15132837>
 44. Wong BLH, Maaß L, Vodden A, van Kessel R, Sorbello S, Buttigieg S, Odone A; European Public Health Association (EUPHA) Digital Health Section. The dawn of digital public health in Europe: Implications for public health policy and practice. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100316. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100316>
 45. Li C, Zhu B, Zhang J, Guan P, Zhang G, Yu H, Yang X, Liu L. Epidemiology, health policy and public health implications of visual impairment and age-related eye diseases in mainland China. *Front Public Health*. 2022;10:966006. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.966006>
 46. Franco-Rocha OY, Carillo-Gonzalez GM, Garcia A, Henneghan A. Cancer Survivorship Care in Colombia: Review and Implications for Health Policy. *Hisp Health Care Int*. 2022;20(1):66–74. <https://doi.org/10.1177/15404153211001578>
 47. Reyna VF. A scientific theory of gist communication and misinformation resistance, with implications for health, education, and policy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(15):e1912441117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912441117>
 48. Broadbent P, Thomson R, Kopasker D, McCartney G, Meier P, Richiardi M, McKee M, Katikireddi SV. The public health implications of the cost-of-living crisis: outlining mechanisms and modelling consequences. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;27:100585. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100585>
 49. Liburd LC, Hall JE, Mpofu JJ, Williams SM, Bouye K, Penman-Agular A. Addressing Health Equity in Public Health Practice: Frame-

- works, Promising Strategies, and Measurement Considerations. *Annu Rev Public Health*. 2020;41:417–432. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040119-094119>
50. Mytton OT, Donaldson L, Goddings AL, Mathews G, Ward JL, Greaves F, Viner RM. Changing patterns of health risk in adolescence: implications for health policy. *Lancet Public Health*. 2024;9(8):e629–e634. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00125-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00125-7)
51. Vikan M, Haugen AS, Bjørnnes AK, Valeberg BT, Deilkås ECT, Danielsen SO. The association between patient safety culture and adverse events — a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):300. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09332-8>
52. Preker AS, Cotlear D, Kwon S, Atun R, Avila C. Universal health care in middle-income countries: Lessons from four countries. *J Glob Health*. 2021;11:16004. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.16004>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dr Chintu Choudhary — Professor, Department of Community Medicine, Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Teerthanker Mahaveer University.

<https://orcid.org/0009-0005-7405-230X>

Dr Vinod Kumar Singh — Professor, Department of Medicine, Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Teerthanker Mahaveer University.

<https://orcid.org/0009-0001-7397-5488>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Д-р Чинту Чаудхари — профессор, кафедра общественной медицины, Медицинский институт и Исследовательский центр имени Тиртханкара Махавиры, Университет имени Тиртханкара Махавиры.

<https://orcid.org/0009-0005-7405-230X>

Д-р Винод Кумар Сингх — профессор, кафедра внутренних болезней, Медицинский институт и Исследовательский центр имени Тиртханкара Махавиры, Университет имени Тиртханкара Махавиры.

<https://orcid.org/0009-0001-7397-5488>

Dr Sadhna Singh — Professor, Department of Community Medicine, Teerthanker Mahaveer Medical College & Research Centre, Teerthanker Mahaveer University.

<https://orcid.org/0009-0006-2504-292X>

Д-р Садхна Сингх — профессор, кафедра общественной медицины, Медицинский институт и Исследовательский центр имени Тиртханкара Махавиры, Университет имени Тиртханкара Махавиры.

<https://orcid.org/0009-0006-2504-292X>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трудности диагностики пситириаза лихеноидного и оспоподобного острого: клинический случай

Е.И. Касихина^{1,2}✉, М.Н. Острецова¹, С. Алхадфар¹, П.С. Уткин², В.В. Солнцев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Ленинский пр-т, д. 17, г. Москва, 119071, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пситириаз лихеноидный и оспоподобный острый, также известный как болезнь Мухи — Хабермана, представляет собой доброкачественную форму параспориоза, характеризующуюся острым началом, распространенными воспалительными полиморфными высыпаниями и системными проявлениями. Пситириаз лихеноидный и оспоподобный острый — редкое заболевание, представляющее диагностическую и терапевтическую междисциплинарную проблему. **Описание клинического случая.** В статье представлен случай пситириаза лихеноидного и оспоподобного острого у мальчика, направленного на госпитализацию в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы», у которого наблюдались рецидивирующие эпизоды ярких эритематозных, папулезных и везикуло-пустулезных высыпаний с центростремительным распространением, регресс которых приводил к формированию гипопигментированных очагов, оспенноподобных («штампованных») рубчиков. При дерматоскопическом исследовании очагов определялся выраженный сосудистый паттерн, мономорфные точечные и линейные сосуды. Патоморфологическое исследование подтвердило диагноз «пситириаз лихеноидный и оспоподобный острый». Развитие типичной клинической картины пситириаза лихеноидного и оспоподобного острого совпало с инфекционным процессом (энтеровирусная инфекция), для которого также характерны везикулярные высыпания на коже. Лечение, рекомендованное педиатрами, не оказывало влияния на регресс кожных высыпаний. Среднее время от появления высыпаний до постановки правильного диагноза составило около двух месяцев. **Заключение.** Пситириаз лихеноидный и оспоподобный острый является редким заболеванием, преимущественно развивающимся у детей, что определяет его диагностику как сложный и длительный процесс. Инфекционные агенты должны считаться важными триггерами заболевания у детей. Существует мнение, что благоприятный исход и длительные ремиссии характерны для пациентов с началом заболевания старше 5 лет. Следовательно, динамическое наблюдение пациентов с дебютом заболевания в возрасте 4 лет (на примере данного клинического случая) должно осуществляться с участием специалистов педиатрического звена и врачей-дерматовенерологов в течение всего холодного периода года, когда существует риск заражения вирусными инфекциями и рецидива пситириаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пситириаз лихеноидный и оспоподобный острый, болезнь Мухи — Хабермана, параспориоз у детей

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Касихина Е.И., Острецова М.Н., Алхадфар С., Уткин П.С., Солнцев В.В. Трудности диагностики пситириаза лихеноидного и оспоподобного острого: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):115–124. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-115-124>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законных представителей (родителей) пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 25.11.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ: Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, С. Алхадфар, П.С. Уткин, В.В. Солнцев — разработка концепции и дизайна исследования; П.С. Уткин, С. Алхадфар — сбор данных, ведение пациента; Е.И. Касихина, С. Алхадфар, П.С. Уткин, В.В. Солнцев — анализ и интерпретация результатов; С. Алхадфар — обзор литературы; Е.И. Касихина, М.Н. Острецова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С. Алхадфар, П.С. Уткин, В.В. Солнцев — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Касихина Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ведущий научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: Ленинский пр-т, д. 17, г. Москва, 119071, Россия. E-mail: kasprof@bk.ru.

Получена: 18.11.2024 / **Получена после доработки:** 06.06.2025 / **Принята к публикации:** 10.07.2025

Difficulties in diagnosing pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: A clinical case report

Elena I. Kasikhina^{1,2}✉, Maria N. Ostretsova¹, Suzan Alhaffar¹, Pyotr S. Utkin², Victor V. Solntsev^{1,2}

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department, Leninsky Ave., 17, Moscow, 119071, Russia

ABSTRACT

Background. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, also known as Mucha-Habermann disease, is a benign form of parapsoriasis characterized by acute onset, widespread polymorphous inflammatory eruptions, and systemic symptoms. Rare disorders such as pityriasis lichenoides et varioliformis acuta present a diagnostic and therapeutic challenge that requires interdisciplinary expertise. **Case description.** The article presents a case of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in a boy referred for hospitalization at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; the patient had recurrent episodes of bright erythematous, papular, and vesiculo-pustular centripetal eruptions, whose regression resulted in hypopigmentation and varioliform scarring. The performed dermoscopy revealed a pronounced vascular pattern, monomorphic dotted and linear vessels. The pathomorphological study confirmed the diagnosis of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. The typical clinical course of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta coincided with an infectious process (enterovirus infection), which is also characterized by vesicular skin eruptions. Treatment recommended by pediatricians had no effect on the regression of skin eruptions. The average time from the appearance of eruptions to the correct diagnosis was about two months. **Conclusion.** PLEVA is a rare disorder, primarily developing in children, which makes its diagnosis a complex and time-consuming process. Infectious agents should be considered important disease triggers in children. It is believed that a favorable outcome and prolonged remission are characteristic of patients with the onset of the disease after the age of five years. Therefore, the follow-up of patients with the onset of the disease at the age of four years (on the example of this clinical case) should be carried out with the participation of pediatric specialists and dermatovenereologists throughout the entire cold season, when the risk of viral infections and pityriasis recurrence exists.

KEYWORDS: pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, Mucha—Habermann disease, parapsoriasis in children

FOR CITATION: Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Alhaffar S., Utkin P.S., Solntsev V.V. Difficulties in diagnosing pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: A clinical case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):115–124. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-115-124>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request.

INFORMED CONSENT: Written voluntary informed consent was obtained from the legal representatives (parents) of the patient for his participation in the study, publication of the clinical case report, and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (signed on November 25, 2024).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.I. Kasikhina, M.N. Ostretsova, S. Alhaffar, P.S. Utkin, V.V. Solntsev — concept formulation and study design; P.S. Utkin, S. Alhaffar — data collection, patient management; E.I. Kasikhina, S. Alhaffar, P.S. Utkin, V.V. Solntsev — analysis and interpretation of the obtained results; S. Alhaffar — literature review; E.I. Kasikhina, M.N. Ostretsova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; S. Alhaffar, P.S. Utkin, V.V. Solntsev — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉**Corresponding author:** Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department. Address: Leninsky Ave., 17, Moscow, 119071, Russia. E-mail: kasprof@bk.ru.

Received: 18.11.2024 / **Received:** 06.06.2025 / **Accepted:** 10.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Питириаз лихеноидный и оспоподобный острый (Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, PLEVA), также известный как болезнь Мухи — Хабермана, представляет собой редкую доброкачественную форму параспории, характеризующуюся острым началом, распространенными воспалительными полиморфными высыпаниями и системными проявлениями [1, 2]. Этиология и патогенез PLEVA изучены недостаточно [3, 4]. В зарубежной литературе рассматриваются различные гипотезы, из которых самой популярной является аномальный иммунный ответ по типу реакций гиперчувствительности на инфекционные агенты [1]. В поддержку данной теории демонстри-

руются случаи развития PLEVA на фоне инфекций, вызванных герпесвирусами (II, III, IV типов), аденовирусом, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), *Toxoplasma gondii*, бета-гемолитическим стрептококком группы А [4–6]. В литературе имеются описания клинических случаев развития PLEVA в ответ на введение вакцин от вируса папилломы человека, гриппа, столбняка, кори, эпидемического паротита и краснухи [7–10]. Различные инфекционные и неинфекционные триггеры могут привести к развитию мультисистемного воспалительного процесса с CD8⁺ (cluster designation) и CD3⁺ Т-лимфоцитарной инфильтрацией в коже и характерной гистологической картиной поверхностного васкулита и очагового эпидер-

мального некроза. При остром лихеноидном и оспоподобном пситириазе иммуногистохимически чаще выявляется коэкспрессия CD8⁺ и CD30⁺ в интраэпидермальном и дермальном слоях инфильтрата. Есть предположение, что данная коэкспрессия соответствует воспалительному противовирусному ответу, поскольку малые лимфоциты CD30⁺ были идентифицированы при вирусных заболеваниях кожи, включая парвовирусную инфекцию [11]. PLEVA может также развиться после приема некоторых лекарств, включая атезолизумаб, пембролизумаб и топический дифенилциклопропенон [12, 13].

Эпидемиологические аспекты и факторы риска PLEVA остаются до конца не изученными. Развитие заболевания не связано с расой и национальностью. Считается, что PLEVA преимущественно развивается у детей и молодых людей, с небольшим преобладанием мужчин [4]. Средний возраст заболевания в исследования J. R. Markus et al. (2013) составил 7,75 года для детей и 37,9 года для взрослых [14]. Авторы продемонстрировали, что мужчины болеют примерно в 2 раза чаще, чем женщины [14].

Течение и прогноз болезни Мухи — Хабермана у детей и взрослых отличаются [1, 15, 16]. Так, большинство случаев заболевания с летальным исходом зафиксировано среди взрослых пациентов [15], в то время как среди детей летальный исход является редкостью [1]. По этой причине зарубежные ученые склоняются к мнению, что взрослый тип острого лихеноидного оспенновидного пситириаза имеет высокий злокачественный потенциал и, возможно, связан с клональностью Т-клеток [2, 15].

