

<https://doi.org/10.25208/vdv15828>



# Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта

© Чикин В.В.<sup>1\*</sup>, Карамова А.Э.<sup>1</sup>, Кубанов А.А.<sup>1</sup>, Жилова М.Б.<sup>1</sup>, Городничев П.В.<sup>2</sup>, Аулова К.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

**Обоснование.** Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия характеризуется вариабельностью выраженности терапевтического эффекта при использовании в лечении больных атопическим дерматитом. Условием достижения оптимального терапевтического эффекта является определение факторов, способных повлиять на эффективность лечения, и учет их влияния при назначении терапии.

**Цель.** Определить факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом.

**Методы.** Проведено открытое, проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Курс узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии проводили в режиме: 4 процедуры в неделю в течение 5 недель. Эффективность терапии оценивали с помощью индексов EASI и SCORAD. Оценивали распределение пациентов по степени выраженности терапевтического эффекта. Разделяли пациентов на подгруппы для сравнения эффективности лечения в зависимости от исходной тяжести атопического дерматита, фототипа кожи, величин начальной и кумулятивной доз облучения, курения пациентами табака.

**Результаты.** Курс узкополосной фототерапии проведен 40 пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Индексы EASI и SCORAD уменьшились в процессе лечения соответственно с  $14,4 \pm 7,2$  до  $4,1 \pm 3,9$  балла ( $p < 0,05$ ) и с  $45,6 \pm 11,4$  до  $22,6 \pm 12,4$  балла ( $p < 0,05$ ), что показало эффективность лечения пациентов с атопическим дерматитом методом узкополосной фототерапии. Обнаружено, что выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии меньше у пациентов, курящих табак, по сравнению с некурящими пациентами. Эффективность узкополосной фототерапии была более высокой при назначении ее по результатам определения МЭД в дозе 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup> по сравнению с начальной дозой в соответствии с фототипом кожи в дозе 0,05–0,15 Дж/см<sup>2</sup>.

**Заключение.** Идентифицированы факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом. Установлено, что применение более высокой начальной дозы облучения ассоциировано с более высокой эффективностью терапии. Полученные данные указывают также на возможность уменьшения выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом под влиянием курения табака.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; узкополосная фототерапия; эффективность; доза облучения

**Конфликт интересов:** авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения Государственного задания № № 056-00116-21-00-7 на 2021 год и плановый период 2022–2023 гг.

**Для цитирования:** Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Жилова М.Б., Городничев П.В., Аулова К.М. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):52–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15828>



<https://doi.org/10.25208/vdv15828>

# Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy

© Vadim V. Chikin<sup>1\*</sup>, Arfenya E. Karamova<sup>1</sup>, Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>, Maryanna B. Zhilova<sup>1</sup>, Pavel V. Gorodnichev<sup>2</sup>, Kseniya M. Aulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

**Background.** Efficacy the narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis varies greatly. An important condition for achieving optimal therapeutic effect is the identification of factors that can impact on the efficacy of therapy and considering their influence when prescribing treatment.

**Aims.** The present study aimed to identify the factors which affect the efficacy of narrow-band phototherapy in patients with atopic dermatitis

**Methods.** A prospective, open-label trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of narrow-band UVB phototherapy for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. All patients were treated with narrow-band UVB phototherapy four times weekly for 5 weeks. Disease severity was evaluated by SCORing of the Atopic Dermatitis Index (SCORAD) and Eczema Area and Severity Index (EASI). Distribution of patients by the severity of therapeutic effect was evaluated. To compare the efficacy of therapy depending on initial atopic dermatitis severity, initial and cumulative irradiation doses, skin phototype, and smoking status patients were divided into subgroups.

**Results.** 40 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis received course of narrow-band UVB phototherapy. After NB-UVB therapy SCORAD and EASI scores reduced from  $45.6 \pm 11.4$  at baseline to  $22.6 \pm 12.4$  ( $p < 0,05$ ) and from  $14.4 \pm 7.2$  at baseline to  $4.1 \pm 3.9$  ( $p < 0,05$ ) respectively demonstrating the efficacy of narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis. Our investigation showed that tobacco smokers had definitely lower efficacy of NB-UVB phototherapy in comparison with non-smokers. Narrow-band UVB phototherapy had definitely higher efficacy when it is started with an initial dose 0.2–0.3 J/cm<sup>2</sup> chosen in compliance with results of MED determining in comparison with an initial dose 0.05–0.15 J/cm<sup>2</sup> selected according to skin phototype.

**Conclusions.** Factors that impact on the efficacy of narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis were identified. It was determined that using higher initial dose is associated with higher efficacy of therapy. The obtained data suggest the opportunity of decrease in efficacy of therapy in smokers with atopic dermatitis.

**Keywords:** atopic dermatitis; narrow-band phototherapy; efficacy; ultraviolet dose

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing of the implementation of State assignment No. No. 056-00116-21-00-7 for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023.

**For citation:** Chikin VV, Karamova AE, Kubanov AA, Zhilova MB, Gorodnichev PV, Aulova KM. Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy.

Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):52–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15828>



## Обоснование

Общая узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм (узкополосная фототерапия) является широко применяемым методом лечения больных атопическим дерматитом, основанным на подавлении воспалительной реакции в коже [1–4]. Тем не менее результаты исследований демонстрируют, что выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии у разных больных может варьировать в широких пределах — от незначительного улучшения до полного регресса высыпаний [5–8]. У некоторых пациентов возможно отсутствие эффекта или ухудшение состояния [9–11].

К настоящему времени данных о факторах, способных влиять на выраженность терапевтического эффекта различных методов фототерапии, недостаточно. Предполагается, что узкополосная фототерапия более эффективна у больных атопическим дерматитом средней тяжести по сравнению с больными тяжелым атопическим дерматитом [9]. Получены данные о большей вероятности достижения регресса высыпаний у пациентов с большей величиной минимальной эритемной дозы [12]. Минимальная эритемная доза определяет величину начальной дозы облучения узкополосной фототерапии, кроме того, она зависит от фототипа кожи [13]. Возможно негативное влияние на терапевтическую эффективность ультрафиолетового облучения кожи курения табака [14, 15].

**Цель исследования** — определить факторы, влияющие на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено открытое, проспективное клиническое исследование эффективности узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом факторов, способных влиять на выраженность терапевтического эффекта, — величин начальной и кумулятивной доз облучения, фототипа кожи, исходной тяжести атопического дерматита и статуса курения табака пациентами.

### Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом «атопический дерматит» средней и тяжелой степени тяжести, выразивших готовность соблюдать план лечения, предусмотренный исследованием, и подписавших добровольное информированное согласие на участие в нем.

Степень тяжести поражения кожи у больных атопическим дерматитом определяли в соответствии с индексом SCORAD (Score of Atopic Dermatitis). Считали, что атопическому дерматиту средней тяжести соответствует значение SCORAD в пределах 25–50 баллов, тяжелому атопическому дерматиту — более 50 баллов [16].

