

На правах рукописи

Хынку Евгений Фёдорович

**Методы неинвазивной оптической спектрометрии в диагностике бляшечной
склеродермии**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в отделении дерматовенерологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Молочкова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

Васенова Виктория Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кожных болезней и косметологии института непрерывного образования и профессионального развития;

Чернова Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Защита состоится 06 октября 2026 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан « ____ » июня 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.019

кандидат медицинских наук, доцент

Острцова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Локализованная склеродермия — хроническое фиброзирующее аутоиммунное заболевание из группы коллагенозов, при котором воспалительно-склеротические изменения преимущественно ограничены кожей. (Kreuter A., 2024). По данным эпидемиологических исследований, частота локализованной склеродермии (ЛС) варьирует от 0,4 до 2,7 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание преимущественно поражает женщин (соотношение Ж:М от 2,4:1 до 4,2:1) (Leitenberger J. et al., 2009; Papara C. et al., 2023). Согласно данным мониторинга дерматовенерологической службы РФ, с 2010 по 2021 гг. показатели заболеваемости и распространенности ЛС увеличились с 3,5 и 11,9 до 4,1 и 16,8 на 100 тыс. населения соответственно, что может свидетельствовать о росте частоты заболевания (Котова Е.Г. и соавт., 2021). В этой связи вопросы оптимизации диагностических подходов и терапевтических стратегий при ЛС сохраняют высокую клинико-социальную значимость для дерматовенерологической практики.

Патогенез локализованной склеродермии включает иммунозависимое воспалительное повреждение сосудистого эндотелия, сопровождающееся оксидативным стрессом и тканевой гипоксией. Эти процессы инициируют дезорганизацию коллагеновых волокон с последующей активацией фибробластов и избыточным синтезом компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к плотному дермальному фиброзу (Gabrielli A., 2009; Torok K.S. et al., 2019). Современные представления трактуют данные изменения как динамические и фазовые, склонные к реактивации, что определяет рецидивирующе-ремитирующее течение заболевания (Lis-Świąty A.A. et al., 2017).

Согласно современной концепции терапии фиброза, включая локализованную склеродермию, предполагается необходимость объективной оценки доминирующих патогенетических механизмов (воспаления, гипоксии, фиброза) для выбора таргетных препаратов (Бутов Ю.С. и соавт., 2013; Issa R. et al., 2004). При этом эффективность лечения также во многом определяется динамической оценкой активности заболевания, от которой зависят сроки, интенсивность и своевременность проводимой терапии (García-Romero M.T. et al., 2023; Lis-Świąty A.A. et al., 2017). Несмотря на прогресс в изучении патогенеза локализованной склеродермии, вопросы стандартизации схем лечения, включая длительность и кратность курсов, до сих пор остаются дискуссионными (Акимов В.Г. и соавт., 2013; Круглова Л.С., Бебякина Л.В., 2013). Поэтому, несмотря на разработку и применение ряда терапевтических протоколов, в настоящее время подчёркивается важность индивидуального, основанного на объективном понимании и оценке доминирующих патологических процессов и активности заболевания, подхода к лечению каждого пациента. Как следствие, совершенствование подходов к терапии требует внедрения надежных и объективных методов диагностики.

В настоящее время отсутствуют валидированные специфические лабораторные биомаркеры, достоверно отражающие уровень активности или тяжести локализованной склеродермии (Lis-Święty A.A. et al., 2017). Особый интерес представляет разработка инструментальных неинвазивных и безопасных технологий. В научной литературе имеются данные о попытках применения различных инструментальных методов исследования (ЛДФ, УЗИ, ИТ, ОКТ и др.) (Lis-Święty A.A. et al., 2017; Zhang L. et al., 2019). Однако большинство из них отличаются высокой технической сложностью, затратностью, отсутствием унифицированных диагностических протоколов и стандартизированных пороговых значений, а также чаще применяются как вспомогательные инструменты в научных исследованиях наряду с субъективными клиническими шкалами.

Таким образом, актуальным и перспективным остается задача поиска маркеров активности заболевания, так и методов определения этих маркеров способных отразить не только структурные, физические, функциональные, но и биохимические изменения в очаге поражения. Перспективным решением данной задачи может стать сочетанное использование лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющих оценить функциональные изменения микроциркуляторного русла и количественно измерить изменения в биохимическом статусе в тканях *in vivo*.

Степень разработанности темы исследования

За последние десятилетия патогенез локализованной склеродермии активно изучался, что позволило сформировать достаточно полное представление о ключевых звеньях заболевания (Gabrielli A., 2009; Torok K.S. et al., 2019). В ряде исследований установлены возможные корреляции между уровнем воспалительных хемокинов в крови и полуколичественными индексами активности (в частности, индекс кожной активности локализованной склеродермии, LoSSI), а также субъективной клинической оценкой состояния пациента (Kurzynski K., Torok K.S., 2011; K.S. Torok et al., 2015).