Острый лихеноидный и оспоподобный пситириаз у детей характеризуется полиморфными высыпаниями с тенденцией к образованию рубцов, повышением температуры тела до субфебрильных значений. Общее состояние пациента обычно удовлетворительное [15]. Высыпания могут возникать на любой части тела, крайне редко — в области ладоней и подошв. T. N. Van et al. (2019) выделили четыре типа кожных высыпаний при PLEVA: геморрагические пятна и папулы (100%), папулы с геморрагическими корочками (46,7%), пустулы и везикулы с геморрагическим экссудатом (40%), некротические язвенные поражения (13,3%) [1]. По данным P. S. Nair et al. (2007) у 100% пациентов с PLEVA были геморрагические папулы [17], тогда как некротические язвенные поражения встречались гораздо реже, чем в исследовании S. Wahie et al. (2007), которые зафиксировали их в 24,6% случаев [16]. У половины пациентов с PLEVA высыпания сопровождаются повышением температуры, которую связывают с инфекционным процессом. В исследовании T. N. Van et al. (2019) повышение температуры и инфекции наблюдались у 46,7 и 20,0% пациентов соответственно [1], а у двух пациентов была диагностирована пневмония [1]. Есть данные о возможности развития мультиорганного поражения при PLEVA. Системные симптомы, зарегистрированные в детской популяции, включают боль в животе, диарею, анемию, дисфункцию печени, лимфаденопатию, поражение легких, артрит, сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, желудочно-кишечное кровотечение и острый респираторный дистресс-синдром [18].

Диагноз PLEVA обычно ставится на основании характерной клинической картины. Патоморфологическая картина может быть неспецифична и имитировать различные воспалительные заболевания кожи, в том числе грибовидный микоз [2]. Лабораторными данными, указывающими на системный процесс и худший прогноз, могут быть мегалобластная анемия, панцитопения, положительные результаты бактериологического исследования материала кожи и/или крови (обнаружение *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida*) [18].

В статье представлено описание клинического случая острого лихеноидного и оспоподобного пситириаза.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Под наблюдением в обособленном подразделении «Северо-Восточная клиника с детским центром» государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии») находился пациент А., 4 года (2020 г.р.).

Жалобы при поступлении 29.10.2024: на множественные высыпания на коже лица, туловища (груди, спине), верхних и нижних конечностях, без субъективных ощущений.

Анамнез заболевания. В течение месяца (август — сентябрь 2024 г.) до дебюта высыпаний ребенок с родителями находился на черноморском курорте в г. Анапе. Первые элементы сыпи у мальчика локализовались на коже живота и спины, затем постепенно распространились и на другие анатомические области. После возвращения с отдыха в середине сентября мать с ребенком обратились к педиатру в частный медицинский центр с жалобами на однократный подъем температуры до фебрильных цифр, частый жидкий стул, полиморфную пятнисто-папулезную сыпь. Проведена терапия: Инозин Пранобекс 50 мг/мл (сироп) внутрь 5 мл 3 раза в день 7 дней, паста полиметилсилоксана полигидрат внутрь 5 мл 3 раза в день 5 дней, цетиризин 10 капель внутрь 1 раз в день 7 дней. При исследовании кала методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) (скрининг на кишечные инфекции: ротавирус, норовирус, астровирус, энтеровирус) в частном медицинском центре были выявлены энтеровирус и астровирус. На основании результатов исследования педиатром была назначена комбинация интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 500 000 МЕ + иммуноглобулин человека нормальный 200 мг (суппозитории ректальные) 1 раз в день 10 дней. Эффекта от лечения не было.

В октябре 2024 г. мать самостоятельно обратилась на консультацию в поликлиническое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»), где ребенку (07.10.2024) был выставлен диагноз «энтеровирусная инфекция» и дано направление на госпитализацию в государственное бюджетное учреждение здравоохранения

города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ») с 08.10.2024. В инфекционном отделении ребенку на основании данных анамнеза, клинической картины и данных лабораторных исследований (от 09.10.2024) (исследование кала методом ПЦР) были диагностированы энтеровирусная инфекция и ветряная оспа. Проведено лечение: интерферон альфа-2b 2000 МЕ интраназально 4 раза в сутки 5 дней, натрия хлорид 0,5 мл интраназально 3 раза в сутки 5 дней, хлоропирамин 12,5 мг 2 раза в сутки 3 дня, на высыпания 1 % водный раствор метилтиониния хлорида 0,1 мл 4 раза в сутки 5 дней, цинковая мазь 2 раза в день. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика в виде снижения симптомов интоксикации и нормализации стула, уменьшение интенсивности сыпи, формирование корочек. Ребенок выписан 18.10.2024 в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра в городскую поликлинику по месту жительства. На следующий день после выписки из стационара у ребенка появились новые высыпания на коже туловища и конечностей, в связи с этим родители с ребенком 21.10.24 обратились на ам-

булаторный прием к дерматовенерологу в филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», где на основании морфологической картины кожных высыпаний был установлен диагноз «Питириаз лихеноидный и оспоподобный острый, распространенная форма, стадия обострения». В связи с торпидностью к лечению и распространенностью кожного процесса пациенту было дано направление в обособленное подразделение «Северо-Восточная клиника с детским центром» для проведения комплексного лечения в условиях суточного стационара.

Анамнез жизни. Ребенок от неродственного брака в семье русской национальности. Вакцинация проводилась согласно графику национального календаря профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные заболевания 3–4 раза в год. Сопутствующая патология: бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента, аллергический ринит, вызванный пылью растений.

Наследственный анамнез. Наследственность отягощена: у матери инсулинозависимый сахарный диабет (1-го типа),

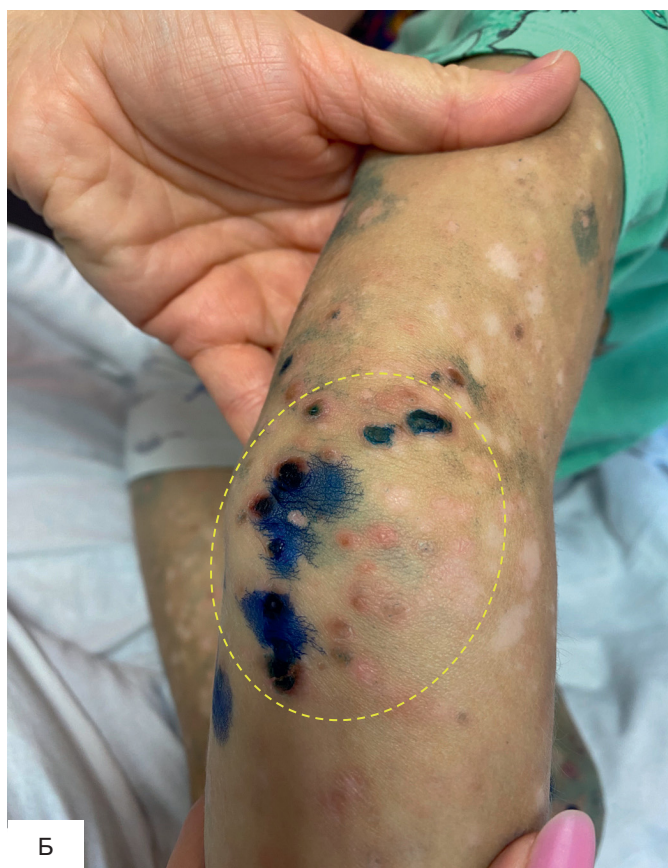


Рис. 1. Клинические проявления питириаза лихеноидного и оспоподобного острого у пациента А.: А — полиморфные высыпания на коже туловища (выделено фигурами); Б — высыпания на разгибательной поверхности конечностей (выделено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами статьи.

Fig. 1. Clinical manifestations of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in patient A.: A — polymorphous eruptions on the trunk skin (indicated by the ovals); B — eruptions on the extensor surface of the extremities (indicated by the oval)

Note: The images were taken by the present authors.

у отца и сестры — сезонный аллергический ринит, бронхиальная астма.

Физикальная диагностика

Status specialis: патологический процесс на коже носит распространенный полиморфный воспалительный характер. Локализуется на коже лица, шеи, туловища (спины, груди), ягодиц, верхних и нижних конечностей, в том числе ладоней и подошв. Представлен единичными пустулизованными везикулами с пупкообразным вдавлением размером до 0,4 см на коже ладоней; папулами с плотно прилежащими геморрагическими корочками бурого и черного цвета; папулами розово-красного цвета и розово-коричневого цвета с геморрагическим компонентом до 1 см в диаметре (рис. 1).

На поверхности единичных папул определяется слюдяная чешуйка, которая отделяется целиком (симптом «облатки»). Также определяются единичные плотные матово-белые чешуйки (симптом коллоидной пленки) и множественные буровато-черные некротические корочки. В проекции разрешившихся элементов множественные вторичные гипохромные пятна неправильных очертаний, единичные оспенноподобные («штампованные») рубчики. Пальпаторно: элементы сыпи возвышаются над уровнем видимо здоровой кожи, мягкоэластичные. Дермографизм красный. Видимые

слизистые оболочки розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

Предварительный диагноз

Питириаз лихеноидный и оспоподобный острый?

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента А. представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Все лабораторные и инструментальные исследования выполнены в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

Лабораторные исследования (нормальные показатели в соответствии с возрастом указаны в скобках)

Клинический анализ крови от 30.10.2024: среднее содержание гемоглобина в эритроците — (МСН) 26,7 пг (27,0–35,0 пг); абсолютное количество нейтрофилов $2,57 \times 10^9/\text{л}$ ($(2,0–5,8) \times 10^9/\text{л}$), относительное количество нейтрофилов 35,2% (48,0–78,0%), абсолютное количество лимфоцитов $3,37 \times 10^9/\text{л}$ ($(1,2–3,0) \times 10^9/\text{л}$), относительное количество лимфоцитов 46,1% (19,0–37,0%), абсолютное количество эозинофилов $0,45 \times 10^9/\text{л}$ ($(0,02–0,30) \times 10^9/\text{л}$), относитель-

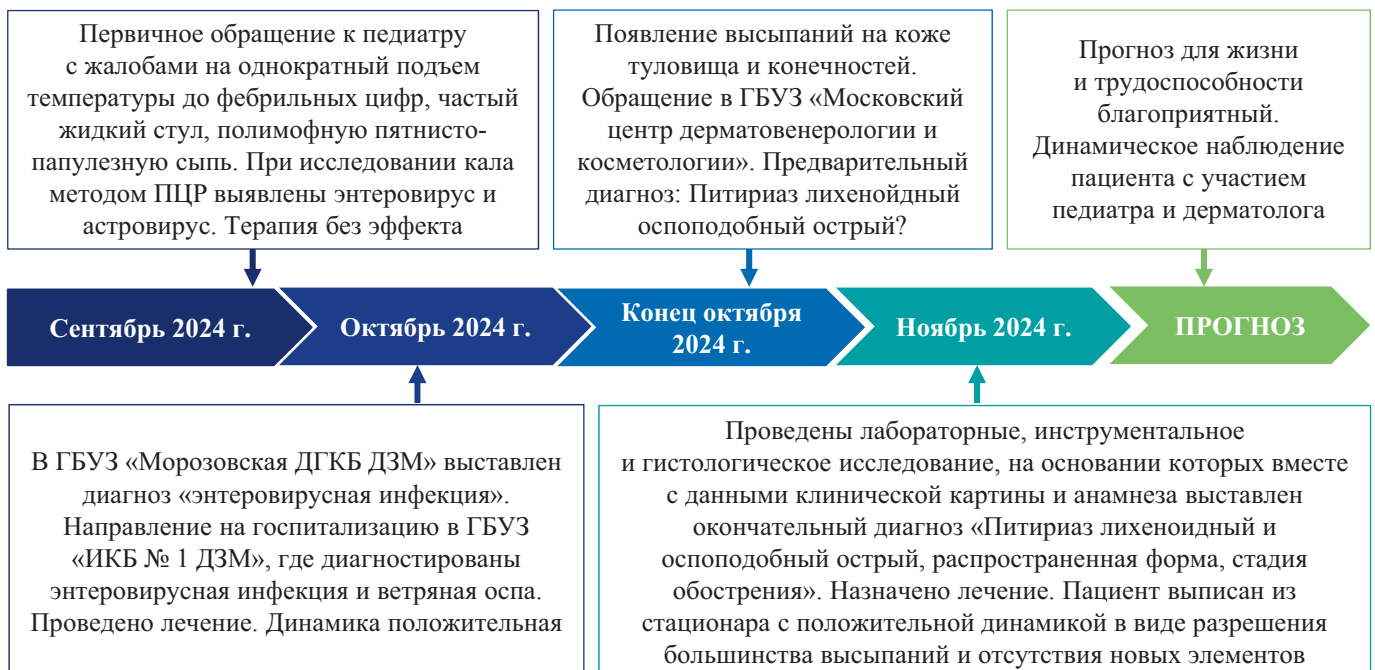


Рис. 2. Хронология развития болезни у пациента А.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращение: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Fig. 2. Chronology of disease development in patient A.: key events and prognosis

Note: The block diagram of the timeline was created by the authors (as per CARE recommendations). Abbreviation: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» — Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow City Health Department; ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» — Infectious Disease Clinical Hospital No. 1, Moscow City Health Department; ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» — Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department; ПЦР — polymerase chain reaction.