Критериями не включения в исследование были наличие у пациента активных форм других воспалительных заболеваний кожи (например, псориаза, себорейного дерматита, волчанки), которые могут оказать влияние на оценку атопического дерматита или ответ на лечение, наличие тяжелого соматического забо-

левания в стадии декомпенсации, противопоказаний к проведению ультрафиолетового облучения кожи, получение пациентом другой терапии по показанию «атопический дерматит»: циклоспорином в течение 4 недель до первой процедуры фототерапии, дупилумабом или блокаторами янус-киназ в течение 6 недель до первой процедуры фототерапии.

### Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование продолжался с февраля 2021 по декабрь 2022 г.

### Описание медицинского вмешательства

Процедуры узкополосной фототерапии проводили с использованием ультрафиолетовой кабины Waldmann UV-7002K (Herbert Waldmann GmbH & Co. KG, Германия), оснащенной лампами TL120W/01 (длина волны — 310–315 нм с максимальной эмиссией 311 нм). Начальную дозу облучения у пациентов устанавливали с учетом фототипа кожи или на основании результатов определения минимальной эритемной дозы облучения, причем начальная доза облучения составляла 50% от минимальной эритемной. Величина начальной дозы облучения у находившихся под наблюдением пациентов варьировала от 0,05 до 0,3 Дж/см<sup>2</sup>. При назначении начальной дозы в зависимости от фототипа кожи ее величина варьировала в пределах 0,05–0,15 Дж/см<sup>2</sup>. При назначении начальной дозы, согласно результатам определения минимальной эритемной дозы, ее величина составляла 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводили 4 раза в неделю в течение 5 недель. Повышение дозы облучения пациентам, которым определяли минимальную эритемную дозу, осуществляли из расчета 10–20% от предыдущей. Пациентам, которым начальную дозу облучения назначали в соответствии с фототипом кожи, при II фототипе дозу повышали на 0,03–0,05 Дж/см<sup>2</sup> каждые 1–2 процедуры, при III фототипе — на 0,05–0,1 Дж/см<sup>2</sup> каждые 1–2 процедуры. В случае если у пациента развивалась эритема, уменьшали дозу облучения на 10–75% в зависимости от степени выраженности эритемы либо делали перерывы 24–48 ч до регресса эритемы.

Пациентам, включенным в исследование, одновременно проводилась терапия антигистаминными средствами системного действия в течение 5 недель, для наружной терапии использовали топические глюкокортикостероиды 7–14 дней, эмоленты.

### Исходы исследования

Для оценки эффективности узкополосной фототерапии перед началом курса лечения и затем с периодичностью 1 раз в неделю рассчитывали значение индексов EASI (Eczema Area and Severity Index) и SCORAD. Выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии оценивали в процессе курса лечения и в конце его на 5-й неделе терапии, рассчитывая в процентах выраженность изменения значения индексов EASI и SCORAD в сравнении с исходным значением. Эффективность терапии определяли также по распределению больных по степени выраженности достигнутого эффекта, рассчитывая долю больных, у которых значение EASI и SCORAD уменьшалось на 90–100% (EASI90, SCORAD90), на 75–<90% (EASI75–<90, SCORAD75–<90), на 50–<75% (EASI50–<75, SCORAD50–<75) и на 25–<50% (EASI25–<50, SCORAD25–<50). Терапию считали неэф-

фективной у пациентов, у которых не наблюдалось уменьшение значений EASI и SCORAD на 25% и более (EASI < 25 и SCORAD < 25).

Во время курса узкополосной фототерапии регистрировались возникающие нежелательные явления. На основании этих данных проводили оценку частоты развития у пациентов нежелательных явлений узкополосной фототерапии.

*Анализ в подгруппах*

В качестве потенциальных факторов, влияющих на эффективность узкополосной фототерапии, были исследованы следующие параметры: исходная тяжесть атопического дерматита, фототип кожи, значения суммарной и начальной доз облучения, статус курения пациентами табака. Распределяли находившихся под наблюдением пациентов на соответствующие подгруппы. В сформированных подгруппах пациентов сравнивали динамику значений индексов EASI и SCORAD в процессе узкополосной фототерапии и распределение пациентов по выраженности достигнутого эффекта.

*Этическая экспертиза*

Проведение исследования одобрено этическим комитетом при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол заседания № 1 от 29 января 2021 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

*Статистический анализ*

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica10 (BioSoft, США). Для сравнения данных в независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни. Результаты, полученные в связанных выборках, сравнивали с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена.

**Результаты**

*Объекты (участники) исследования*

В исследование было включено 40 пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Среди них — 21 женщина и 19 мужчин в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст —  $28,6 \pm 8,4$  года.

Диагноз «атопический дерматит средней тяжести» был установлен 25 пациентам, «тяжелый атопический дерматит» — 15 пациентам. Значение индекса EASI перед началом терапии находившихся под нашим наблюдением пациентов составляло от 6,2 до 38,6 балла, в среднем —  $14,4 \pm 7,2$  балла. Значение индекса SCORAD варьировало в пределах от 25,3 до 67,5 балла, составляя в среднем  $45,6 \pm 11,4$  балла. Был определен фототип кожи пациентов. У 25 (62,5%) пациентов был II фототип кожи, у 15 (37,5%) пациентов — III фототип. Курильщиками табака были 6 (15,0%) пациентов с атопическим дерматитом. О том, что не курят, сообщили 34 (85,0%) пациента.

Всем пациентам было проведено 20 процедур узкополосной фототерапии. Кумулятивная доза облучения, полученная пациентами, варьировала от 5,8 до 18,4 Дж/см<sup>2</sup>, в среднем —  $10,9 \pm 2,6$  Дж/см<sup>2</sup>.

*Основные результаты исследования*

Терапевтический эффект узкополосной фототерапии наблюдался уже после 1-й недели лечения, когда было отмечено, что у больных атопическим дерматитом значимо уменьшились значения индексов EASI и SCORAD по сравнению с исходными (табл. 1). К 5-й неделе терапии значение индекса EASI уменьшилось в среднем на  $68,8 \pm 30,8\%$  и находилось в пределах от 0 до 14,80 балла, значение индекса SCORAD — на  $47,9 \pm 29,6\%$ , составляя от 1,0 до 44,8 балла.

У большинства пациентов наблюдался выраженный эффект от проведенной терапии. Значение EASI50 было достигнуто у 82,5% пациентов, SCORAD50 — у 52,5%.

Анализ динамики EASI обнаружил преобладание пациентов, достигших значения EASI90 (35,0%). Вместе с тем значения SCORAD90 достигли лишь 2,5% пациентов. Оценка динамики индекса SCORAD показала, что преобладали пациенты, у которых значение SCORAD уменьшилось на 50- $<75\%$  (35,0%). Терапия была неэффективной у незначительной части пациентов: не наблюдалось уменьшение значений EASI на 25% и более у 12,5% пациентов, индекса SCORAD — у 22,5% пациентов (рис. 1).