Одновременно обсуждается потенциал неинвазивных методов – ЛДФ, ультразвуковой диагностики и термографии – для количественной оценки активности заболевания. Однако основная масса данных получена при изучении детской популяции с линейной формой ЛС, что ограничивает экстраполяцию результатов на другие клинические подтипы. На сегодняшний день ни один из неинвазивных инструментов не признан клиническим стандартом. Существующие методики, как правило, отражают лишь отдельные структурные или функциональные параметры, обладают высокой трудоёмкостью, низкой стандартизованностью и чаще используются как вспомогательные инструменты наряду с субъективными шкалами. Существенным ограничением остаётся неспособность этих методов дифференцировать конкретные патофизиологические процессы, протекающие в ткани.

В этом контексте перспективным представляется совокупное применение методов ЛФС и ЛДФ *in vivo*. Актуальные исследования подтверждают возможность их использования для

регистрации фибротических и воспалительных изменений с привлечением таких оптических маркеров, как коллаген, порфирины, липофусцин и НАД(Н) (Макматов-Рысь М.Б. и соавт., 2020; Петрицкая Е.Н. и соавт., 2015; Хынку Е.Ф. и соавт., 2022).

Таким образом, существует очевидная потребность в разработке объективных и клинически применимых методов диагностики, поскольку опыт применения данных технологий, равно как и унифицированных диагностических алгоритмов в диагностике бляшечной склеродермии отсутствует. Настоящее исследование направлено на изучение параметров аутофлюоресценции и микроциркуляции в очагах поражения при бляшечной склеродермии, идентификацию диагностически значимых оптических маркеров, а также создание стандартизированной методики и алгоритма оценки активности патологического процесса для практического применения в дерматологии

Цель исследования

Разработка объективного неинвазивного оптического метода диагностики для объективизации стадий бляшечной склеродермии и оценки активности заболевания с использованием методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Задачи исследования

1. Изучить оптические характеристики очага поражения при бляшечной склеродермии на различных этапах развития патологического процесса (воспаление, индукция, склероз).
2. Определить оптимальные оптические маркеры для объективизации ведущего патологического процесса в очаге бляшечной склеродермии и оценки активности заболевания.
3. Разработать диагностический алгоритм оценки оптических характеристик кожи в очаге поражения на разных стадиях бляшечной склеродермии и оценить его клиническую применимость в отношении определения преобладающего патологического процесса и оценки активности заболевания.

Научная новизна

В рамках диссертационной работы впервые была проведена комплексная оценка показателей ЛДФ и ЛФС в очагах бляшечной склеродермии с различной степенью активности процесса, на основании которой были определены оптимальные оптические маркеры для объективизации ведущего патологического процесса в патологическом кожном очаге и оценки активности заболевания. Результаты, полученные при оптической диагностике, соотносились с ультразвуковой и гистологической картиной. В качестве дополнительного критерия валидации объективности исследования после диагностики методами ЛФС и ЛДФ было проведено УЗИ 30-ти пациентам и взято 30 верифицирующих панч-биопсий из патологических очагов кожи в зависимости от клинически преобладающего патологического процесса (воспаление – 10;

индурация – 10; склероз – 10), после диагностики методами ЛФС и ЛДФ.

Впервые была разработана методика неинвазивной оптической диагностики с помощью совокупного применения ЛФС и ЛДФ. Разработан алгоритм количественной оценки результатов исследования, основанный на пороговых значениях индексов тканевого содержания флюорофоров и показателей микроциркуляции, с учетом упорядочивающих факторов, с определением чувствительности и специфичности метода диагностики. На основании полученных результатов было описано и обосновано практическое применение данной методики диагностики для персонализации подходов терапии при бляшечной склеродермии и оценки активности бляшечной склеродермии в динамике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в описании и обосновании оптических свойств кожи в патологических очагах кожи при бляшечной склеродермии на разных стадиях развития заболевания. Полученные результаты ЛФС И ЛДФ согласуются с результатами УЗИ и гистологической картиной в очагах разной степени активности, что вносит новые аспекты в знания о патофизиологическом развитии локализованной склеродермии.

Согласно полученным данным, в ходе исследования, был разработан практический алгоритм объективной неинвазивной диагностики *in vivo*, для количественной оценки стадий бляшечной склеродермии, а также степени активности патологического процесса. Объективизации каждой стадии бляшечной склеродермии и динамический контроль активности заболевания позволит своевременно и обосновано проводить лечение согласно существующему на момент обследования ведущему патологическому процессу, что позволит повысить эффективность терапии и снизить риски рецидива заболевания.

Методология и методы исследования

Научное исследование проводилось с 2021 г. по 2024 г. в условиях отделения дерматовенерологии и в лаборатории медико-физических исследований, отдела экспериментальных и клинических исследований городского бюджетного учреждения здравоохранения Московской области, «Московский научный исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол научного исследования был утвержден на заседании ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол №11 от 22 ноября 2021 г., и одобрен локальным этическим комитетом, протокол № 18 от 28.10.2021 г.