ное количество эозинофилов 6,2% (0,5–5,0%), остальные показатели в пределах референсных значений.

Биохимический анализ крови от 30.10.2024: общий белок — 70 г/л (66–87 г/л), альбумин — 46 г/л (37–55 г/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 19,0 ЕД/л (5–40 г/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 33 ЕД/л (5–40 г/л), глюкоза 4,00 ммоль/л (3,3–6,1 ммоль/л), мочевины 3,9 ммоль/л (2,5–8,3 ммоль/л). Остальные исследуемые биохимические показатели в пределах референсных возрастных значений.

Общий клинический анализ мочи от 30.10.2024: без патологии.

Глюкоза крови от 08.11.2024: 3,51 ммоль/л (3,3–6,1 ммоль/л).

Инструментальные исследования

При дерматоскопическом исследовании от 29.10.2024 (дерматоскоп «Heine Delta 20T, HEINE» Optotechnik, Германия) очагов определялись выраженный сосудистый паттерн, монотипные точечные и линейные сосуды, равномерно распределенные по всей площади, при регрессе очагов — развитие гипопигментации (рис. 3).

Гистологические исследования

Результаты прижизненного патолого-анатомического исследования № В06821 от 15.11.2024. Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки. Гиперкератоз. Паракератоз. Слабо выраженный акантоз с неравномерным удлинением эпидермальных гребней. Выраженный некробиоз клеток зернистого и шиповатого слоя (рис. 4 а). В шиповатом слое многочисленные апоптотичные кератиноциты. Вакуольная дистрофия и участки спонгиоза клеток мальпигиева слоя. Экзоцитоз. Отек сосочкового слоя дермы. Поверхностные сосуды расширены, полнокровны, стенки утолщены за счет мукоидного набухания. В верхних отделах дермы диффузные и периваскулярные «муфтообразные» умеренно выраженные лимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами и примесью эозинофилов (рис. 4 б). Наблюдается лейкоклазия ядер с образованием

«ядерной пыли», экстравазаты. Заключение: выявленные патологические изменения могут наблюдаться при остром вариолиформном питириазе.

Клинический диагноз

На основании клинической картины, данных гистологического и дерматоскопического исследований больному выставлен окончательный диагноз: питириаз лихеноидный и оспоподобный острый, распространенная форма, стадия обострения. Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма, аллергический ринит.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика питириаза лихеноидного и оспоподобного острого у детей представляет значительные трудности в связи с широким спектром дерматозов, имеющих сходную клиническую картину: геморрагическим васкулитом, лимфоматоидным папулезом [11], ветряной оспой, опоясывающим герпесом [5, 19], многоформной экссудативной эритемой, чесоткой. Клиническая картина лимфоматоидного папулеза представлена папулонекротическими элементами. Однако лимфоматоидный папулез отличается от PLEVA хроническим течением. При иммуногистохимическом исследовании в инфильтрате обнаруживают CD30⁺ крупные атипичные лимфоциты. Лимфоматоидный папулез связан с повышенным риском развития Т-клеточных лимфом [11]. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха) у детей проявляется пальпируемой пурпурой на нижних конечностях, сопровождается болями в животе и артралгиями. В отличие от PLEVA геморрагический васкулит имеет системный характер и подтверждается выявлением IgA-антител в сосудах кожи [2]. Вирусные дерматозы с острым началом, такие как ветряная оспа и опоясывающий герпес, могут иметь сходную клиническую картину с PLEVA в начальной стадии [5, 19, 20]. Многоформная экссудативная эритема характеризуется симметричными мишеневидными элементами на коже с вовлечением

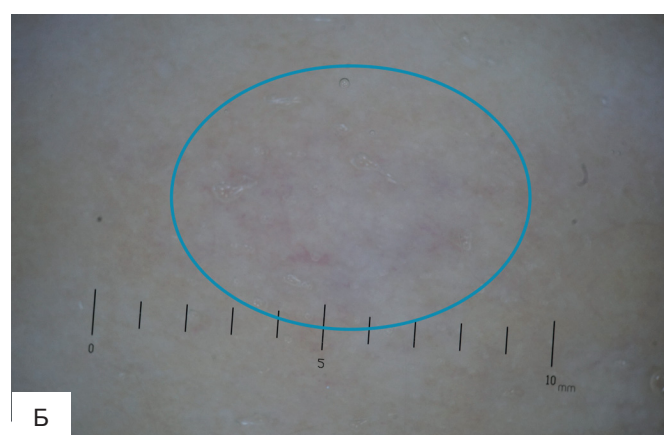
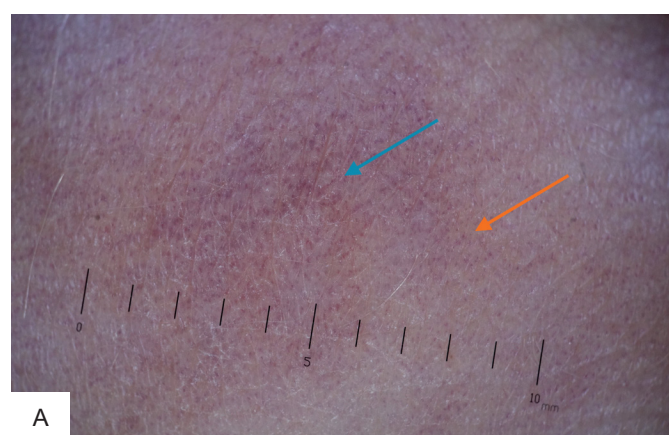


Рис. 3. Дерматоскопическая картина высыпаний у пациента с PLEVA: А — точечные (голубая стрелка) и линейные сосуды (оранжевая стрелка); Б — поствоспалительная гипопигментация (выделено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами статьи.

Fig. 3. Dermoscopic images of eruptions in the PLEVA patient: А — dotted (blue arrow) and linear vessels (orange arrow); Б — post-inflammatory hypopigmentation (indicated by the oval)

Note: The images were taken by the present authors.

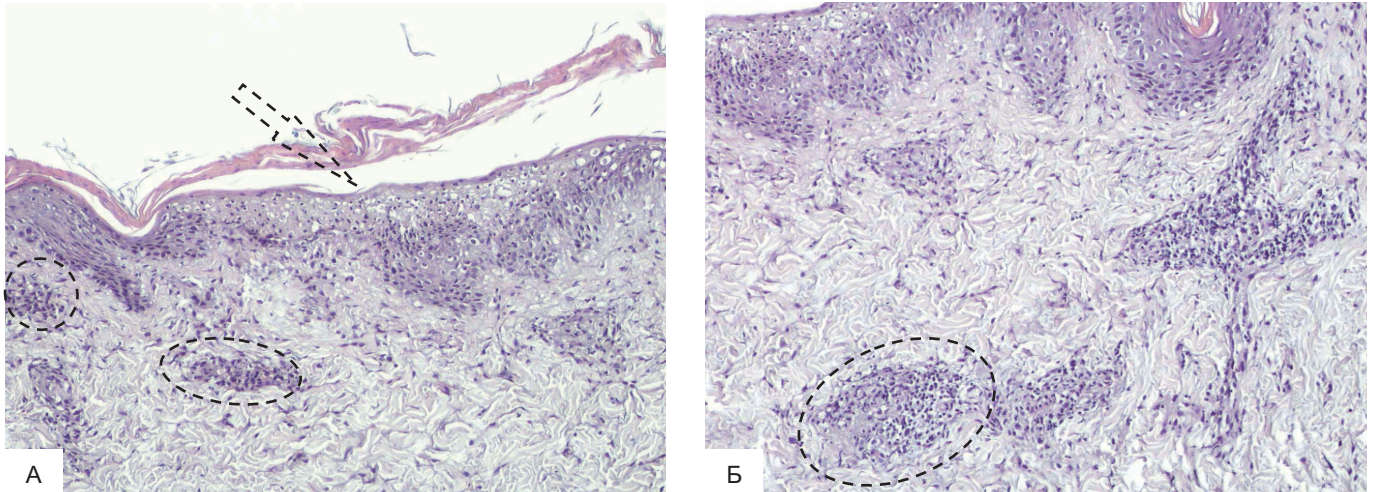


Рис. 4. Патоморфологическое исследование участка кожи пациента А. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$. А — в акантотически утолщенном эпидермисе выраженный некробиоз клеток зернистого и шиповатого слоя (обозначено стрелкой). В верхних отделах дермы диффузные и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты (выделены фигурой); Б — в верхних отделах дермы диффузные и периваскулярные «муфтообразные» лимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами (выделено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами статьи.

Fig. 4. Pathomorphological study of a skin area of the patient A. Hematoxylin and eosin staining, 100 \times . A — pronounced necrobiosis of cells in the stratum granulosum and stratum spinosum of the acanthotic (thickened) epidermis (indicated by the arrow). Diffuse and perivascular lymphocytic infiltrates in the uppermost layers of the dermis (indicated by the ovals); Б — diffuse and perivascular cuff-like lymphocytic infiltrates with neutrophils in the uppermost layers of the dermis (indicated by the oval)

Note: The images were taken by the present authors.

слизистых оболочек полости рта и гениталий, что редко встречается при PLEVA.

Медицинские вмешательства

Пациент получал системную терапию: преднизолон перорально по схеме: 20 мг 4 дня, затем 15 мг 2 дня, 10 мг 2 дня, 5 мг 2 дня. Цетиризин *per os* 5 мг 1 раз в сутки 10 дней. Наружно в течение 10 дней: крем мометазон 0,1 % 1 раз в день, 1 % водный раствор метилтиониния хлорида 1 раз в день точечно на высыпания.

Динамика и исходы

На 5-й день госпитализации начался постепенный регресс язвенно-некротических очагов. Курс лечения был проведен в полном объеме, пациент был выписан из стационара с положительной динамикой в виде разрешения большинства высыпаний и отсутствия новых элементов.

Прогноз

Прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. Возможно рецидивирующее течение болезни. Продолжительность существования высыпаний на коже при PLEVA варьирует от 6 недель до 31 месяца [14]. Динамическое наблюдение пациента должно осуществляться с участием педиатра и дерматовенеролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лихеноидный и вариолиформный острый пситириаз (PLEVA) представляет собой острый клинический подтип лихеноидного пситириаза (PL), который часто встречается в детском возрасте, характеризуется острым, рецидиви-

рующим течением, истинным и ложным полиморфизмом высыпаний, возможным некротическим компонентом.

В научной литературе описаны случаи стремительной трансформации острого лихеноидного вариолиформного пситириаза (PLEVA) в лихорадочную язвенно-некротическую болезнь Мухи — Хабермана (FUMHD), а также высокая частота встречаемости указанных дерматозов среди детского и подросткового населения [19]. Педиатрические пациенты склонны к генерализации кожного процесса, с поражением ладоней и подошв, образованию обширных некротических корочек и, как следствие, формированию оспенноподобных рубчиков [20, 21].

Представленный нами клинический случай указывает на трудности осуществления диагностического и терапевтического алгоритмов при остром лихеноидном вариолиформном пситириазе (PLEVA) у ребенка младшего возраста на фоне сопутствующей вирусной инфекции и наличия отягощенного аллергологического анамнеза. Указанные клинические особенности заболевания обусловили увеличение периода верификации окончательного диагноз до двух месяцев.

Клиническая диагностика PLEVA у детей затруднена ввиду сходства с рядом острых вирусных инфекций (ветряная оспа, герпетические инфекции). В описанном нами случае кратковременное улучшение на фоне противовирусной терапии способствовало формированию неверного первоначального диагноза. После прекращения курса терапии последующее возникновение полиморфной сыпи с некротическими и геморрагическими элементами,

отсутствие клинических признаков системного воспалительного процесса обусловило изменение направления дифференциальной диагностики в пользу воспалительного дерматоза. Особенности описанного кожного патологического процесса (распространенность, наличие геморрагического компонента и типичных вторичных изменений: рубчики, гипопигментация) свидетельствовали о тяжелом клиническом течении заболевания.