Во всех подгруппах больных атопическим дерматитом, сформированных с учетом степени тяжести заболевания, фототипа кожи, величины начальной и кумулятивной доз, статуса курения табака, узкополосная фототерапия была эффективной. К 5-й неделе терапии во всех подгруппах пациентов отмечено статистически значимое уменьшение ( $p < 0,05$ ) значения индекса EASI (табл. 2). Значение индекса SCORAD на 5-й неделе лечения во всех подгруппах также было значимо меньше

Таблица 1. Индексы EASI и SCORAD у больных атопическим дерматитом в процессе лечения (n = 40)  
Table 1. EASI and SCORAD in patients with atopic dermatitis during the course of therapy (n = 40)

Индекс	Неделя лечения					
	0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
EASI	14,4 ± 7,2	8,8 ± 5,3*	6,0 ± 4,5*	5,0 ± 4,0*	4,6 ± 3,6*	4,1 ± 3,9*
SCORAD	45,6 ± 11,4	32,5 ± 11,3*	28,8 ± 10,7*	26,0 ± 11,1*	25,2 ± 10,6*	22,6 ± 12,4*

Примечание. \* — достоверные отличия от значения индекса на 0-й неделе при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Note. \* — significant differences from the index value at week 0 at the level of statistical significance  $p < 0.05$ .

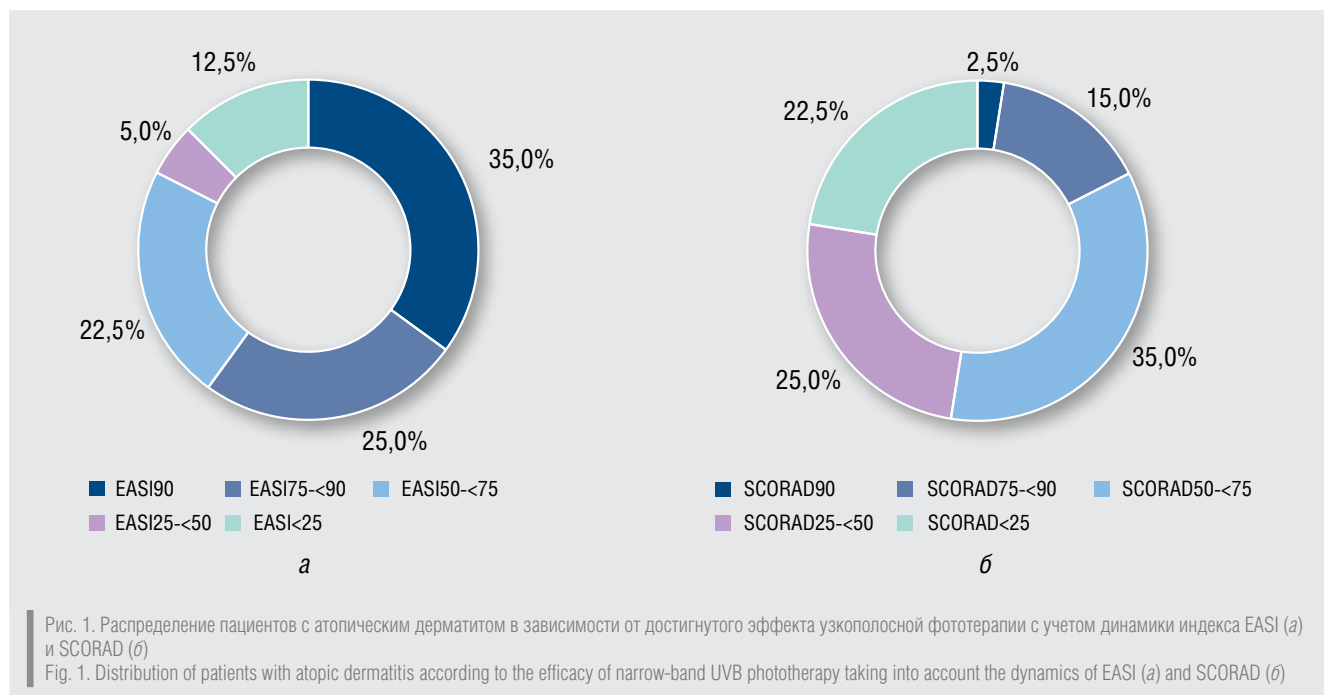


Таблица 2. Индекс EASI в подгруппах больных atopическим дерматитом в процессе лечения  
 Table 2. EASI index in subgroups of patients with atopic dermatitis during the course of therapy

Подгруппа	n	Неделя лечения					
		0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Статус курения:							
курящие	6	16,6±2,5	11,2±1,9*	12,5±5,3*	10,3±4,6*	8,0±4,1*	9,1±3,6*
некурящие	34	14,0±7,6	8,4±5,6*	4,9±3,3**,**	4,0±3,1**,**	4,0±3,2**,**	3,2±3,3**,**
Величина начальной дозы облучения, Дж/см <sup>2</sup> :							
0,05–0,15	16	12,6±4,9	7,5±3,7*	7,7±5,6*	5,8±4,8*	5,2±4,8*	5,3±4,3*
0,2–0,3	24	15,6±8,2	9,6±6,1*	4,9±3,3*	4,4±3,4*	4,1±3,6*	3,3±3,6*
Величина кумулятивной дозы облучения:							
меньшая	20	13,6±7,6	7,6±5,7*	5,7±5,0*	5,1±4,6*	4,6±3,8*	3,9±3,9*
большая	20	15,1±6,7	10,0±4,8*	6,3±4,0*	4,8±3,5*	4,5±3,6*	4,4±4,0*
Фототип кожи:							
II	25	13,8±4,9	8,3±4,8*	5,7±4,3*	5,0±3,8*	4,1±3,7*	4,2±4,5*
III	15	15,4±10,0	9,6±6,1*	6,6±4,9*	5,7±4,3*	5,4±3,4*	3,9±3,0*
Тяжесть atopического дерматита:							
тяжелый	15	20,2±7,8**	13,1±5,3**,**	8,5±3,9**,**	6,7±4,3**,**	5,7±3,5*	5,7±4,2*
средней тяжести	25	10,9±3,7	6,2±3,2*	4,5±4,2*	3,9±3,5*	3,9±3,6*	3,2±3,6*

Примечание. \* — статистически значимые различия от исходного значения EASI на 0-й неделе при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ ; \*\* — статистически значимые различия от значения EASI в подгруппе некурящих пациентов от пациентов-курильщиков, а также в подгруппе пациентов с тяжелым atopическим дерматитом от пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Note. \* — statistically significant differences from the initial EASI value at week 0 at the level of statistical significance  $p < 0.05$ ; \*\* — statistically significant differences from the EASI value in the subgroup of non-smoking patients from smokers, as well as in the subgroup of patients with severe atopical dermatitis from patients with moderate atopical dermatitis at the level of statistical significance  $p < 0.05$ .