Вид клинического исследования – контролируемое одномоментное скрининго-диагностическое исследование. В ходе исследования использовались аналитические, клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы изучения информации.

Основным объектом исследования являлись пациенты с диагнозом ограниченная или распространенная бляшечная склеродермия; предмет исследования – клиническая картина;

уровень флюоресценции липофусцина, НАД-Н, коллагена, порфиринов; показатель микроциркуляции; толщина и экзогенность дермы; гистологические признаки: воспалительный инфильтрат, выраженность сосочкового слоя дермы, отложение коллагена.

Положения, выносимые на защиту

1. Закономерные изменения комплексных показателей лазерной доплеровской флоуметрии и флюоресцентной спектроскопии при бляшечной склеродермии на различных этапах развития патологического процесса могут быть валидированы путем сопоставления их с данными ультразвукового и патоморфологического исследований кожи очагов поражения.

2. Нормированные индексы тканевого содержания порфиринов ($\mu(K)630$), совокупности флюорофоров ($\mu(K) 480$), коллагена ($\mu(K)420$ и $\mu(K)455$) и показатель микроциркуляции ($\mu(K)ПМ$) являются наиболее оптимальными оптическими маркерами для оценки активности заболевания и объективизации преобладающего патологического процесса при бляшечной склеродермии.

3. Алгоритм применения методов неинвазивной оптической диагностики кожи в очаге поражения может быть использован в клинической практике для объективного определения ведущего патологического процесса и динамического контроля активности заболевания.

Внедрение результатов в практику

Разработанная на основании результатов научного исследования методика диагностики бляшечной склеродермии внедрена в клиническую практику отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведён всесторонний анализ и систематизация отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Соискатель лично разработал дизайн исследования, определил цель и задачи, описал протокол исследования и отбирал пациентов из отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, с последующим сбором анамнеза, клиническим осмотром и выявлением критериев включения и исключения из исследования. Забор материала для гистологического исследования был выполнен лично автором диссертации. Автор непосредственно принимал участие в клиническом исследовании и проводил оптические измерения у пациентов – добровольцев. Написание научных статей и поиск печатных изданий для публикаций, осуществлялось при ключевом участии соискателя. В том числе полученные результаты исследования были представлены соискателем на научно-медицинских конференциях. Статистический анализ полученных данных и интерпретация результатов исследования проводилось непосредственно при участии автора диссертации и под руководством д.м.н. Молочковой Ю.В. Текст диссертации, положения, выносимые на защиту,

выводы и практические рекомендации сформулированы и написаны лично автором и являются продуктом его собственных научных изысканий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование направлено на совершенствование и разработку новых методов диагностики дерматозов, приобретённых морфофункциональных изменений кожных покровов, позволяющих усовершенствовать алгоритмы лечения и повысить эффективность терапии, что соответствует п. 4, 5, 8 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных данных обусловлена точным следованием этапам плана исследования, также достоверность полученных результатов продиктована четким следованием критериям включения и исключения, достаточному количеству наблюдений, использованию дополнительных объективных методов контроля исследования и применением современных статистических методов и пакетов для анализа данных.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Новое в диагностике и лечение хронических дерматозов» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 25 ноября 2021 г., научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии», ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 24 марта 2022 г., научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии. Междисциплинарное взаимодействие» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 26 сентября 2024 г., на VIII Съезде терапевтов Московской Области «Медицинская наука – в практику», г. Москва, 8 ноября 2024 г., на научно-практической конференции с международным участием «Декабрьские чтения: МедПромсвет», г. Москва, 4 декабря 2025 г.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ: 5 научных статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; 3 публикации в сборниках тезисов конференций.

Объём и структура диссертации

Научное исследование изложено в диссертационной работе на 140 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, и 2 глав собственных наблюдений), заключения, выводов, практических

рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы; печатная работа включает в себя 24 рисунка и 14 таблиц; список литературы состоит из 170 источников, из них 26 отечественных и 144 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Вид клинического исследования – контролируемое одномоментное скрининго-диагностическое исследование, которое состояло из двух основных фаз, изображенных на Рисунке 1.