PLEVA в основном диагностируется клинически, но иногда данную патологию очень сложно отличить от распространенных заболеваний, таких как васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, каплевидный псориаз, синдрома Джанотти — Крости, красного плоского лишая и розового лишая Жибера [22]. Патоморфологическое исследование может быть очень ценным подспорьем для постановки окончательного диагноза, однако морфологические результаты напрямую зависят от эволютивной фазы заболевания и не всегда специфичны [14]. В нашем клиническом случае сочетание результатов гистологической и дерматоскопической картины позволило установить правильный окончательный диагноз у обследованного ребенка.

Терапевтическая тактика при PLEVA у пациентов детского возраста характеризуется отсутствием унифицированных протоколов, что обусловлено низкой распространенностью заболевания и непредсказуемостью его клинического течения. В большинстве случаев применяется ступенчатый подход, включающий местные глюкокортикостероиды, антигистаминные средства, при распространенности — системные кортикостероиды, макролиды (например, эритромицин, азитромицин), фототерапию (UVB-311 нм или PUVA), а при резистентных формах — метотрексат или циклоспорин [23–25]. В рассматриваемом случае положительный эффект был достигнут на фоне системной терапии преднизолоном в сочетании с антигистаминными средствами и топической терапии глюкокортикостероидами, анилиновыми красителями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van TN, Thi TN, Huu DL, Huu ND, Thi ML, Minh TN, Huyen ML, Gandolfi M, Satolli F, Feliciani C, Tirant M, Vojvodic A, Lotti T. Clinical Aspects and Treatment of Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta: A Retrospective Vietnamese Study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):198–199. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.005>
2. Chairatchaneeboon M, Thanomkitti K, Kim EJ. Parapsoriasis-A Diagnosis with an Identity Crisis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(5):1091–1102. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00716-y>
3. Fatturi AL, Morgan MAP, Markus JR, Noguera-Morel L, Carvalho VO. Pityriasis lichenoides: assessment of 41 pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(5):527–532. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.03.011>
4. Mishlab S, Avitan-Hersh E, Zohar Y, Szwarcwort-Cohen M, Bergman R. Immunophenotyping and viral studies in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta lesions. *J Cutan Pathol*. 2024;51(10):790–798. <https://doi.org/10.1111/cup.14679>
5. González Rodríguez AJ, Montesinos Villaescusa E, Jordá Cuevas E. Pityriasis lichenoides chronica associated with herpes simplex virus type 2. *Case Rep Dermatol Med*. 2012;2012:737428. <https://doi.org/10.1155/2012/737428>
6. Blohm ME, Ebenebe CU, Rau C, Escherich C, Johannsen J, Escherich G, Driemeyer J, Nagel PD, Kobbe R, Lütgehetmann M, Lennartz M, Booken N, Schneider SW, Singer D. Mucha-Habermann disease: a pediatric case report and proposal of a risk score. *Int J Dermatol*. 2022;61(4):401–409. <https://doi.org/10.1111/ijd.15770>
7. Jastrzab BA, Stefaniak AA, Hrynciewicz-Gwóźdź A, Nockowski P, Szepletowski JC. Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta Triggered by Human Papillomavirus Vaccine: A Case Report and Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(9):adv00552. <https://doi.org/10.2340/00015555-3921>
8. Castro BA, Pereira JM, Meyer RL, Trindade FM, Pedrosa MS, Piancastelli AC. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after influenza vaccine. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1):181–184. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153492>
9. Merlotto MR, Bicudo NP, Marques MEA, Marques SA. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following anti-tetanus and diphtheria adult vaccine. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):259–260. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.06.009>
10. Shastry V, Ranugha PSS, Rangappa V, Sanjaykumar P. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following measles rubella vaccine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(4):398–400. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_48_18
11. Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Fraitag S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):1021–1029. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824f4f66>
12. Seong GH, Yun DK, Shon U, Park MJ, Park BC, Kim MH, Lee DY. A Case of Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta-Like Eruption

Быстрое купирование островоспалительных проявлений, стабилизация процесса свидетельствуют о высокой чувствительности кожного процесса к иммуносупрессивной терапии. Полученные данные соответствуют литературным источникам, указывающим на высокую терапевтическую эффективность глюкокортикостероидов при острых формах PLEVA в педиатрической популяции [26].

S. Ersoy-Evans et al. провели ретроспективный анализ проявлений параспориоза лихеноидного типа у детей ($n = 71$), выявив среднюю длительность течения болезни около 20 месяцев с дебютом патологического процесса преимущественно в пятилетнем возрасте и рецидивирующем течении у 75% [25]. По данным различных исследований продолжительность клинических проявлений может варьировать от 6 недель до нескольких лет, особенно при наличии триггерных факторов или хронического фона [3, 26–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что PLEVA является редким заболеванием, что определяет его диагностику как сложный и длительный процесс. Инфекционные агенты должны считаться важными триггерами заболевания у детей. Приведенный клинический пример подчеркивает важность высокой степени настороженности в отношении PLEVA при атипичном и торпидном течении кожного процесса у детей, особенно в случаях сочетания с предшествующими вирусными инфекциями и отягощенным аллергологическим анамнезом. Учитывая наличие коморбидности и возраст пациента (4 года), необходимым условием является междисциплинарный подход (дерматолог, педиатр, аллерголог), длительное динамическое наблюдение, включающее возможность назначения поддерживающего лечения для профилактики рецидивов и осуществления контроля над заболеванием, в том числе с особым вниманием в течение всего холодного периода года, когда существует риск заражения вирусными инфекциями и рецидива пситириза.

- Developed after Pembrolizumab Treatment for Invasive Thymoma. *Ann Dermatol.* 2022;33(1):94–96. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.94>
13. Nam KH, Park SW, Jung ES, Lee SK. A case of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after topical application of diphenylcyclopropanone. *Eur J Dermatol.* 2020;30(3):317–318. <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3790>
 14. Markus JR, Carvalho VO, Lima MN, Abagge KT, Nascimento A, Werner B. The relevance of recognizing clinical and morphologic features of pityriasis lichenoides: clinicopathological study of 29 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2013;3(4):7–10. <https://doi.org/10.5826/dpc.0304a02>
 15. Moutinho-Pereira S, Beires F, Santos JD, Relvas M, Ramos LC, Ramos SC, Medeiros T, Greenfield H, Ramos SA, Andrade P. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease - a case and treatment review. *Dermatol Online J.* 2024;30(2). <https://doi.org/10.5070/D330263582>
 16. Wahie S, Hiscutt E, Natarajan S, Taylor A. Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):941–945. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08163.x>
 17. Nair PS. A clinical and histopathological study of pityriasis lichenoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(2):100–102. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.31894>
 18. Liu J, Zhong J, Wang Q, Cai Y, Chen J. Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease: A Case Report and Review of Literature in the Paediatric Population. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv4806. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.4806>
 19. Pumnea T, Herzinger T, Wollenberg A, von Braunmühl T. Varizellen unter dem klinischen Bild einer Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) [Varicella under the clinical picture of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA)]. *Hautarzt.* 2018;69(Suppl 1):22–24. German. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4196-4>
 20. Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. Varicella zoster virus as a possible trigger for the development of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: retrospective analysis of our institutional cases. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(6):703–707. <https://doi.org/10.1111/ced.13549>
 21. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):579–592. <https://doi.org/10.1111/pde.12581>
 22. Ankad BS, Beergouder SL. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in skin of color: new observations by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(1):27–34. <https://doi.org/10.5826/dpc.0701a05>
 23. Fölster-Holst R, Zawar V, Chuh A. Paravirale Exanthem [Paraviral exanthems]. *Hautarzt.* 2017;68(3):211–216. German. <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3940-5>
 24. Lazaridou E, Fotiadou C, Tsorova C, Trachana M, Trigoni A, Patsatsi A, Ioannides D. Resistant pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in a 3-year-old boy: successful treatment with methotrexate. *Int J Dermatol.* 2010;49(2):215–217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04325.x>
 25. Ersoy-Evans S, Greco MF, Mancini AJ, Subaşı N, Paller AS. Pityriasis lichenoides in childhood: a retrospective review of 124 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.023>
 26. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(11):2039–2049. <https://doi.org/10.1111/jdv.15813>
 27. Zang JB, Coates SJ, Huang J, Vonderheid EC, Cohen BA. Pityriasis lichenoides: Long-term follow-up study. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):213–219. <https://doi.org/10.1111/pde.13396>
 28. Hapa A, Ersoy-Evans S, Karaduman A. Childhood pityriasis lichenoides and oral erythromycin. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):719–724. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01765.x>
 29. Koh WL, Koh MJ, Tay YK. Pityriasis lichenoides in an Asian population. *Int J Dermatol.* 2013;52(12):1495–1499. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05608.x>
 30. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Нестеренко И.А. Коморбидная патология: взаимоотношения и трудности терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(5):599–605. <https://doi.org/10.17116/klinderma20221051599>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Касихина Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ведущий научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы».

<https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>

Острцова Мария Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

<https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>

Алхадфар Сюзан — аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena I. Kasikhina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department.

<https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>

ждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

<https://orcid.org/0009-0003-5848-6410>

Уткин Петр Сергеевич — врач-дерматовенеролог, заведующий дерматовенерологическим (детским) стационаром обособленного подразделения «Северо-Восточная клиника с детским центром» государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>

Солнцев Виктор Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; заведующий обособленным подразделением «Северо-Восточная клиника с детским центром» государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы».

<https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>

Maria N. Ostretsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>

Suzan Alhaffar — Postgraduate student, Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0009-0003-5848-6410>

Pyotr S. Utkin — dermatovenereologist, Head of the Dermatovenereology (Pediatric) Inpatient Facility of the separate subdivision “Northeast Clinic with a Pediatric Unit,” Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department.

<https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>

Victor V. Solntsev — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology, and Cosmetology,

Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia; Head of the separate subdivision “Northeast Clinic with a Pediatric Unit,” Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Health Department.

<https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-125-137>



УДК: 614-004.9

Информационное сопровождение деятельности института здравоохранения в условиях цифровизации

Н.Л. Антонова¹✉, А.В. Кульминская¹, И.А. Егоров²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620062, Россия

² Министерство здравоохранения Свердловской области, ул. Вайнера, д. 34б, г. Екатеринбург, 620014, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В статье осуществлен анализ информационного сопровождения деятельности института здравоохранения как источника установления повестки дня в условиях цифровизации. Определено, что данное направление логично вписывается в призму исследований коммуникаций в области здоровья (Health Communication). В работе проблематика информационного сопровождения деятельности института здравоохранения представлена в русле теории установления повестки дня. В исследовании показано, что новые медиа, в том числе госпаблики, в условиях цифровизации становятся источником информации, формирующим образ институциональных структур и организаций, а также фактором, влияющим на поведенческие инициативы и практики населения.