Таблица 3. Индекс SCORAD в подгруппах больных atopическим дерматитом в процессе лечения  
Table 3. SCORAD index in subgroups of patients with atopic dermatitis during the course of therapy

Подгруппа	n	Неделя лечения					
		0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Статус курения:							
курящие	6	50,6 ± 5,0	41,8 ± 3,5*	42,5 ± 9,7*	39,7 ± 11,7*	36,6 ± 10,6*	38,7 ± 4,8*
некурящие	34	44,7 ± 12,0	30,9 ± 11,4***	26,4 ± 9,1***	23,6 ± 9,2***	23,1 ± 9,3***	19,8 ± 11,1***
Величина начальной дозы облучения, Дж/см <sup>2</sup> :							
0,05–0,15	16	44,3 ± 10,6	32,4 ± 12,6*	34,3 ± 13,4*	30,1 ± 14,4*	29,9 ± 12,5*	28,3 ± 12,2*
0,2–0,3	24	46,4 ± 12,0	32,6 ± 10,6*	25,2 ± 6,7*	23,2 ± 7,2*	22,0 ± 7,8***	18,8 ± 11,2***
Величина кумулятивной дозы облучения:							
меньшая	20	42,2 ± 10,9	29,2 ± 9,6*	28,5 ± 10,6*	25,2 ± 10,8*	25,3 ± 11,3*	21,6 ± 11,8*
большая	20	49,0 ± 11,1	35,8 ± 12,1*	29,2 ± 11,1*	26,8 ± 11,5*	25,1 ± 10,1*	23,6 ± 13,1*
Фототип кожи:							
II	25	44,6 ± 11,6	30,7 ± 11,6*	27,7 ± 9,8*	24,4 ± 10,8*	23,8 ± 10,5*	22,9 ± 12,5*
III	15	47,1 ± 11,3	35,5 ± 10,3*	30,8 ± 12,3*	28,7 ± 11,4*	27,4 ± 10,6*	22,2 ± 12,5*
Тяжесть atopического дерматита:							
тяжелый	15	57,4 ± 5,0**	42,7 ± 7,7***	33,9 ± 10,7***	30,4 ± 12,4***	27,6 ± 10,0*	25,4 ± 14,4*
средней тяжести	25	38,4 ± 7,4	26,4 ± 8,2*	25,8 ± 9,8*	23,4 ± 9,5*	23,7 ± 10,8*	21,0 ± 11,0*

**Примечание.** \* — статистически значимые различия от исходного значения SCORAD на 0-й неделе при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ ; \*\* — статистически значимые различия от значения SCORAD в подгруппе некурящих пациентов от пациентов-курильщиков, в подгруппе пациентов с начальной дозой облучения 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup> от подгруппы с начальной дозой 0,05–0,15 Дж/см<sup>2</sup>, а также в подгруппе пациентов с тяжелым atopическим дерматитом от пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Note.** \* — statistically significant differences from the initial SCORAD value at week 0 at the level of statistical significance  $p < 0,05$ ; \*\* — statistically significant differences from the SCORAD value in the subgroup of non-smoking patients from smokers, in the subgroup of patients with an initial radiation dose of 0.2–0.3 J/cm<sup>2</sup> from the subgroup with an initial dose of 0.05–0.15 J/cm<sup>2</sup>, as well as in a subgroup of patients with severe atopic dermatitis from patients with moderate atopic dermatitis at a statistical significance level of  $p < 0,05$ .

соответствующего исходного значения на 0-й неделе (табл. 3).

Выявлены статистически значимые различия в выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии в зависимости от статуса курения табака и от величины начальной дозы облучения.

Терапевтический эффект узкополосной фототерапии был более выражен у пациентов, сообщивших, что они не курят, при сравнении с эффектом у пациентов-курильщиков. Если исходные значения EASI в этих подгруппах были сопоставимы и статистически значимо не различались, составив соответственно 14,0 ± 7,6 и 16,6 ± 2,5 балла ( $p > 0,05$ ), то уже через 2 недели терапии значение EASI в подгруппе некурящих пациентов — 4,9 ± 3,3 балла — было статистически значимо меньше, чем подгруппе курильщиков, — 12,5 ± 5,3 балла ( $p < 0,05$ ). К 5-й неделе терапии значение EASI у некурящих пациентов — 3,2 ± 3,3 балла — оставалось значительно меньшим, чем у пациентов-курильщиков, — 9,1 ± 3,6 балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Уменьшение значения EASI у некурящих пациентов, составившее в среднем 73,0 ± 30,7%, также было более выраженным, чем у курильщиков, у которых этот индекс уменьшился в среднем на 45,4 ± 19,6% ( $p < 0,05$ ).

Исходные значения SCORAD в подгруппах некурящих и курящих пациентов с atopическим дерматитом также были сопоставимы по величине — соответствен-

но 44,7 ± 12,0 и 50,6 ± 5,0 балла ( $p > 0,05$ ). При оценке динамики значения SCORAD в процессе лечения уже через 1 неделю в обеих подгруппах был отмечен выраженный терапевтический эффект, однако у некурящих пациентов значение SCORAD после 1-й недели лечения — 30,9 ± 11,4 балла — стало значительно меньше, чем у пациентов-курильщиков, — 41,8 ± 3,5 балла ( $p < 0,05$ ). В последующем на протяжении всего курса лечения значение SCORAD у некурящих пациентов с atopическим дерматитом оставалось значимо меньшим, чем у пациентов-курильщиков, составив на 5-й неделе терапии 19,8 ± 11,1 балла у некурящих пациентов и 38,7 ± 4,8 балла у пациентов-курильщиков ( $p < 0,05$ ).

Значения EASI50 к 5-й неделе терапии достигли 88,2% некурящих пациентов и 50,0% пациентов-курильщиков, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,091$ ) (рис. 3). Уменьшение значения EASI на 75% и более было отмечено у 70,6% некурящих пациентов и ни у одного из пациентов-курильщиков. Ни один из курящих пациентов с atopическим дерматитом не достиг значения SCORAD75, тогда как достижение SCORAD75 было отмечено у 58,8% некурящих пациентов.

Выявлены различия в эффективности узкополосной фототерапии в зависимости от величины начальной дозы облучения. Статистически значимое уменьшение значения индекса EASI (в среднем