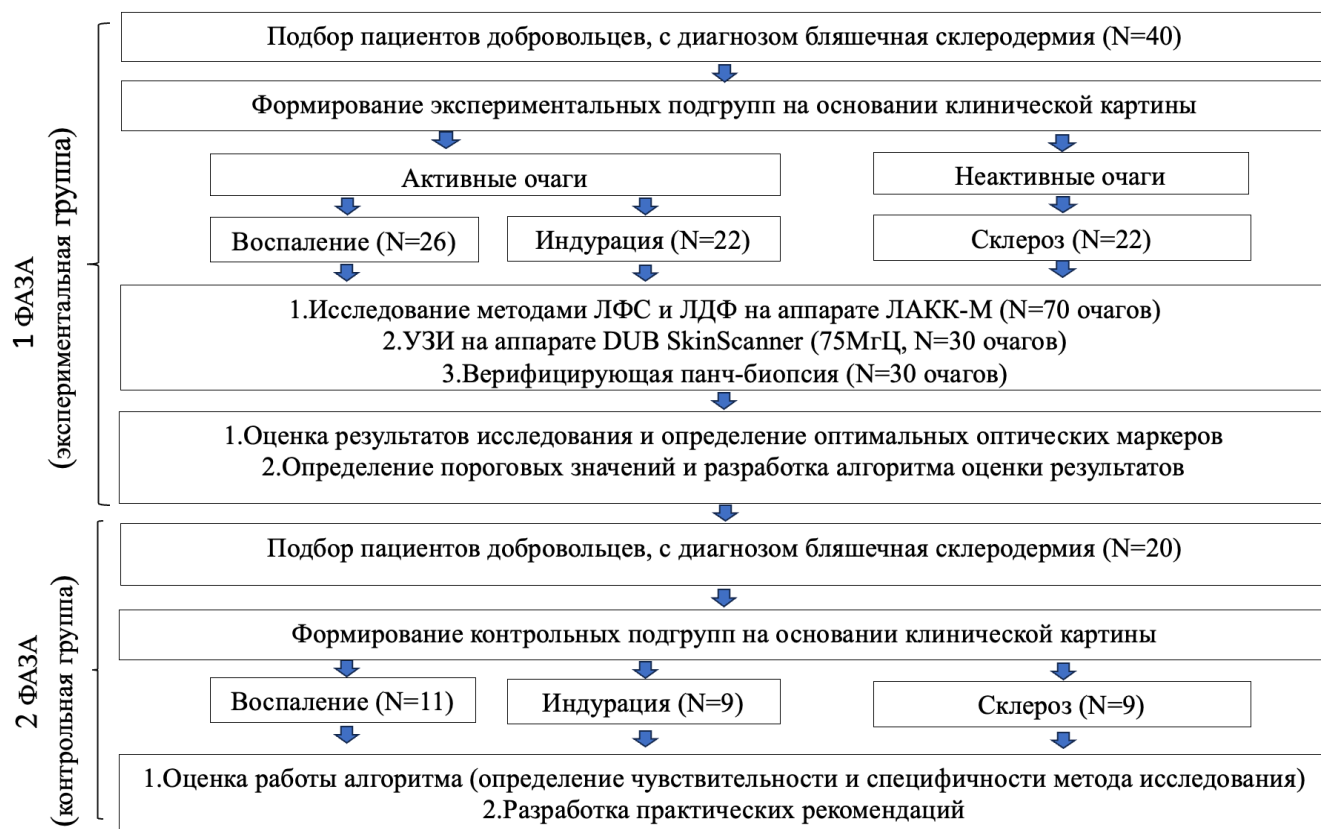


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Исследование включало в себя 6 основных этапов:

Этап 1. Аналитико-теоретический: исследование началось с проведения системного обзора актуальной научной литературы.

Этап 2. Клинический: на втором этапе была сформирована экспериментальная клиническая группа, включающая 40 пациента с ограниченной или распространённой формой бляшечной склеродермии. Методы исследования: сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование.

Этап 3. Инструментально-лабораторный: на третьем этапе проводилась комплексная неинвазивная и инвазивная оценка структурных и функциональных параметров кожи (70 очагов). Методы исследования: ЛФС, ЛДФ, биопсия, УЗИ.

Этап 4. Аналитический: на данном этапе проводилось сопоставление результатов инструментальных исследований с клиническими проявлениями. Выполнялся сравнительный анализ данных ЛФС и ЛДФ с результатами УЗИ и гистологических исследований.

Этап 5. Клинически-инструментальный (верификационный): верификация разработанной диагностической модели проводилась на независимой контрольной выборке из 20 пациентов с бляшечной склеродермией.

Этап 6. Аналитический: на заключительном этапе была проведена оценка эффективности предложенного диагностического алгоритма. Разработаны практические рекомендации.

Критерии включения в исследование: добровольное подписанное информированное согласие, возраст 18 лет и старше, клинически установленный диагноз локализованной (бляшечной) склеродермии, а также II фототип кожи. Критерии невключения: пациенты с системной склеродермией, заболеваниями крови (включая тромбоцитопению и анемию средней и тяжелой степени и др.), хронической и острой сердечно-сосудистой патологией, нарушениями ритма сердца, системными аутоиммунными заболеваниями, беременностью, острыми респираторными заболеваниями, подвергание избыточной инсоляции (загар) в течение последних шести месяцев или отказ от участия в исследовании. Исключение из исследования добровольца определял отказ пациента от участия в исследовании или выявление одного или нескольких критериев невключения. После физикального обследования пациентов были выявлены клинически активные и неактивные патологические очаги кожи.