Цель исследования: изучение информационного сопровождения деятельности института здравоохранения как источника установления повестки дня в условиях цифровизации. **Методы.** Эмпирическую базу исследования составили полуформализованные экспертные интервью со специалистами, работающими в сфере общественных связей в системе здравоохранения Свердловской области (2020, $n = 12$), отчеты о публикационной активности медицинских организаций (2022, $n = 11\,054$), публикации на сайте «Здоровье уральцев» (2023, $n = 1182$), обращения граждан (2020–2023, $n = 54\,568$), данные Агентства прикладных исследований (2020–2023, $n = 89\,527$). **Результаты.** Полученные в ходе исследования данные показали, что основу информационного сопровождения деятельности института здравоохранения составляют материалы, свидетельствующие о реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», а также новости о текущей деятельности Министерства здравоохранения/медицинских организаций и профилактике неинфекционных заболеваний. Вместе с этим в структуре обращений населения преобладают индивидуально-локальные проблемные вопросы, которые можно также использовать в качестве инфоповодов при их воспроизводстве/повторении. **Заключение.** С опорой на тематический анализ в статье утверждается, что повестка дня, формируемая Министерством здравоохранения региона, может быть расширена за счет общественной повестки, которую формируют граждане, в том числе через обращения. В нее следует включать вопросы поддержания здорового образа жизни, а также публикации, нацеленные на повышение медицинской грамотности населения. Такой подход в перспективе не только снизит число обращений, но и будет способствовать развитию и закреплению практик здоровьесберегающего поведения разных групп населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: здравоохранение, здоровье, коммуникации в области здоровья, повестка дня, социальные медиа

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Антонова Н.Л., Кульминская А.В., Егоров И.А. Информационное сопровождение деятельности института здравоохранения в условиях цифровизации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(4):125–137. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-125-137>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Программы развития Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина в соответствии с программой стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторам неизвестно о каких-либо потенциальных конфликтах интересов, связанных с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.Л. Антонова, А.В. Кульминская, И.А. Егоров — разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; Н.Л. Антонова, А.В. Кульминская — анализ и интерпретация результатов; Н.Л. Антонова, А.В. Кульминская — обзор литературы; Н.Л. Антонова, А.В. Кульминская — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.А. Егоров — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Антонова Наталья Леонидовна, доктор социологических наук, профессор, профессор кафедры социологии и технологий государственного и муниципального управления федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина». Адрес: ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620062, Россия. E-mail: n.l.antonova@urfu.ru

Получена: 21.11.2024 / Получена после доработки: 18.06.2025 / Принята к публикации: 09.07.2025

Provision of media support for the healthcare system in the context of digital transformation

Natalya L. Antonova^{1✉}, Alina V. Kulminskaya¹, Ivan A. Egorov²

¹Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Mira str., 19, Yekaterinburg, 620062, Russia

²Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast, Vaynera St., 34b, Yekaterinburg, 620014, Russia

ABSTRACT

Background. The article analyzes the provision of media support for the healthcare system as an agenda-setting factor in the context of digital transformation. It is established that this area of research fits logically into the framework of health communication studies. In this work, the provision of media support for the healthcare system is considered within the agenda-setting theory. It is shown that in the context of digital transformation, new media, including state public websites, become a source of information forming the image of institutional structures and organizations, as well as a factor affecting the behavioral initiatives and practices of the population. **Objective.** To analyze the provision of media support for the healthcare system as an agenda-setting factor in the context of digital transformation. **Methods.** The empirical base of the study comprised semi-structured expert interviews with public relations specialists employed in the healthcare system of Sverdlovsk Oblast (2020, $n = 12$), reports on the publication activity of medical organizations (2022, $n = 11,054$), publications on the website “Health of the Urals population” (2023, $n = 1182$), requests from members of the public (2020–2023, $n = 54,568$), and data from the Applied Research Agency (2020–2023, $n = 89,527$). **Results.** The findings indicate that the media support provided for the healthcare system is based on materials that confirm the implementation of the national projects “Healthcare” and “Demography,” as well as news about the current activities of the Ministry of Health / medical organizations and the prevention of noncommunicable diseases. Requests from members of the public were primarily related to individual local issues, which can also be newsworthy. **Conclusion.** Drawing on the thematic analysis, the article states that the agenda built by the Ministry of Health of the region can be expanded to include the public agenda set by the members of the public, including through their requests. It should include issues related to the maintenance of a healthy lifestyle, as well as publications aimed at improving the health literacy of the population. This approach can potentially not only reduce the number of requests, but also contribute to the development and strengthening of health-promoting behavior practices of different population groups.

KEYWORDS: healthcare, health, health communication, agenda, social media

FOR CITATION: Antonova N.L., Kulminskaya A.V., Egorov I.A. Provision of media support for the healthcare system in the context of digital transformation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(4):125–137. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-125-137>

FUNDING: The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the Development Program of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin in accordance with the strategic academic leadership program “Priority 2030”.

CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This type of research does not need approval from a local research ethics committee. The study was conducted in accordance with the ESOMAR code.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.L. Antonova, A.V. Kulminskaya, I.A. Egorov — concept formulation and study design; data collection; N.L. Antonova, A.V. Kulminskaya — analysis and interpretation of the obtained results; N.L. Antonova, A.V. Kulminskaya — literature review; N.L. Antonova, A.V. Kulminskaya — drafting of the manuscript and preparation of its final version; I.A. Egorov — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Natalya L. Antonova, Dr. Sci. (Soc.), Prof., Department of Sociology and Public Administration, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin. Address: Mira str., 19, Yekaterinburg, 620062, Russia. E-mail: n.l.antonova@urfu.ru

Received: 21.11.2024 / **Received after revision:** 18.06.2025 / **Accepted:** 09.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях деятельность института здравоохранения претерпевает значительные изменения (например, С.Н. Алексеевко с коллегами полагают, что в основу новой модели медицинской организации положены непрерывные улучшения (кайдзен) с применением инструментов бережливого производства [1]), касающиеся, в том числе, и корректировки старых и формирования новых каналов и инструментов коммуникации с общественными структурами, социальными группами и общностями. Коммуникации выступают, как отмечают А. Frati с коллегами, условием эффективного продвижения здоровьесберегающей повестки и здоровьесберега-

ющего поведения на индивидуальном и общественном уровнях [2].

Текущие изменения связаны, во-первых, с распространением цифровых форм взаимодействия практически во всех сферах общественной жизни, включая и здравоохранение. Социальные медиа не только способствуют распространению информации, но и формируют общественное мнение [3].

Во-вторых, избыточная медиализация общества как активное распространение медицинского знания за пределы профессиональной области и его включение в повседневный мир ставят вопрос об экспертности (надежности и валидности) информации, которую транслируют средства массовой коммуникации, создавая в общественном

сознании модели самостоятельных медицинских решений при возникновении заболеваний для населения [4, 5].

J. Snow с коллегами полагают, что средства массовой информации (особенно традиционные: печать, телевидение, радио) являются зачастую непригодным средством для передачи научно обоснованных данных о здоровье и медицине, поскольку журналисты в своих сообщениях склонны к сенсационности и подчеркиванию огрехов и ошибок при оказании медицинской помощи, а также пренебрежению точностью, объективностью, фактологичностью представляемых материалов. Соответственно, средства массовой информации не оправдывают ожиданий служб здравоохранения [6], и в этой связи информационное сопровождение деятельности института здравоохранения приобретает особую актуальность. Полагаем, что открытость и доступность информации о его работе становятся важными маркерами как повышения доверия населения к здравоохранению в целом, так и источником развития его здоровьесберегающего поведения, поскольку агентами коммуникативного поля выступают специалисты-профессионалы, носители экспертного знания, формирующие установки, смыслы и ценности в отношении здоровья, а также влияющие на оказание качественной и своевременной медицинской помощи. Как подчеркивают А. Охман с коллегами, людям нужна информация, основанная на имеющихся доказательствах и представленная в полном и беспристрастном виде; она должна быть релевантной, заслуживающей доверия и простой в использовании и понимании [7]. Такой подход утверждает право человека на получение информации, а откровенное общение помогает сохранить доверие людей к здравоохранению [8].

В современной научной литературе информационное сопровождение (как процесс создания и распространения информации) деятельности института здравоохранения вписывается в предметную область изучения коммуникаций в сфере здоровья/здравоохранения (Health Communication) [9]. N. Mheidly и J. Fares считают, что данная область ориентирована на изучение и использование методов коммуникации для улучшения работы сектора здравоохранения [10]. Такая коммуникация нацелена на формирование у населения мнения о ценности здоровья и поведенческих практик заботы о нем на основе инициирования диалога между специалистами в области оказания медицинской помощи, средствами массовой информации и разными социальными группами.

Здоровьесбережение населения как одна из базисных целевых установок современных систем здравоохранения актуализирует обращение к теории установления повестки дня, которая берет начало в работах У. Липмана [11] и в дальнейшем развивается М. Е. McCombs и D. L. Shaw [12]. Установление повестки дня является фактором, влияющим на поведение индивидов и групп, поскольку свои действия и взаимодействия люди реализуют в социальном и общественном контекстах [13].

А. А. Казаков предложил использовать понятия формирования «информационной повестки дня» («agenda building») и «общественной повестки» («agenda setting») [14]. Такое разделение видится нам продуктивным, поскольку предполагает, что информационная деятельность института здравоохранения утверждает информационную повестку, а реакция на нее разных групп населения служит основанием становления общественной повестки. Этот принцип, по нашему мнению, имеет и обратное действие: на запрос от общественности институт здравоохранения определяет информационно-содержательный вектор коммуникации. При этом как в первом, так и втором случаях следует исходить из понимания, что репертуар актуальных тематик может иметь локальный характер и отличаться в зависимости от региона/территории. С. Kozel с коллегами считают, что установление повестки дня по укреплению здоровья на практике позволяет осуществлять всеобъемлющий, спланированный, инновационный и устойчивый курс действий, который способствует приоритизации проблем здравоохранения и выявлению эффективных решений, нацеленных на сохранение здоровья нации [15].

В цифровую эру присутствие организаций здравоохранения в новых медиа как агента установления повестки дня становится практически обязательным условием эффективной политики продвижения норм и ценностей здоровьесбережения [16]. Результаты исследований убедительно демонстрируют перспективы и успешность распространения концептуальных идей и практик здоровьесбережения с использованием социальных медиа [17]. Важно подчеркнуть, что институтом здравоохранения, представленным в новых медиа, формируется повестка дня и расставляются приоритеты [18], а также используются разные стратегии с учетом специфики аудитории [19]. Y. Q. Wu и J. Gong на основе изучения информации, представленной в официальных аккаунтах WeChat (КНР) в период пандемии, пришли к выводу о высокой значимости новой мобильной социальной медиаплатформы для передачи информации, связанной со здоровьем (авторитетные сообщения/комментарии, демонстрация медицинской эффективности, публичные ответы на актуальные вопросы, визуальные материалы по восстановлению здоровья): пользователи делятся информацией с ближним социальным кругом, повышая уровень осведомленности о практиках здоровьесбережения большого числа людей [20]. При этом исследователи O. Williams и M. E. Swierad отмечают связь между коммуникациями в здравоохранении и креативным маркетингом, а также считают необходимым учитывать культурное разнообразие сообществ и опираться на научно доказанные факты [21] в системе коммуникаций в сфере здоровья/здравоохранения.

В России согласно Федеральному закону от 14 июля 2022 г. № 270-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обеспечении доступа к информации о деятельности государственных органов и органов местного само-

¹ Федеральный закон от 14 июля 2022 г. № 270-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обеспечении доступа к информации о деятельности государственных органов и органов местного самоуправления». Available: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_421796/ (дата обращения: 03.02.2025).

управления»¹ стали активно развиваться госпаблики учреждений здравоохранения.

Цель исследования: изучение информационного сопровождения деятельности института здравоохранения как источника установления повестки дня в условиях цифровизации.

МЕТОДЫ

Региональный центр медиакommunikаций в сфере здравоохранения Свердловской области был создан в 2022 году на базе государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения «Свердловский областной медицинский колледж» (ГБПОУ «СОМК»). На основе установочного совещания с руководителями подведомственных Министерству здравоохранения Свердловской области учреждений были сформированы списки ответственных за взаимодействие со СМИ, определена дорожная карта по обучению специалистов, созданию официальных групп учреждений в социальных сетях, установлению сотрудничества учреждений на территориях с местными СМИ, а также разработана методическая документация.

Созданная структура взяла на себя функцию Министерства здравоохранения Свердловской области по информационному сопровождению деятельности, включая организацию, координацию и непосредственно осуществление необходимых связей министерства со средствами массовой информации и общественностью. В штатном расписании предусматривается 7 должностей (руководитель, заместитель руководителя по информационной работе, заместитель руководителя по организационно-методической и аналитической работе, выпускающий редактор, журналист, менеджер по связям с общественностью, специалист по мониторингу СМИ и аналитике). Одним из направлений деятельности центра стала помощь медицинским организациям в создании официальных сообществ в социальной сети «ВКонтакте» (далее: госпабликов), формирование и контроль за информационной повесткой, определение стратегии и развитие информационного сетевого ресурса «Здоровье уральцев» Министерства здравоохранения Свердловской области (mzso.info, далее: ресурс «Здоровье уральцев»).

Для реализации поставленной цели: изучение информационного сопровождения деятельности института здравоохранения как источника установления повестки дня в условиях цифровизации — обратились к следующим методам сбора и анализа информации. В 2020 году нами было проведено 12 полуформализованных экспертных интервью со специалистами, работающими в сфере общественных связей в системе здравоохранения Свердловской области. Основной исследовательской задачей интервью стало определение мнения специалистов о текущем состоянии общественных связей в системе здравоохранения, о недостатках и о возможных точках роста. Чек-лист интервью включал 29 вопросов и охватывал как данные об информанте (место работы, базовое образование, опыт работы), так и оценку состояния системы информацион-

ного сопровождения деятельности института здравоохранения. Средняя длительность интервью составила 30 минут, полученные материалы были транскрибированы в соответствии с целевой установкой.