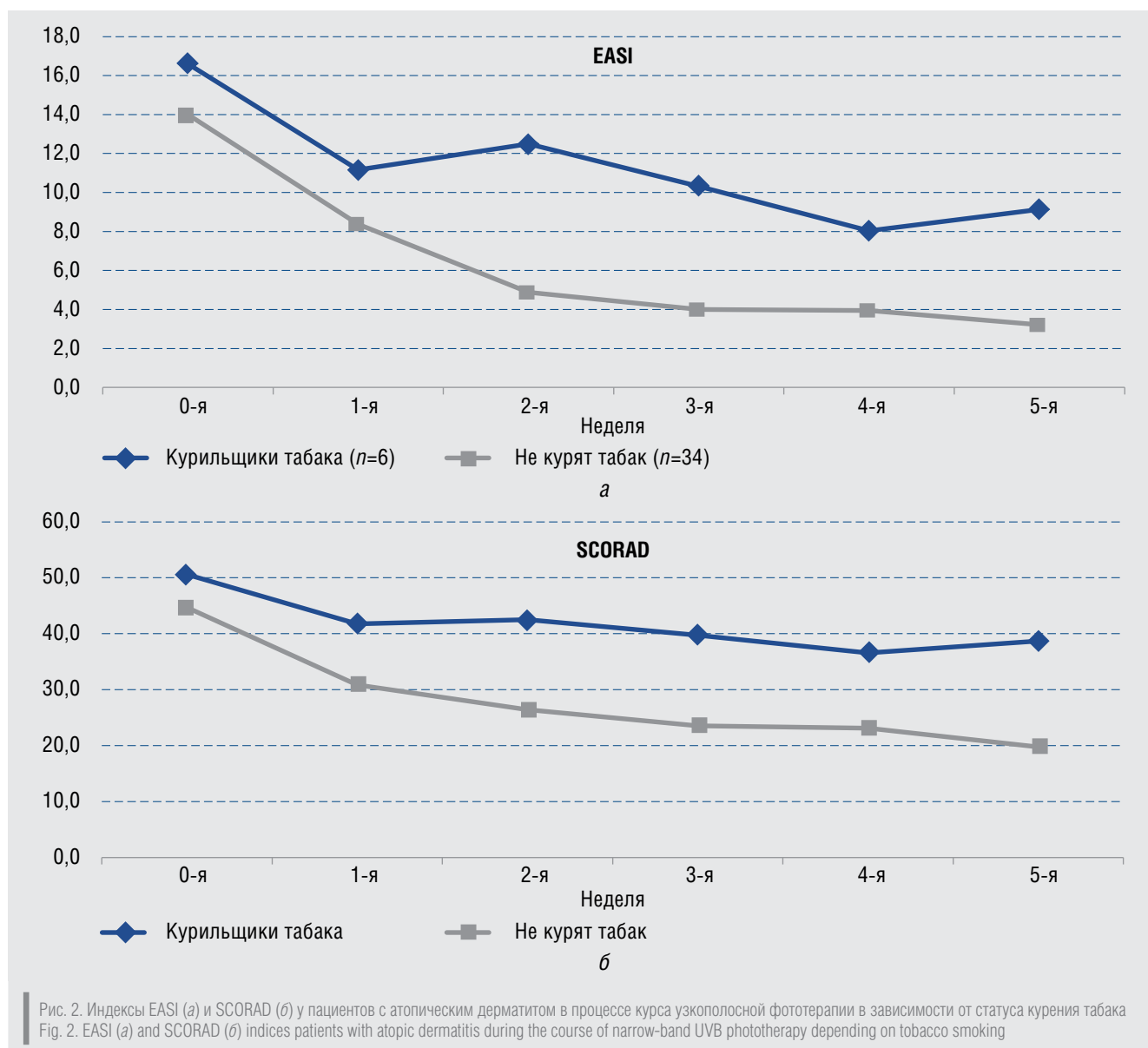


Рис. 2. Индексы EASI (а) и SCORAD (б) у пациентов с atopическим дерматитом в процессе курса узкополосной фототерапии в зависимости от статуса курения табака  
Fig. 2. EASI (a) and SCORAD (б) indices patients with atopical dermatitis during the course of narrow-band UVB phototherapy depending on tobacco smoking

на  $75,6 \pm 31,1\%$ ) и SCORAD (на  $56,1 \pm 28,6\%$ ) выявлено в подгруппе пациентов с начальной дозой облучения  $0,2-0,3$  Дж/см<sup>2</sup> по сравнению подгруппой с меньшими начальными дозами, составлявшими  $0,05-0,15$  Дж/см<sup>2</sup>, в которой значение EASI уменьшилось в среднем на  $58,7 \pm 28,1\%$  ( $p < 0,05$ ), SCORAD — на  $35,6 \pm 27,4\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). При этом на 4-й и 5-й неделях терапии были отмечены значительно меньшие значения SCORAD у пациентов, которым начинали лечение в дозе  $0,2-0,3$  Дж/см<sup>2</sup>, — соответственно  $22,0 \pm 7,8$  и  $18,8 \pm 11,2$  балла, по сравнению с пациентами, у которых начальная доза составляла  $0,05-0,15$  Дж/см<sup>2</sup>, а значение SCORAD — соответственно  $29,9 \pm 12,5$  и  $28,3 \pm 12,1$  балла ( $p < 0,05$ ).

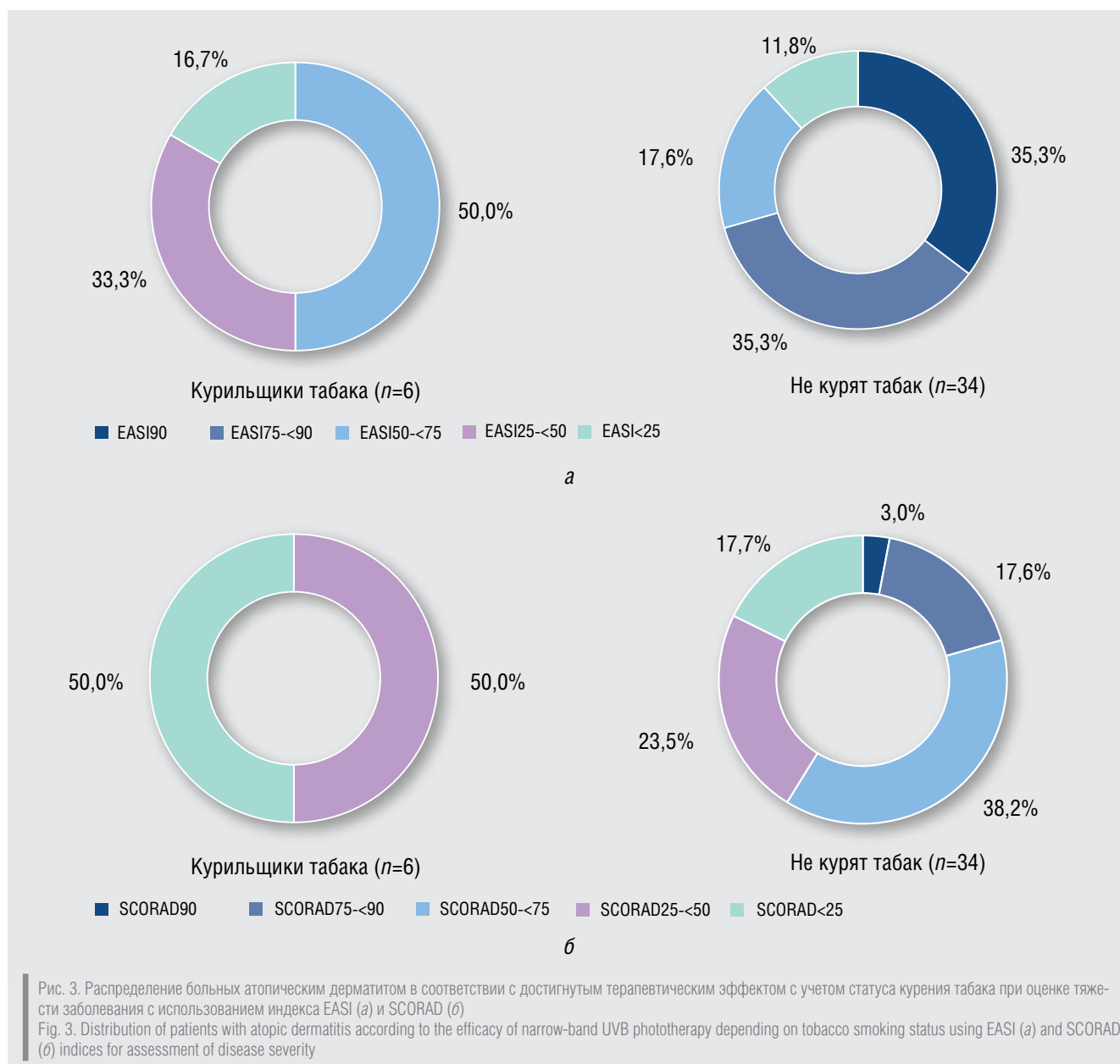
В подгруппе пациентов с начальной дозой облучения  $0,2-0,3$  Дж/см<sup>2</sup> доля пациентов, достигших значения EASI75 (75,0%), была значительно больше, чем в подгруппе пациентов с начальной дозой  $0,05-0,15$  Дж/см<sup>2</sup> (37,5%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). При этом различия в доле пациентов, достигших значения SCORAD75, в подгруппах с начальными дозами облучения  $0,2-0,3$  Дж/см<sup>2</sup> (25,0%)