Критериями активности были определены: новые и существующие от 3 до 12 месяцев очаги; очаги, увеличивающиеся по площади в течение последних 3-х месяцев, представленные воспалительным пятном или бляшкой с воспалительным ободком и центральной индурацией по типу «слоновой кости». Критериями неактивности определены: старые, склеротические бляшки, существующие >1-го года, не изменяющиеся по площади в течение 12 мес.; очаги без признаков воспаления (эритемы, индурации).

В экспериментальную группу были включены пациенты-добровольцы (N=40), поступившие в отделение дерматовенерологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, для получения терапии в условиях стационара, с диагнозом: ограниченная или распространенная бляшечная склеродермия, возрастом от 19 до 80 лет (M=3, Ж=37, средний возраст $50,5 \pm 16,05$ лет, медиана 55 лет), евразийского происхождения с II фототипом кожи по Фитцпатрику, у которых исследовано 70 очагов (48 – активных, 22 – неактивных). Среди которых были сформированы исследуемые подгруппы, в зависимости от клинически преобладающего патологического процесса в очаге: 1. Подгруппа «воспаление» (воспалительное пятно или воспалительный валик (n=26, медиана возраста 55)); 2. Подгруппа «индурация» (n=22, медиана возраста 45,5), 3. Подгруппа «склероз» (n=22, медиана возраста 63). Анатомическая локализация очагов в

исследуемой группе: кожа живота – 25, кожа груди и молочных желез – 19, спина – 8, кожа бедра и ягодицы – 13, кожа шеи – 4, кожа плеча, внутренняя поверхность – 1.

В контрольную группу вошли 20 пациентов-добровольцев, возрастом от 23 до 74 лет (M=3, Ж=17, медиана 59 лет). Критерии включения и невключения в клиническое исследование соответствуют аналогичным критериям, установленным для экспериментальной группы. После клинического обследования были определены активные и неактивные патологические очаги кожи, всего в группу вошло 29 очагов (20 – активных и 9 – неактивных). Аналогично 1-му этапу исследования были сформированы подгруппы в зависимости от клинически преобладающего патологического процесса в очаге: 1.Подгруппа «воспаление» (воспалительное пятно или воспалительный валик (n=11, медиана возраста 60)); 2.Подгруппа «индурация» (n=9, медиана возраста 58); 3.Подгруппа «склероз» (n=9, медиана возраста 58). Анатомическая локализация очагов в контрольной группе: кожа живота – 14, кожа груди и молочных желез – 5, кожа спины – 4, кожа бедра и ягодицы – 4, кожа шеи – 2.

Всем пациентам из исследуемой и контрольной группы было проведено инструментальное исследование на многофункциональном лазерном диагностическом комплексе ЛАКК-М (ООО НПП «ЛАЗМА», номер регистрации ФСР 2009/05953 от 05.11.2009). Диагностический комплекс ЛАКК-М способен работать в двух режимах: ЛФС и ЛДФ.

Все измерения проводили в 3-5 точках, на расстоянии 0,2–0,4 см друг от друга. В качестве контроля для исключения влияния внутрииндивидуальной различий измерения проводились в области интактной кожи с контралатеральной стороны или на расстоянии 4,0–5,0 см от патологического кожного очага. Для количественного определения флюорофора вычисляли относительный количественный показатель (индекс тканевого содержания флюорофора (ηf)), вычисляемого по формуле, предложенной Рогаткиным Д.А. (Рогаткин Д.А., 2014). Для снижения внутрииндивидуальной вариабельности высчитывались нормированные индексы на интактную кожу ($\mu(K)$), которые рассчитывались как отношение значений оптических параметров, полученных в области очага поражения, к соответствующим значениям на интактной коже.

В качестве дополнительного контроля исследования 30 пациентам из исследуемой группы было проведено УЗИ и верифицирующая панч-биопсия патологических очагов кожи в зависимости от клинически преобладающего патологического процесса (воспаление – 10; индурация – 10; склероз – 10), в соответствующих областях, что и при методах ЛФС и ЛДФ.

Статистический анализ выполнен с помощью программы R studio Version 1.4.1106 (RStudio PBC, USA) и языка R версии 4.2.2. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. В соответствии с распределением и зависимости переменных применяли критерий Стьюдента или Вилкоксона, при попарных сравнениях тест Тьюки (Tukey HSD) или критерий Крускала-Уоллиса и Дана, с поправкой Хольма-Бонферрони. В зависимости от нормальности распределения переменных, корреляционный анализ проводили методом Пирсона или методом Спирмена. В зависимости от распределения переменных использовали корреляционный анализ Спирмена или Пирсона.