В 2024 году проведен тематический анализ отчетов о публикационной активности медицинских организаций за 2022 год (число публикаций — 11 054) и ресурса «Здоровье уральцев» за 2023 год (число публикаций — 1182). Выбор периодов для анализа обоснован доступностью информации. В 2022 году медицинские организации отчитывались о публикациях в табличном виде, включающем заголовки публикации, принадлежность к тематической группе и выходные данные публикации или ссылку. Одна строка таблицы — одна публикация (релиз). В 2023 году отчетность приобрела более сложный вид, требующий иных исследовательских подходов и не позволяющий провести сравнительный анализ. Данные ресурса «Здоровье уральцев» доступны только за 2023 год в связи с утерей архива публикаций после перехода на новую техническую платформу.

Основной задачей применения данного метода стало изучение тематического наполнения контента для определения актуальной с позиций здравоохранения Свердловской области информационной повестки дня в постковидный период, под которым понимается период после объявления ВОЗ об отмене статуса пандемии COVID-19, характеризующийся снятием ограничений, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции. Мы также обратились к тематическому анализу обращений граждан в Министерство здравоохранения Свердловской области для определения предметного поля заявлений, которое позволяет зафиксировать повестку дня, формируемую жителями региона.

Для анализа публикаций медицинских организаций, информационного портала Министерства здравоохранения Свердловской области и обращений граждан была использована единая методика группировки, основанная на требованиях к отчетности Министерства здравоохранения. Были выделены пять крупных категорий. Сложность при группировке состояла в необходимости структурировать категорию «оказание медицинской помощи» в зависимости от направления деятельности и источника финансирования процедур. Часть, относящаяся к текущей деятельности медицинских организаций, выделена в категорию «оказание медицинской помощи», в то время как помощь с использованием высоких медицинских технологий и помощь в рамках федеральных проектов включены в категорию «Национальный проект «Здравоохранение»». Структура каждой категории представлена в таблице 1.

При построении таблиц и графиков категории раскрывались через непосредственное содержание обращений или публикаций.

В качестве эмпирической базы были использованы также данные Агентства прикладных исследований

²Агентство прикладных исследований (АПИ). Available: URL://<http://www.api-monitoring.ru/Pages/Index.aspx> (дата обращения: 19.11.2024).

Таблица 1. Категории тематического анализа и их содержание
Table 1. Categories in the thematic analysis and their content

Категория	Основное содержание
Оказание медицинской помощи	Непосредственное оказание помощи в поликлинике, стационаре, на дому, оказание платных медицинских услуг, очередность на высокотехнологичные медицинские процедуры, донорство и переливание крови, информирование граждан в сфере охраны здоровья
Национальный проект «Демография»	Здоровьесберегающие практики, формирование здорового образа жизни, гериатрия, паллиативная медицинская помощь, медицина труда и профессиональной патологии, укрепление общественного здоровья
Национальный проект «Здравоохранение»	Модернизация первичного звена здравоохранения, борьба с онкологическими заболеваниями, борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами, развитие детского здравоохранения, развитие сети национальных медицинских исследовательских центров, развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи
Профилактика инфекционных заболеваний	Вакцинация, санитарно-эпидемиологическое благополучие населения
Прочее	Оплата труда, охрана труда, вопросы противодействия коррупции, организация питания и условия пребывания в медицинских организациях, реорганизация медицинских организаций, информация о льготном лекарственном обеспечении, детское питание, оформление и выдача медицинской документации, оценка деятельности, благодарности медицинским работникам

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

(АПИ-мониторинг)²; ключ поискового запроса — здравоохранение Свердловской области. В поле изучения были федеральные, окружные и региональные СМИ. Нами были выбраны все типы источников, которые предлагает система АПИ-мониторинга: журналы, радио, сайты органов власти, новости организаций, газеты, информационные агентства, сайты телекомпаний и радиостанций, личные страницы, телеканалы, порталы, сайты прессы, агитация. Под проблемными публикациями алгоритм понимает публикации, содержащие более трех ключевых слов из базы данных, которые имеют негативный контекст (например: кризис, забастовка, умер, недовольны и т.п.); в случаях, если сообщение содержит менее трех ключевых слов, которые имеют негативный контекст, сообщение маркируется как не проблемное. Подчеркнем, что методика ориентирована на отделение публикаций, в которых критически отражается современное состояние системы здравоохранения, обнажая текущие проблемы ее функционирования, от статей с позитивной и/или нейтральной окраской, демонстрирующих успехи и инновационные прорывы. Понимая некоторую некорректность определения системой АПИ-мониторинга сущности понятия «проблемный», тем не менее, мы не можем «выйти» за рамки методики и наделяем его уточненным содержанием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Материалы исследования свидетельствуют о том, что до момента создания Регионального центра медиакоммуникаций в сфере здравоохранения Свердловской области существовал широкий пул проблемных точек, кото-

рые обозначили эксперты в ходе интервью, объединенных нами в два блока.

Первый блок проблем был связан с неопределенностью тематики публикаций на сайте и в группах социальных сетей (при их наличии), нехваткой технических и узкопрофессиональных (PR и журналистика) знаний для работы с официальным сайтом медицинских организаций, отсутствием опыта работы в конфликтных ситуациях и формированием контент-плана. В данном случае речь идет о том, что существовал реальный запрос со стороны специалистов, деятельность которых была связана с информационным сопровождением института здравоохранения, в установлении повестки дня и ее реализацией.

«Было бы здорово понимать, о чем можно писать в здравоохранении, пока трудно определить интересную тему» (возраст: 42 года; должность: начальник организационно-методического отдела городской больницы; образование в сфере менеджмента, до момента поступления на должность опыта журналистской деятельности или связей с общественностью не было);

«Сложность доставляет непонимание некоторых терминов при освещении событий, в остальном опираюсь на опыт в журналистике» (возраст: 37 лет; должность: начальник отдела по связям с общественностью областного специализированного медицинского учреждения; гуманитарное образование, есть опыт работы в журналистике);

«Сложно отрабатывать негатив в социальных сетях, не понятно, как лучше ответить» (возраст: 35 лет; должность: специалист по связям с общественностью городской больницы, образование в сфере менеджмента; есть опыт работы в журналистике);

«Люди стали чаще пользоваться социальными сетями для взаимодействия с больницей, они активно пишут комментарии в группе. Но непонятно чем наполнять группу, чтобы людям было интересно» (возраст: 37; должность: специалист по связям с общественностью городской больницы; образование в сфере менеджмента, есть опыт работы в журналистике и копирайтинге).

Второй блок проблем был связан с отсутствием реальных полномочий на запрос информации как внутри лечебного учреждения (горизонтальный уровень), так и у специалистов министерства, в том числе главных внештатных специалистов по направлениям деятельности института здравоохранения (вертикальный уровень). Проблемной областью становится управление циркуляцией информационными потоками, которое затрагивает коммуникации разного уровня и свидетельствует о необходимости четкой и внятной проработки процедуры формирования качественных и обоснованных данных, повышающих доверие разных социальных групп и слоев к информации о здравоохранении.

«В работе все хорошо, кроме того, что не всегда есть доступ к информации. Пресс-служба помогает, но если пишешь релиз и тебе нужны какие-то цифры оперативно, то приходится выбирать — либо быстро дописать релиз, либо запрашивать через пресс-службу и долго ждать ответ» (возраст: 35 лет; должность: специалист по связям с общественностью областной клинической больницы; образование в сфере интегрированных маркетинговых коммуникаций и брендинга, общий стаж работы в PR более 13 лет);

«Я выполняю много другой работы... Должно быть четкое указание, что пресс-секретари работают только пресс-секретарями» (возраст: 41 год; должность: ведущий менеджер планово-экономического отдела городской больницы с расширением функций до специалиста по связям с общественностью; образование в сфере менеджмента, есть опыт работы в журналистике);

«Сложность в работе вызывает отсутствие реальных полномочий на запрос информации. Если что-то случается, то я сам собираю информацию «по слухам», мне сложно получить ее у руководителей подразделений. Это очень сильно влияет на оперативность отработки негатива» (возраст: 48 лет, должность: пресс-секретарь городской больницы; образование в сфере журналистики; есть опыт работы в журналистике).

В целом, в ходе интервью информанты пришли к выводу о необходимости разработки информационной стратегии в системе здравоохранения, которая бы способствовала установлению повестки дня, а также служила повышению авторитета и репутации как отдельных лечебных организаций, так и института здравоохранения в целом.

«Минздраву нужна стратегия информационной работы. Нужно понимать куда двигаться самим и направлять нас. Тогда работа будет делаться эффективнее» (возраст: 29 лет, должность: специалист по связям с общественностью городской больницы; образование в сфере

журналистики, есть опыт работы пресс-секретарем в государственном учреждении);

«Сейчас не чувствуется, что есть какая-то информационная политика, что то, что мы все делаем... имеет какой-то эффект» (возраст: 37; должность: специалист по связям с общественностью городской больницы; образование в сфере менеджмента, есть опыт работы в журналистике и копирайтинге).

Для решения вопроса об информационном сопровождении деятельности института здравоохранения на региональном уровне был создан Региональный центр медиакоммуникаций, который стал источником установления повестки дня. В начале работы центра была собрана детальная статистика о публикациях каждой медицинской организации, число которых составило на тот период 102, при этом отчиталась о публикационной активности 91 организация (89%).

В ходе анализа были выделены три основных тематических поля публикаций. Первая тема — это новости о текущей деятельности медицинских организаций, ориентированные на повышение информированности аудитории и формирующие доверие между субъектами, включенными в систему оказания медицинской помощи. Вторая тема — публикация информации о реализации национального проекта «Здравоохранение». Она включает в себя материалы о развитии системы оказания первичной медико-санитарной и педиатрической помощи, профилактике и лечении онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Третья тема — профилактика инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Эти три темы в совокупности покрывают 75% публикаций. Данные представлены в таблице 2.

В 2023 году ресурс «Здоровье уральцев» взял на себя функцию единого центра распространения ключевой информации о деятельности Министерства здравоохранения Свердловской области и достижениях медицинских организаций региона. Две трети публикаций за проанализированный период связаны с информированием населения о реализации национального проекта «Здравоохранение». Данные представлены в таблице 3.

Из всех публикаций 2023 года 460 (39%) было взято на сайте Департамента информационной политики Свердловской области, 124 (10%) — на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В структуре публикаций по реализации национального проекта «Здравоохранение» преобладают материалы о лечебной деятельности медицинских организаций, укреплении здоровья населения и обеспечении доступности медицинской помощи. Эти и другие информационные материалы, касающиеся реализации текущих задач проекта, были объединены в категорию «Общие задачи проекта» и составили 48% от всех публикаций по национальному проекту «Здравоохранение». Каждая пятая публикация затрагивает вопрос развития системы оказания первичной медико-санитарной помощи, каждая десятая — борьбу с сердечно-сосудистыми заболеваниями (рис. 1).

Таблица 2. Тематическая структура публикаций медицинских организаций Свердловской области в 2022 году
Table 2. Thematic structure of 2022 publications by medical organizations in Sverdlovsk Oblast

Категория	Число публикаций	Процент от суммы публикаций
<i>Основные тематические поля</i>		
Новости о текущей деятельности медицинских организаций	2 866	26
Национальный проект «Здравоохранение»	2 744	25
Профилактика инфекционных заболеваний и лечение НКВИ	2 563	23
<i>Дополнительные тематические поля</i>		
Профилактика неинфекционных заболеваний (здоровый образ жизни, диспансеризация, профилактика травматизма и т. д.)	1 249	11
Оказание медицинской помощи, не входящей в национальный проект «Здравоохранение»	941	9
Статистика и аналитика деятельности медицинских организаций	250	2
Оборудование	274	2
Национальный проект «Демография»	167	2
Всего:	11 054	100

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: НКВИ — новая коронавирусная инфекция.

Note: The table was compiled by the authors. Abbreviation: НКВИ — new coronavirus infection.

Таблица 3. Тематическая структура публикаций на ресурсе «Здоровье уральцев» в 2023 году
Table 3. Thematic structure of 2023 publications on the website “Health of the Urals population”

Категория	Число публикаций	Процент от суммы публикаций
Национальный проект «Здравоохранение»	809	69
Текущая деятельность Министерства здравоохранения и медицинских организаций	190	16
Профилактика неинфекционных заболеваний (здоровый образ жизни, диспансеризация, профилактика травматизма и т. д.)	65	5
Национальный проект «Демография»	91	8
Профилактика инфекционных заболеваний	19	2
Итого	1 182	100

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

Анализ данных АПИ-мониторинга показал рост числа публикаций в СМИ о деятельности медицинских организаций в период с 2020 по 2023 год. Для анализа данных был произведен расчет цепного и базисного темпа прироста. Значение цепного темпа прироста в 2021 и 2022 годах составляет 29%, в 2023 году — 12%. Для расчета базисного прироста в качестве базового периода был взят 2020 год. Значение базисного прироста равно 87%. В качестве факторов увеличения числа публикаций о медицинских организациях можно назвать пандемию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, и управление медиакоммуникациями в сфере здравоохранения. Данные представлены в таблице 4.