и  $0,05-0,15$  Дж/см<sup>2</sup> (6,25%) не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Для оценки влияния кумулятивной дозы облучения на эффективность терапии сравнение проводили в двух подгруппах: с меньшей средней кумулятивной дозой  $9,02 \pm 1,49$  Дж/см<sup>2</sup> (доза варьировала от  $5,79$  до  $10,50$  Дж/см<sup>2</sup>) и с большей средней дозой  $12,83 \pm 1,92$  Дж/см<sup>2</sup> (от  $10,55$  до  $18,42$  Дж/см<sup>2</sup>).

Кумулятивная доза облучения не повлияла на результаты узкополосной терапии больных atopическим дерматитом. Значение EASI у больных с большей кумулятивной дозой облучения за 5 недель лечения уменьшилось в среднем на  $68,6 \pm 28,6\%$ , у пациентов с меньшей кумулятивной дозой — на  $69,1 \pm 33,5\%$  ( $p > 0,05$ ); значение SCORAD — соответственно на  $49,3 \pm 29,0\%$  у пациентов с большей кумулятивной дозой и на  $46,5 \pm 30,8\%$  у пациентов с меньшей кумулятивной дозой облучения ( $p > 0,05$ ).

Выявлена ассоциация начальной, но не кумулятивной дозы облучения с выраженностью терапевтического эффекта. Была выявлена отрицательная корреляцион-



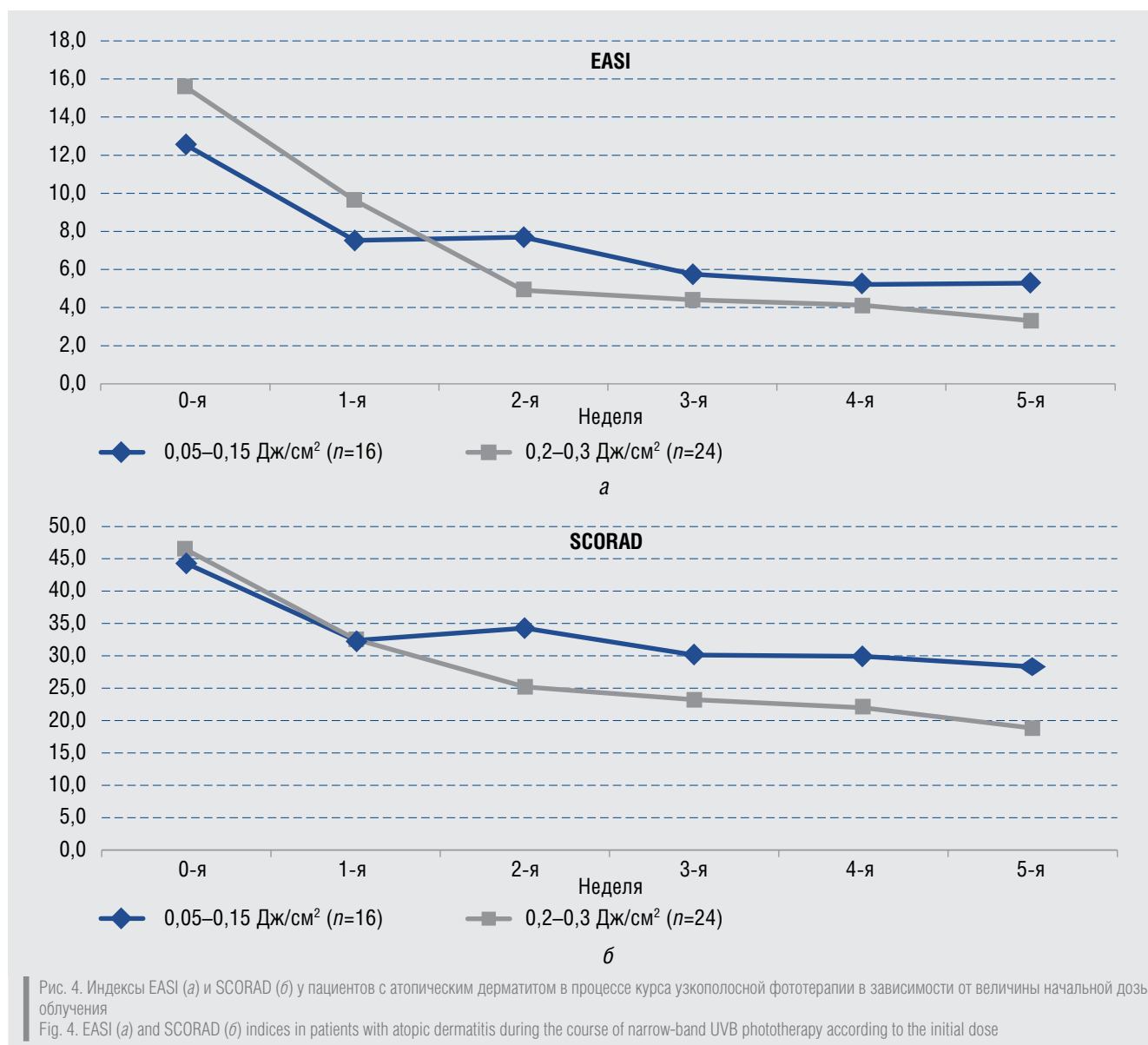
ная связь между величиной начальной дозы облучения и значением EASI на 5-й неделе курса узкополосной фототерапии ( $R = -0,348$ ;  $p = 0,028$ ) и положительная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и выраженностью уменьшения значения EASI на 5-й неделе терапии ( $R = 0,350$ ;  $p = 0,027$ ). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и значением SCORAD на 5-й неделе курса узкополосной фототерапии ( $R = -0,405$ ;  $p = 0,01$ ) и положительная корреляционная связь между величиной начальной дозы облучения и выраженностью уменьшения значения SCORAD на 5-й неделе лечения ( $R = 0,346$ ;  $p = 0,029$ ). Между величиной кумулятивной дозы облучения, полученной пациентами, и данными показателями эффективности лечения корреляционные связи выявлены не были.

Сравнение эффективности узкополосной фототерапии между подгруппами пациентов с atopическим дерматитом, сформированными в зависимости от исходной тяжести заболевания, значимых различий не выявило. У пациентов с тяжелым atopическим дерматитом

значение EASI на 5-й неделе курса лечения уменьшилось в среднем на  $70,1 \pm 31,7\%$ , а у больных atopическим дерматитом средней тяжести — на  $66,7 \pm 30,7\%$  ( $p > 0,05$ ). Уменьшение значения SCORAD на 5-й неделе у пациентов с тяжелым atopическим дерматитом составило  $54,5 \pm 27,2\%$ , у пациентов с atopическим дерматитом средней тяжести —  $43,9 \pm 30,8\%$  ( $p > 0,05$ ). Не было выявлено значимых различий в подгруппах пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом по числу достигнувших полной или почти полной ремиссии и улучшению различной степени выраженности.