Диагностическую эффективность оптических маркеров оценивали с использованием ROC-анализа с расчётом пороговых значений, чувствительности, специфичности и диагностической точности. 95% доверительные интервалы для точности рассчитывали методом Уилсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты статистического анализа индексов тканевого содержания флюорофоров и показателя микроциркуляции в исследуемой группе

В рамках проведенного исследования проведен спектральный анализ аутофлюоресценции для интактной кожи ($n=42$) и очагов бляшечной склеродермии на стадиях воспаления ($n=26$), индукции ($n=22$) и склероза ($n=22$). С целью исключения влияния анатомической вариабельности на спектры флюоресценции, на начальном этапе была проведена оценка базового уровня эндогенной аутофлюоресценции интактной кожи в различных зонах. Результаты анализа не выявили статистически значимой зависимости флюоресцентных индексов от анатомической локализации ($p > 0,05$), что позволяет исключить данный фактор из дальнейших расчётов без потери достоверности интерпретации. Тем не менее, малое количество наблюдений в таких областях, как спина, шея и внутренняя поверхность плеча, ограничивает возможность распространения полученных результатов на эти зоны и требует дополнительной валидации.

Для оценки сравнимости оптических свойств тканей, в частности их рассеивающих и поглощающих характеристик, был проведён статистический анализ средних значений пиков обратного рассеяния (Ibs365 и Ibs535). Согласно результатам дисперсионного анализа ($p > 0,05$), статистически значимых различий средних значений Ibs365 и Ibs535 между исследуемыми клиническими подгруппами («воспаление», «индукция», «склероз») не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости характеристик рассеяния и поглощения в данных подгруппах, что позволяет проводить апостериорное попарное сравнение. Однако при попарном сравнении средних значений пиков обратного рассеяния (Ibs365 и Ibs535) в зависимых подгруппах «интактная (воспаление)» – «воспаление», «интактная (индукция)» – «индукция», «интактная (склероз)» – «склероз» выявлено достоверное повышение значений Ibs365 ($p < 0,05$) в области интактной кожи по сравнению с патологическими очагами. При этом значения Ibs535 достоверно выше лишь в паре «интактная (воспаление)» – «воспаление» ($p < 0,001$), также в пользу повышения в области интактной кожи. Между интактной кожей и патологическими очагами выявлены различия в рассеивающих и поглощающих свойствах, что, согласно формуле расчёта индексов тканевого содержания флюорофоров (ηf) (Рогаткин Д.А., 2014), может приводить к завышению их значений в исследуемых подгруппах. Таким образом, для стандартизации метода исследования более целесообразно использовать нормированные на интактную кожу индексы тканевого содержания флюорофоров $\mu(K)$.

Проведён сравнительный анализ средних значений (ηf) и ПМ между интактной кожей и подгруппами «воспаление», «индукция» и «склероз», а также выполнен статистический анализ с использованием апостериорных попарных сравнений между независимыми клиническими

подгруппами.

Статистический анализ динамики показателя микроциркуляции (ПМ) продемонстрировал, что достоверно наибольшие значения представлены в подгруппе «воспаления», в сравнении как с контрольной интактной кожей ($p < 0,001$), так и при попарных сравнениях с подгруппой «индурация» и «склероз», дисперсионный анализ ($p < 0,001$). При этом достоверно наименьшие значения ПМ зарегистрированы в подгруппе «склероза», в сравнении как с интактной кожей, так и с другими подгруппами ($p < 0,05$). Снижение средних значений пиков обратного рассеяния (Ibs365 и Ibs535) в подгруппе «воспаление» может быть обусловлено повышенным объёмом кровенаполнения и интерстициальным отёком, которые приводят к изменению оптических свойств биоткани, что согласуется с литературными данными (Рогаткин Д.А., 2014) и подтверждается наибольшими значениями ПМ. Данные явления могут быть обусловлены активными изменениями эндотелия сосудов и лимфатических капилляров в раннюю воспалительную фазу заболевания, приводящими к гиперплазии перicyтов и увеличению плотности капиллярной сети. На более поздних стадиях заболевания эндотелиальная дисфункция прогрессирует, отмечаются дублирование базальной мембраны и деструкция эндотелиальных клеток, что приводит к снижению плотности капилляров (Helmbold P. et al., 2004). При этом снижение пиков обратного рассеяния в подгруппах «индурация» и «склероз» при возбуждении флюоресценции УФ-лазером ($\lambda_e = 365$ нм), вероятнее всего, обусловлено накоплением совокупности флюорофоров (липофусцина, свободного и связанного НАД-Н, жирных кислот и др.), перекрывающих значительную часть спектра флюоресценции в ультрафиолетовом диапазоне (Croce A.C. et al., 2014; Хынку Е.Ф. и соавт., 2025).