Анализ структуры публикаций по методике АПИ-мониторинга показал, что, несмотря на увеличение числа информационных материалов, доля проблемных публикаций уменьшается. Если в 2020 году каждая вторая публикация была негативной, в период целенаправленного управления медиакоммуникацией только каждый третий

опубликованный материал попадает в эту категорию (рис. 2).

Снижение числа проблемных публикаций, то есть содержащих негативную информацию, может быть искусственным за счет увеличения доли позитивных сообщений. Для определения общего информационного контекста была проанализирована структура обращений граждан. В 2021 году отмечено наибольшее число обращений граждан, это обусловлено распространением новой коронавирусной инфекции, связанными с ней ограничениями, проведением вакцинации и иных мероприятий. Последующие годы (2022 и 2023) характеризуются резким снижением числа обращений. Темп снижения 2023 года к 2020-му оставляет 44%. Динамика данных по обращениям граждан в Министерство здравоохранения Свердловской области за 2020–2023 годы представлена в таблице 5.

Наиболее распространенная категория среди обращений граждан — оказание медицинской помощи. Анализ показал, что две трети из них связаны с потребностью

- Общие задачи проекта
- Модернизация первичного звена здравоохранения
- Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами
- Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям
- Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи

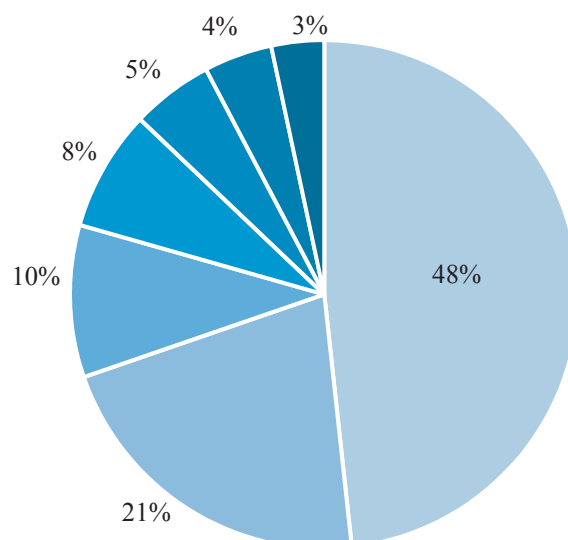


Рис. 1. Структура публикаций на ресурсе «Здоровье уральцев» в 2023 году в категории «Национальный проект «Здравоохранение»

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Structure of 2023 publications on the website “Health of the Urals population” in the category of “Healthcare national project”

Note: The figure was created by the authors.

Таблица 4. Данные АПИ-мониторинга по числу и структуре публикаций о сфере здравоохранения в Свердловской области за 2020–2023 годы

Table 4. Data of the Applied Research Agency on the number and structure of healthcare publications in Sverdlovsk Oblast for 2020–2023

Год	Число публикаций за год	Темп прироста	Категории публикаций	Число публикаций по категориям за год	Процент публикаций по каждой категории за год
2020	15 375	-	Проблемные	8 264	54
			Не проблемные	7 111	46
2021	19 829	29 %	Проблемные	8 873	45
			Не проблемные	10 956	55
2022	25 632	29 %	Проблемные	8 789	34
			Не проблемные	16 843	66
2023	28 691	12 %	Проблемные	9 872	34
			Не проблемные	18 819	66
Темп прироста 2023 года по отношению к 2020		87 %			

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

в помощи с организацией лечения. Активно пациенты также обращаются по вопросам оказания медицинской помощи в поликлинике (9%) и работы скорой медицинской помощи (5%). Полная структура заявлений граждан в категории «Оказание медицинской помощи» в 2023 году представлена на рисунке 3.

При работе с обращениями граждан привлекает внимание категория «Прочее». Каждое десятое сообщение в этой категории касается оплаты труда медицинского персонала или иных кадровых вопросов, соблюдения трудового законодательства. Чуть меньше (8%) обращений содержит вопрос о льготном лекарственном обеспе-

чении. Такая же доля заявлений относится к вопросам получения направления на медико-социальную экспертизу (МСЭ). Но основу категории «Прочее» составляют типовые запросы (21%) и единичные запросы, не поддающиеся систематизации, например как оформить лицензию на медицинскую деятельность, нужно ли брать справку для ребенка в детский сад в случае кратковременного отсутствия, как записаться на прием через сервис «Госуслуги». Эти обращения были объединены в группу «Другое» и составляют 37%. На сокращение числа обращений в категории «Прочее» оказывает влияние как информационная деятельность

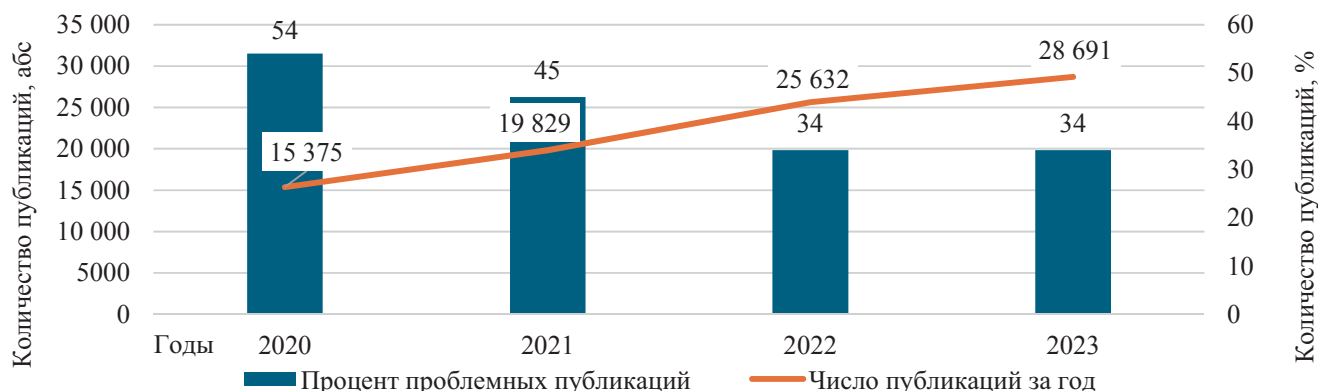


Рис. 2. Динамика общего числа публикаций о медицинских организациях и динамика проблемных публикаций за 2020–2023 годы (по данным АПИ-мониторинг)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Dynamics of the total number of publications on medical organizations and the dynamics of publications considering certain problems for 2020–2023 (according to the data of the Applied Research Agency)

Note: The figure was created by the authors.

Таблица 5. Динамика данных по обращениям граждан в Министерство здравоохранения Свердловской области за 2020–2023 годы

Table 5. Dynamics of requests from members of the public to the Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast for 2020–2023

Категория	2020 год	2021 год	2022 год	2023 год	Темп снижения к 2020 году	2023 год в % от числа обращений
Оказание медицинской помощи	5 562	6 790	3 815	4 400	21 %	50
Национальный проект «Здравоохранение»	1170	1416	980	998	15 %	11
Профилактика инфекционных заболеваний	287	1 871	119	235	18 %	3
Национальный проект «Демография»	0	9	19	24	-	0
Прочее	8 726	10 913	4 003	3 231	63 %	36
Всего обращений за год	15 745	20 999	8 936	8 888	44 %	-

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

медицинских организаций, так и развитие сервиса «Госуслуги», содержащего инструкции по оформлению документов и справок.

На основе анализа материалов публикаций медицинских организаций за 2022 год и ресурса «Здоровье уральцев» за 2023 год можно сделать вывод, что основной блок информации, которой насыщается медиасреда региона, относится к лечебной и профилактической деятельности в рамках национального проекта «Здравоохранение», разъяснению особенностей организации деятельности поликлиник и стационаров. За счет этого значительно снизилось число обращений граждан по этим вопросам. Мы признаем, что структура данных не идеальна. Для более полной картины нужны данные за 2022 и 2023 годы о структуре публикаций всех агентов формирования информационной повестки. Тем не менее есть основания для вывода о том, что установление повестки дня помогает снизить число обращений граждан. По оценке руководителя Регионального центра, медиакommunikаций в сфере здравоохранения Свердловской области, пресс-секретаря Министерства здравоохранения Свердловской области К. Шестакова задачи, поставленные перед пресс-службами медицинских организаций с 2022 года, не изменились, поэтому те-

матическая структура публикаций за этот период не должна претерпеть значимых изменений.

Сопоставление представленных выше данных о тематических полях публикаций медицинских организаций за 2022 год, ресурса «Здоровье уральцев» и обращений граждан за 2023 год (табл. 2, 3, 5) показало, что есть определенный лаг между публикуемыми материалами и информацией, в которой пациенты испытывают потребность. Этот лаг связан с оказанием медицинской помощи, не входящей в национальный проект «Здравоохранение», в частности по вопросу организации лечения. Кроме того, обращает на себя внимание относительно невысокая доля публикаций медицинских организаций и ресурса «Здоровье уральцев», связанных с задачами национального проекта «Демография», куда входит в том числе укрепление общественного здоровья путем формирования здорового образа жизни и распространение здоровьесберегающих практик. Сопоставление данных представлено в таблице 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях цифровых трансформаций госаблики становятся значимым агентом установления повестки

- Помощь в организации лечения
- Оказание медицинской помощи в поликлинике
- Скорая медицинская помощь
- Оказание медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара
- Направление на высокотехнологичную медицинскую помощь
- Информирование граждан в сфере охраны здоровья
- Льготное зубопротезирование
- Оказание медицинской помощи в фельдшерско - акушерских пунктах
- Другое
- Оформление листка нетрудоспособности

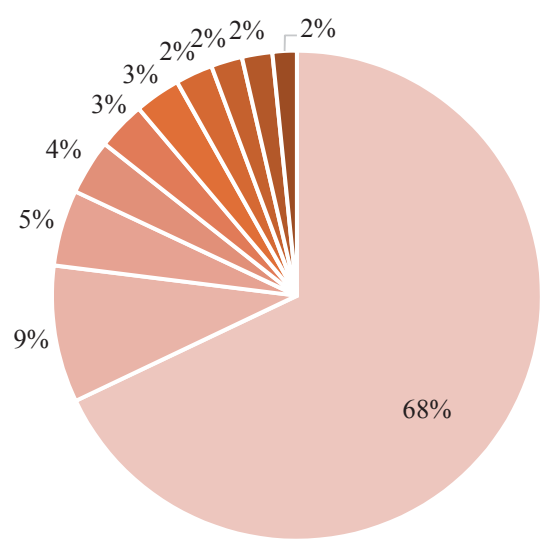


Рис. 3. Структура обращений граждан в категории «Оказание медицинской помощи» в 2023 году
Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Structure of requests from members of the public in the category of “Healthcare Delivery” in 2023
Note: The figure was created by the authors.

Таблица 6. Сопоставление данных о тематических полях публикаций медицинских организаций за 2022 год, ресурса «Здоровье уральцев» и обращений граждан за 2023 год
Table 6. Comparison of data on the thematic fields of 2022 publications by medical organizations, the website “Health of the Urals population,” and requests from members of the public for 2023

Категория	Процент от общего числа публикаций медицинских организаций в 2022 году	Процент от общего числа публикаций на ресурсе «Здоровье уральцев» в 2023 году	Процент от общего числа обращения граждан в Министерство здравоохранения в 2023 году
Национальный проект «Здравоохранение»	25	69	11
Новости о текущей деятельности Министерства здравоохранения и медицинских организаций	26	16	-
Профилактика неинфекционных заболеваний	11	5	-
Национальный проект «Демография»	2	8	-
Профилактика инфекционных заболеваний	23	2	3
Оказание медицинской помощи, не входящей в национальный проект «Здравоохранение»	9	-	50
Статистика и аналитика деятельности медицинских организаций	2	-	-
Оборудование	2	-	-
Прочее	-	-	36
Итого	100	100	100

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: The table was compiled by the authors.