Не различалась выраженность терапевтического эффекта у пациентов со II и III фототипами кожи, у которых значение EASI уменьшилось к 5-й неделе лечения соответственно на  $68,5 \pm 34,4$  и  $69,4 \pm 24,4\%$  ( $p > 0,05$ ). Значения SCORAD у пациентов со II и III фототипами кожи к 5-й неделе терапии уменьшились соответственно на  $46,1 \pm 32,9$  и  $50,8 \pm 25,8\%$  ( $p > 0,05$ ). Распределение пациентов со II и III фототипами кожи по выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии также не различалось.





#### Нежелательные явления

Во время курса узкополосной фототерапии у 17 (42,5%) пациентов было отмечено развитие кратковременной эритемы, разрешившейся через 24–48 ч и не потребовавшей отмены терапии. У 8 (20,0%) пациентов в процессе лечения было зарегистрировано обострение атопического дерматита, причинами развития которого были нарушение диеты, стресс и контакт с лакокрасочными материалами.

#### Обсуждение

##### Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о вариабельности выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом [3]. Нами получены данные о негативном влиянии курения табака на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом и об ассоциации более высоких начальных доз облучения вне зависимости от того, получены ли они в результате опреде-

ления МЭД либо в соответствии с фототипом, с более высокой эффективностью терапии. Применение более высоких начальных доз облучения не было ассоциировано с повышенной частотой развития побочных явлений, в частности эритемы.

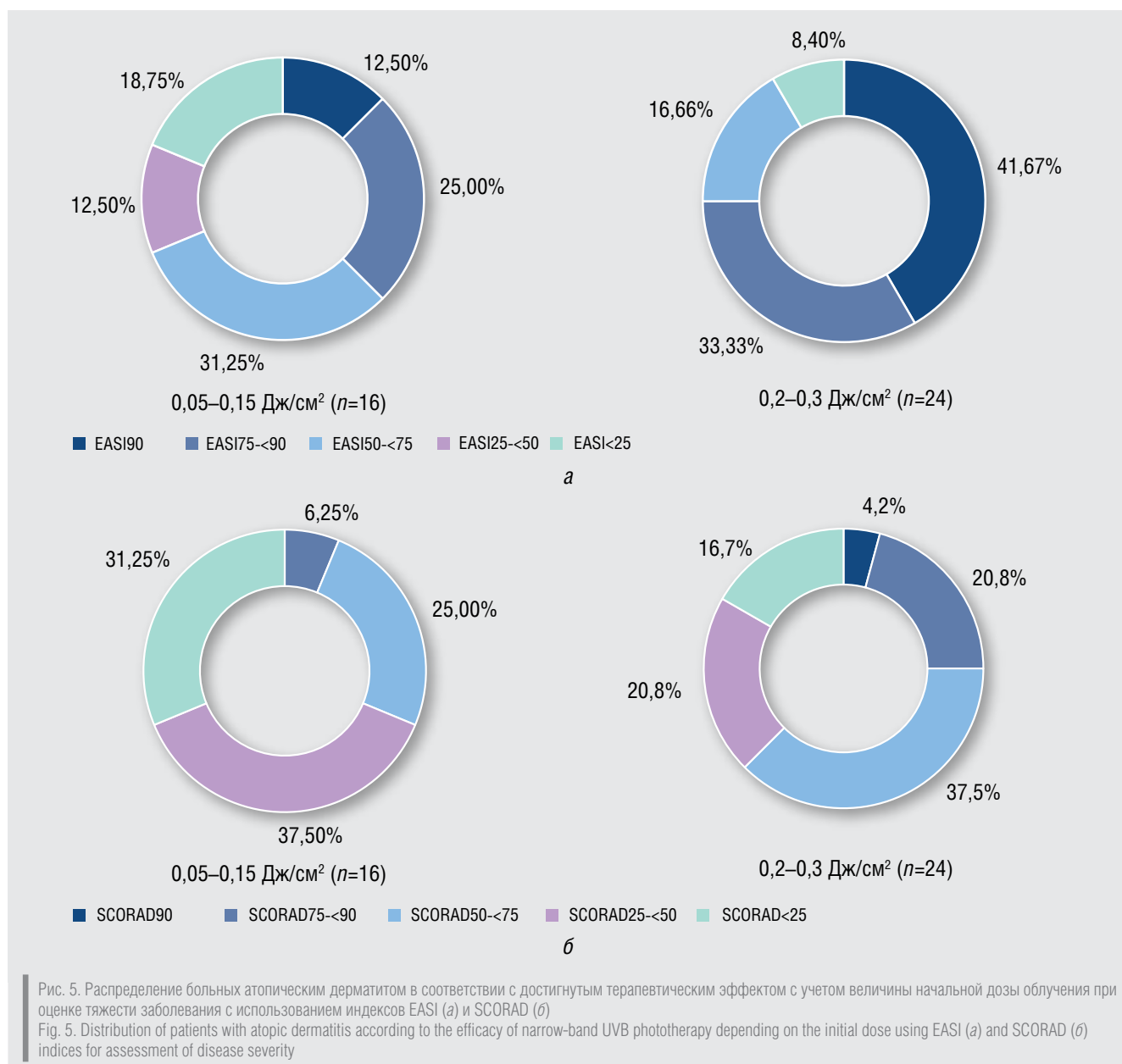
Результаты настоящего исследования соответствуют ранее полученным данным, продемонстрировавшим ухудшение результатов фототерапии у курильщиков табака. Так, с курением табака ассоциировалось уменьшение эффективности узкополосной фототерапии больных псориазом и ПУВА-ванн больных экземой кистей и стоп [14, 15].

Учитывая, что начальная доза облучения может рассчитываться по результатам определения минимальной эритемной дозы, с полученными нами данными согласуются результаты исследования T. Clayton и соавт. (2007), которые оценили влияние величины минимальной эритемной дозы на эффективность узкополосной фототерапии [12]. Было обнаружено, что у детей, больных атопическим дерматитом, у которых минимальная эритемная доза составляла 0,39–0,77 Дж/см<sup>2</sup>,

с большей вероятностью достигался полный регресс высыпаний, чем у детей, у которых минимальная эритемная доза составляла 0,1–0,28 Дж/см<sup>2</sup> [12]. Можно предположить, что выявленная в проведенном исследовании большая эффективность узкополосной фототерапии в начальной дозе 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup> обусловлена более выраженным влиянием данной дозы облучения на патологические процессы в коже, в том числе на клетки Лангерганса, что подтверждают данные экспериментальных исследований [17].

М. Velti и соавт. (2020), основываясь на полученных ими данных, что минимальная эритемная доза ультрафиолетового излучения области В увеличивает для более темных фототипов, сделали заключение, что ее величина коррелирует с фототипом кожи [13]. Нами не было выявлено влияния фототипа кожи на эффективность узкополосной фототерапии, что может быть объяснено включением в исследование пациентов только со II и III фототипами.