Было установлено, что для подгрупп с патологическими очагами кожи, в которых клинически преобладают процессы воспаления и индурации, отмечается достоверное повышение индекса тканевого содержания (ηf)630 (порфиринов) по сравнению с подгруппой «склероза» и контрольной интактной кожей ($p < 0,05$), при этом достоверно значимых отличий между подгруппами «воспаление» и «индурация» не выявлено ($p > 0,05$). Как установлено в экспериментах *in vivo* и ранее описано в научной литературе, в условиях воспалительного процесса в тканях может наблюдаться изменение активности ферментов, участвующих в биосинтезе гема, что приводит к накоплению порфиринов (Петрицкая Е.Н. и соавт., 2015; Thunell S. et al., 2000). Динамика индексов тканевого содержания (ηf)420 (коллагена) и (ηf)455 (коллагена и эластина) коррелирует со степенью клинической выраженности фиброзирующих процессов в очагах. При попарных сравнениях выявлено, что наибольшие значения флюоресценции коллагена отмечаются в подгруппе «склероз» как по сравнению с подгруппами «индурация» и «воспаление» ($p < 0,05$), так и с контрольной интактной кожей ($p < 0,05$). При этом в подгруппе «индурация» индексы тканевого содержания (ηf)420 и (ηf)455 также достоверно выше по сравнению с подгруппой «воспаление» и контрольной интактной кожей ($p < 0,05$). Наблюдаемые явления закономерны для течения бляшечной склеродермии, согласуются с литературными данными о нарушении синтеза коллагена и свидетельствуют об активном

накоплении его в дерме (Torok K.S. et al., 2019).

Анализ динамики индексов тканевого содержания (ηf)480 (совокупности флюорофоров: НАД-Н, липофусцина, ФАД, жирных кислот и др.) и (ηf)590 (липофусцина) продемонстрировал, что наибольшие значения флюоресценции данных оптических маркеров наблюдаются в очагах, где преобладают процессы индукции и склероза ($p < 0,05$), однако достоверно значимых отличий между этими подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). В подгруппе «воспаление» также наблюдается повышение флюоресценции данных эндогенных флюорофоров по сравнению с контрольной интактной кожей ($p < 0,05$). Вероятнее всего, на ранних стадиях заболевания повышение значений индекса тканевого содержания совокупности флюорофоров (ηf)480 обусловлено вкладом как липофусцина, так и НАД-Н, тогда как по мере прогрессирования заболевания и снижения метаболической активности основной вклад во флюоресценцию вносит липофусцин. Современные представления о патогенезе бляшечной склеродермии указывают на важную роль оксидативного стресса и активных форм кислорода, образующихся с участием мембранной системы НАДФН-оксидазы, в потенцировании фиброзного процесса при БС (Gabrielli A., 2009). Липофусцин является эндогенным гетерогенным липопигментом и продуктом оксидативного стресса (Казначеева Е.В. и соавт., 2020).

Результаты статистического анализа нормированных на интактную кожу индексов тканевого содержания флюорофоров и ПМ

Для минимизации влияния внутрииндивидуальной вариабельности и учёта различий в рассеивающих и поглощающих свойствах интактной кожи и патологических очагов были рассчитаны нормированные на интактную кожу индексы тканевого содержания флюорофоров и ПМ ($\mu(K)$).

Данный подход позволил обеспечить сопоставимость данных между пациентами и повысить достоверность межгрупповых сравнений. Анализ апостериорных попарных сравнений, представленных на Рисунке 2, показал их высокую степень согласованности с результатами статистического анализа (ηf) и ПМ, что подтверждает воспроизводимость выявленных различий и устойчивость используемых оптических маркеров.

Показано, что использование одного оптического маркера недостаточно для дифференциации патологических процессов, что обуславливает необходимость их комплексной оценки. Оптический маркер $\mu(K)$ (590) липофусцин было принято исключить из дальнейшего анализа, так как он вносит существенный вклад в результирующий пик флюоресценции на эффективной длине волны регистрации 480 нм (совокупности флюорофоров: НАД-Н, липофусцин, ФАД, жирные кислоты и др.).