дня и источником информационного сопровождения деятельности института здравоохранения. Актуальной зоной повестки выступает прежде всего ход реализации национального проекта «Здравоохранение». Вопросы достижения показателей и результатов проекта освещаются как на сайте Правительства РФ³, так и в научных статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях [22, 23]. Вместе с этим анализ обращений жителей Свердловской области свидетельствует, что актуальными выступают локальные индивидуальные вопросы оказания медицинской помощи, которые затрагивают конкретного человека, его близких и родственников. Отсюда установление повестки дня в госпабликах должно строиться с учетом интересов разных групп населения и их насущных проблем, а в материалах, свидетельствующих о ходе реализации национального проекта, важно подчеркивать потребности человека в области здоровья и медицинского обслуживания.

Одним из источников данных для установления повестки дня может стать анализ современных научных публикаций в области здоровьесбережения, подчеркивающих доказательность и повышающих доверие аудитории к институту здравоохранения. Так, опираясь на кластерный анализ для определения интеллектуальной структуры коммуникации в области здравоохранения, исследователи на основе анализа статей, размещенных в базе PubMed с 1959 по 2021 г., выделили тематические кластеры, которые, по сути, отражают повестку в научных публикациях. В частности, ученые установили, что помимо информации о COVID-19 в исследованиях внимание обращается на риски/рисковое поведение, роль СМИ в распространении практик здоровьесбережения и освещение функций здравоохранения, оказание медицинской помощи и поддержание здоровья, взаимодействие врача и пациента. Авторы пришли к выводу о маргинальном состоянии тематики грамотности населения в отношении здоровья в научных публикациях при возрастании важности этой области в развитии здоровьесберегающего поведения [24].

Исследование свидетельствует, что госпаблики могли бы гибко реагировать на запросы разных групп населения и включать тематические блоки, ориентированные на медицинское просвещение и развитие медицинской грамотности. Отметим, что, согласно исследованиям, информационные сообщения оказывают влияние на профилактическое поведение людей, снижая риски и способствуя сохранению и укреплению здоровья. Так, качественные интервью с пожилыми людьми в Великобритании о диагностике онкологических заболеваний свидетельствуют, что сообщения, повышая уровень осведомленности о заболевании, демонстрируя возможности ранней диагностики и развивая эмоции, могут влиять на профилактическое поведение [25]. Соответственно, важным видится обращение к социальной эффективности коммуникации в области здоровья через установление повестки дня, формируемой как «сверху», так и с учетом интересов населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили прийти к следующим выводам. Институт здравоохранения в современном коммуникативном поле выступает одним из базовых в реализации социальных стратегий российского общества, ориентиром которых становится развитие и укрепление человеческого потенциала. Информационное сопровождение его деятельности логично вписывается в концептуальное поле исследовательских практик коммуникаций в области здоровья (Health Communication). Особый интерес представляет установление повестки дня, которая формируется в условиях цифровизации и развития новых медиа институтом здравоохранения в госпабликах. Исследование показало, что основу информационного сопровождения составляют материалы, свидетельствующие о реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», а также новости о текущей деятельности Министерства здравоохранения и медицинских организаций и профилактике инфекционных заболеваний.

Вместе с этим, опираясь на материалы исследования, был обнаружен разрыв в актуальной повестке, формируемой на управленческом уровне, и запросами населения, отраженными в обращениях в Министерство здравоохранения. Полагаем, что, исходя из запросов разных групп населения, может быть сформировано информационное поле, в которое были бы включены типичные проблемные точки и практики их решения. Кроме того, важным видится тематическое наполнение госпабликов экспертными рекомендациями, нацеленными на профилактику заболеваний и поддержание здорового образа жизни, а также повышение грамотности населения в области здоровьесбережения. Таким образом, в установлении повестки дня могут участвовать не только институт здравоохранения, демонстрирующий достижение показателей реализации национальных проектов, но и население. Такой подход в перспективе снизит число обращений в Министерство здравоохранения, будет служить обеспечению информированности граждан о медицинской помощи в регионе и станет условием развития здоровьесберегающих поведенческих стратегий. Особо подчеркнем, что информационное сопровождение деятельности института здравоохранения будет также востребованным и актуальным в условиях реализации новых национальных проектов («Продолжительная и активная жизнь», «Технологии здоровья»), ключевые задачи которых связаны с профилактикой заболеваний и оказанием медицинской помощи населению.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, поскольку в фокусе внимания — госпаблик, который можно определить как региональный интернет-ресурс. Отсюда важным и перспективным видится изучение сайтов и иных цифровых коммуникационных площадок, представляющих государственные учреждения здравоохранения федерального уровня, нацеленных на профилактику и развитие здорового образа жизни населения, а также изучение контента, предлагаемого медицинскими блогами.

³ Национальный проект «Здравоохранение». Правительство России. Available: <http://government.ru/rugovclassifier/831/events/> (дата обращения: 19.11.2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Алексеев С.Н., Арженцов В.Ф., Верменикова Л.В., Веселова Д.В., Дегтярев В.С., Стародубов В.И. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(5):18–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>
- Alekseenko SN, Arzhenov VF, Vermennikova LV, Veselova DV, Degtyarev VS, Starodubov VI. Change Management in a Medical Organisation during the Implementation of the Federal Project “Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care”. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):18–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>
- Fрати А, Лузи АМ, Колуччи А. Communication for health promotion: history and identification of effective methods. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(4):422–426. https://doi.org/10.4415/ANN_10_04_10. PMID: 21169674.
- Волосников, Р. А. Влияние социальных медиа на формирование и функционирование общественного мнения. *Социологический альманах*. 2019;10:82–90.
- Volosnikov RA. The influence of social media on the formation and functioning of public opinion. *Sociologicheskii Al'manah*. 2019;10:82–90 (In Russ.).
- Светличная Т.Г., Смирнова Е.А. Теоретико-концептуальные подходы и результаты эмпирического изучения феномена медиализации (обзор литературы). *Logos et Praxis*. 2017;3:145–160. <http://dx.doi.org/10.15688/lp.jvolsu.2017.3.17>
- Svetlichnaya TG, Smirnova EA. Theoretical and Conceptual Approaches and Results of the Empirical Study of Medicalization Phenomenon (Literature Review). *Logos et Praxis*. 2017;3:145–160 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.15688/lp.jvolsu.2017.3.17>
- Добродородный Д.Г., Черняк Ю.Г. Медиализация как социокультурный феномен и предмет междисциплинарного исследования. *Междисциплинарные исследования*. 2012;1/2:82–88.
- Dobrorodni DG, Chernyak YG. Medicalization as a Socio-Cultural Phenomenon and the Object of Interdisciplinary Research. *Mezhdisciplinarnye Issledovaniya*. 2012;1/2:82–88 (In Russ.).
- Snow J. How the media are failing the health service. *BMJ*. 2008;337(7660):a572. <https://doi.org/10.1136/bmj.a572>
- Oxman AD, Glenton C, Flottorp S, Lewin S, Rosenbaum S, Fretheim A. Development of a checklist for people communicating evidence-based information about the effects of healthcare interventions: a mixed methods study. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036348. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036348>
- Oxman AD, Fretheim A, Lewin S, Flottorp S, Glenton C, Helleve A, Vestheim DF, Iversen BG, Rosenbaum SE. Health communication in and out of public health emergencies: to persuade or to inform? *Health Res Policy Syst*. 2022;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12961-022-00828-z>
- Schiavo R. *Health Communication. From Theory to Practice*. New York, NY: Jossey-Bass. 2007. 464 p.
- Mheidly N, Fares J. Health communication research in the Arab world: A bibliometric analysis. *Integr Healthc J*. 2020;2(1):e000011. <https://doi.org/10.1136/ihj-2019-000011>
- Lippmann W. *Public opinion. Second printing*. New Brunswick (USA) and London (UK): Transaction Publishers; 1998. 427 p
- McCombs ME, Shaw DL. The Agenda-Setting Function of Mass Media. *Public Opinion Quarterly*. 1972;36(2):176–187. <https://doi.org/10.1086/267990>
- Terris M. A social policy for health. *Am J Public Health Nations Health*. 1968;58(1):5–12. <https://doi.org/10.2105/ajph.58.1.5>
- Казаков А.А. Теория установления повестки дня: основные подходы и направления исследования в российской политической науке. *Вестник Московского Университета. Серия 12. Политические науки*. 2014;12(3):41–56.
- Kazakov AA. The Theory of Agenda Settings: Main Approaches and Research Directions in Russian Political Science. *Bulletin of Moscow University. Series 12. Political sciences*. 2014;12(3):41–56 (In Russ.).
- Kozel TC, Kane WM, Hatcher MT, Hubbell AP, Dearing JW, Forster-Cox S, Thompson S, Pérez FG, Goodman M. Introducing Health Promotion Agenda-Setting for Health Education Practitioners. *California Journal of Health Promotion*. 2006;4(1):32–40. <https://doi.org/10.32398/cjhp.v4i1.730>
- Neiger BL, Thackeray R, Burton SH, Giraud-Carrier CG, Fagen MC. Evaluating social media's capacity to develop engaged audiences in health promotion settings: use of Twitter metrics as a case study. *Health Promot Pract*. 2013;14(2):157–162. <https://doi.org/10.1177/1524839912469378>
- Cohen L, Chavez V, Chehimi S. *Prevention is primary: strategies for community well being*. San Francisco: Jossey-Bass. 2010. 464 p.
- Balatsoukas P, Kennedy CM, Buchan I, Powell J, Ainsworth J. The Role of Social Network Technologies in Online Health Promotion: A Narrative Review of Theoretical and Empirical Factors Influencing Intervention Effectiveness. *J Med Internet Res*. 2015;17(6):e141. <https://doi.org/10.2196/jmir.3662>
- Cooks EJ, Vilaro MJ, Dyal BW, Wang S, Mertens G, Raisa A, Kim B, Campbell-Salome G, Wilkie DJ, Odedina F, Johnson-Mallard V, Yao Y, Krieger JL. What did the pandemic teach us about effective health communication? Unpacking the COVID-19 infodemic. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2339. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14707-3>
- Wu YQ, Gong J. Mobile Social Media as a Vehicle of Health Communication: a Multimodal Discourse Analysis of WeChat Official Account Posts During the COVID-19 Crisis. *Humanities and social sciences communications*. 2023;10:787. <https://doi.org/10.1057/s41599-023-02259-9>
- Williams O, Swierad EM. A Multisensory Multilevel Health Education Model for Diverse Communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):872. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050872>
- Москвина СС, Рахматуллин АР, Яхина РР. Организационные аспекты реализации национального проекта «Здравоохранение» в регионах Российской Федерации. *ОПЗДРАВ. Вестник ВШОУЗ*. 2023;9(4(34)):29–38. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-4-29-38>
- Moskvina SS, Rukhmatullin AR, Yakhina RR. Organizational aspects of the implementation of the national project “Healthcare” in the regions of the Russian Federation. *Orgzdrav. VSHOUZ Bulletin*. 2023;9(4(34)):29–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-4-29-38>
- Салин П.Б. Информационное сопровождение реализации нацпроектов как фактор стабилизации политсистемы. *Власть*. 2020;5:53–58. <https://doi.org/10.31171/vlast.v28i5.7570>
- Salin PB. Information Support for the Implementation of the National Projects as a Factor of Stabilization of the Political System. The Authority. 2020;5:53–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.31171/vlast.v28i5.7570>
- Makkizadeh F, Ebrahimi F. Theme trends and knowledge structure on health communication: Bibliometric analysis in PubMed database. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2022;32(1):101033. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.101033>
- Ide-Walters C, Hirst A. Potential impact of health communications to raise awareness of the relative risk of age and cancer: a qualitative study. *Lancet*. 2023;402 Suppl 1:S56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02087-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02087-1)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Антонова Наталья Леонидовна ✉ — доктор социологических наук, профессор, профессор кафедры социологии и технологий государственного и муниципального управления федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина». <https://orcid.org/0000-0002-2063-4970>

Кульминская Алина Владимировна — кандидат социологических наук, доцент, доцент кафедры социологии и технологий государственного и муниципального управления федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина». <https://orcid.org/0000-0002-8538-938X>

Егоров Иван Александрович — главный внештатный специалист по организации общественных связей Министерства здравоохранения Свердловской области.

<https://orcid.org/0009-0009-2484-7568>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya L. Antonova ✉ — Dr. Sci. (Soc.), Prof., Department of Sociology and Public Administration, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin.

<https://orcid.org/0000-0002-2063-4970>

Alina V. Kulminskaya — Cand. Sci. (Soc.), Assoc. Prof., Department of Sociology and Public Administration, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin.

<https://orcid.org/0000-0002-8538-938X>

Ivan A. Egorov — Chief Independent PR Consultant, Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast.

<https://orcid.org/0009-0009-2484-7568>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