В отличие от начальной дозы облучения не было обнаружено влияния кумулятивной дозы облучения на выраженность терапевтического эффекта узкополосной фототерапии пациентов с atopическим дерматитом. Результаты других исследований это подтверждают. Так, К.Н. Монахов и соавт. (2012), проведя курс узкополосной фототерапии пациентам с atopическим дерматитом, обнаружили, что у пациентов, достигших полного регресса высыпаний, кумулятивная доза составляла 26,4 ± 11,7 Дж/см<sup>2</sup>, а у пациентов, достигших улучшения состояния, — 35,2 ± 10,1 Дж/см<sup>2</sup> [8]. Это также подтверждается при сопоставлении результатов исследований эффективности узкополосной фототерапии, в которых для оценки степени тяжести atopического дерматита использовался индекс SCORAD. Если А.А. Кубанова и соавт. (2015) показали, что для уменьшения значения индекса SCORAD на 70,6% с 52,4 ± 12,5 до 15,4 ± 8,2 балла было достаточно кумулятивной дозы облучения 7,9 ± 3,6 Дж/см<sup>2</sup>, то по данным J. Heinlin и соавт. (2011) при куму-



лятивной дозе 34,6 Дж/см<sup>2</sup> значение SCORAD уменьшилось лишь на 43,8% — с 61,5 ± 12,4 до 34,6 ± 22,3 [18, 19]. Вместе с тем отсутствие данных о влиянии кумулятивной дозы облучения на эффективность узкополосной фототерапии может быть обусловлено влиянием других факторов, способных определять выраженность терапевтического эффекта этого метода ультрафиолетового облучения кожи. В их число могут входить не только курение табака или величина начальной дозы облучения, но и генетические факторы, определяющие реакцию пациентов на ультрафиолетовое излучение.

В отличие от P. Collins и J. Ferguson (1985), которые после курса узкополосной фототерапии отметили более частое достижение полного регресса высыпаний у больных с atopическим дерматитом средней тяжести по сравнению с тяжелым atopическим дерматитом [9], наши результаты показали сопоставимую по выраженности эффективность лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

Зарегистрированные во время проведенного курса узкополосной фототерапии нежелательные явления были легкими и не требовали прекращения лечения. Это указывает на безопасность этого метода лечения больных atopическим дерматитом.

#### Ограничения исследования

Ограничение исследования — отсутствие группы сравнения при оценке эффективности узкополосной фототерапии у больных atopическим дерматитом. Не-

большим был размер сформированных подгрупп в зависимости от фактора, способного влиять на эффективность лечения при распределении пациентов. Нельзя исключить участие в формировании терапевтического ответа на узкополосную фототерапию факторов, влияние которых не анализировалось в проведенном исследовании, например различных факторов генетической природы. Нельзя также исключить, что влияние величины кумулятивной дозы облучения на эффективность узкополосной фототерапии могло быть обнаружено при увеличении объема выборки и/или продолжительности курса терапии.

#### Заключение

Таким образом, узкополосная фототерапия является эффективным методом лечения больных atopическим дерматитом, но характеризуется вариабельностью выраженности терапевтического эффекта. Выявлены факторы, способные влиять на терапевтическую эффективность узкополосной фототерапии, — величина начальной дозы облучения и курение табака. Более выраженный терапевтический эффект достигался при назначении облучения в большей начальной дозе 0,2–0,3 Дж/см<sup>2</sup> по сравнению с начальной дозой 0,05–0,15 Дж/см<sup>2</sup>. Полученные данные указывают на возможность уменьшения выраженности терапевтического эффекта узкополосной фототерапии больных atopическим дерматитом под влиянием курения табака, однако для подтверждения этого требуются исследования с большим объемом выборки пациентов. ■

## Литература/References

- Rodenbeck DL, Silverberg JL, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011
- Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784
- Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных atopическим дерматитом: эффективность и безопасность. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022;99(6):79–88. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Narrow-band medium-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis: efficacy and safety. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2022;99(6):79–88. (In Russ.)] doi: 10.17116/kurort20229906179
- Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583–593.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
- Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):727–729. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03832.x
- Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):801–806. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175958
- Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Sen T, Celik E, Dogramaci AC. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in childhood. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):189–191. doi: 10.3109/15569527.2013.832281
- Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных atopическим дерматитом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;3:25–27. [Monakhov SA, Korchazhkina NB, Olishova OYu. Narrow-band 311 nm phototherapy of patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;3:25–27. (In Russ.)].
- Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol*. 1995;133(4):653–655. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02725.x
- Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):332. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb01179.x
- Seccombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):34–38. doi: 10.1111/phpp.12604
- Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):28–33. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02292.x
- Welti M, Ramelyte E, Dummer R, Imhof L. Evaluation of the minimal erythema dose for UVB and UVA in context of skin phototype and nature of photodermatosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):200–207. doi: 10.1111/phpp.12537

14. Douwes KE, Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Does smoking influence the efficacy of bath-PUVA therapy in chronic palmoplantar eczema? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(1):25–29. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160107.x

15. Serwin AB, Sokolowska M, Chodyncka B. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme as a potential mediator of the influence of smoking on the response to treatment with narrowband ultraviolet B in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(1):36–40. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00485.x

16. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

17. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci*. 2013;59(1):E1–9.

18. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Чикин В.В., Волнухин В.А., Смольяникова В.А., Нефедова М.А. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных atopическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:59–65. [Kubanova AA, Kubanov AA, Chikin VV, Volnukhin VA, Smolyannikova VA, Nefedova MA. Progression of itching intensity and expression of growth factor proteins in skin of people suffering from atopic dermatitis under the influence of ultraviolet phototherapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;5:59–65. (In Russ.)]

19. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Krämer B, Landthaler M, Klein A, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(7):765–773. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03857.x

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн исследования, написание текста и редактирование — А.Э. Карамова; окончательное редактирование и одобрение рукописи — А.А. Кубанов; написание текста и редактирование — М.Б. Жилова; сбор и обработка материала — П.В. Гордничев; сбор и обработка материала — К.М. Аулова.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, text writing and editing — Arfenya E. Karamova; final editing and improvement of manuscript — Alexey A. Kubanov; text writing and editing — Maryanna B. Zhilova; collecting and processing of material — Pavel V. Gorodnichev; collecting and processing of material — Kseniya M. Aulova.

### Информация об авторах

\***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)

**Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Жилова Марьянна Борисовна** — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: [zhilova@cnikvi.ru](mailto:zhilova@cnikvi.ru)

**Гордничев Павел Викторович** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

**Аулова Ксения Максимовна** — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; SPIN: 8310-7019; e-mail: [aulovaksenia@mail.ru](mailto:aulovaksenia@mail.ru)

### Information about the authors

\***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)

**Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: [alex@cnikvi.ru](mailto:alex@cnikvi.ru)

**Maryanna B. Zhilova** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: [zhilova@cnikvi.ru](mailto:zhilova@cnikvi.ru)

**Pavel V. Gorodnichev** — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: [gorpav@icloud.com](mailto:gorpav@icloud.com)

**Kseniya M. Aulova** — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: [aulovaksenia@mail.ru](mailto:aulovaksenia@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 27.09.2023

Принята к публикации: 17.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 27.09.2023

Accepted: 17.10.2023

Published online: 16.11.2023