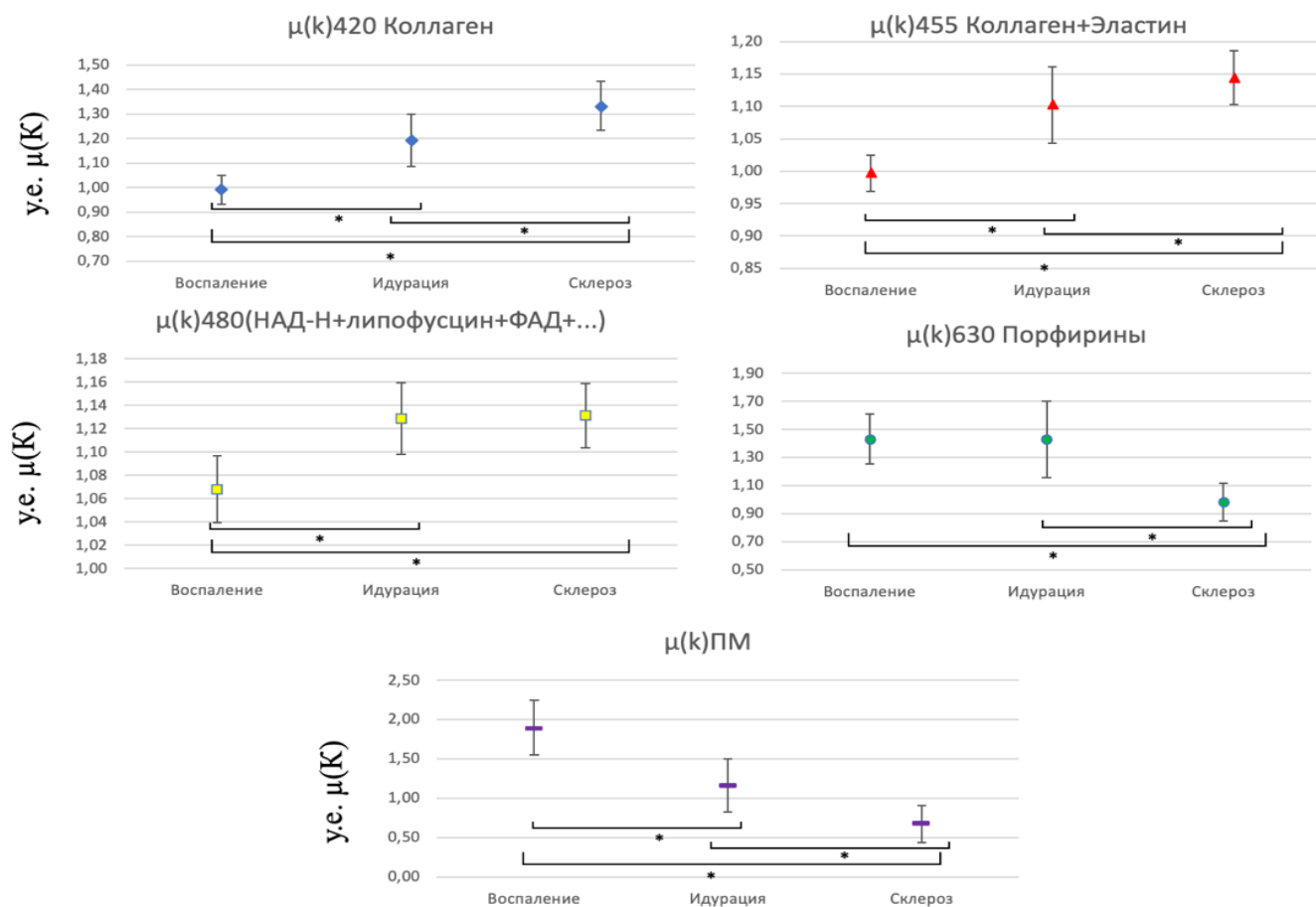


Рисунок 2 – Динамика нормированных на интактную кожу индексов тканевого содержания флуорофоров, где *- $p < 0,05$

Для определения пороговых значений нормированных индексов тканевого содержания флуорофоров были построены ROC-кривые с учётом упорядочивающего фактора в виде объединения подгрупп, достоверно не отличающихся по конкретному маркеру, в один класс: для совокупности флуорофоров $\mu(K)480$ (липофусцин + НАД-Н + ФАД + др.) — «индурация» + «склероз»; для порфиринов $\mu(K)630$ — «воспаление» + «индурация».

Проведённый ROC-анализ нормированных индексов тканевого содержания флуорофоров и показателя микроциркуляции $\mu(K)$ подтвердил высокую диагностическую значимость данных параметров для дифференциации фаз патологического процесса при бляшечной склеродермии (Таблица 1).

Таким образом, ROC-анализ показал, что совокупность оптических и гемодинамических параметров $\mu(K)420$, $\mu(K)455$, $\mu(K)480$, $\mu(K)630$ и $\mu(K)ПМ$ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при дифференциации фаз воспаления, индурации и склероза. Полученные результаты патофизиологически обоснованы и подтверждают возможность использования указанных показателей в качестве количественных биомаркеров для объективизации ведущего патологического процесса и мониторинга активности заболевания.

Таблица 1 – Результаты ROC-анализа, где СП – специфичность, ЧВ – чувствительность, ДИ – доверительный интервал

Оптический маркер	Различие между классами	Пороговое значение	СП	ЧВ	Точность	ДИ 95% (Методом Уилсона)
$\mu(K)420$	«воспаление» и «индурация»	1,097	1	0,909	0,958	0,86–0,99
$\mu(K)420$	«индурация» и «склероз»	1,243	0,727	0,864	0,795	0,66–0,88
$\mu(K)455$	«воспаление» и «индурация»	1,035	0,962	0,909	0,938	0,83–0,98
$\mu(K)455$	«индурация» и «склероз»	1,132	0,818	0,818	0,818	0,69–0,90
$\mu(K)480$	«воспаление» и «индурация+склероз»	1,102	0,962	0,886	0,914	0,83–0,96
$\mu(K)630$	«воспаление+индурация» и «склероз»	1,136	0,938	0,955	0,943	0,85–0,98
$\mu(K)ПМ$	«воспаление» и «индурация»	1,519	0,885	0,864	0,875	0,75–0,94
$\mu(K)ПМ$	«индурация» и «склероз»	0,81	0,864	0,773	0,819	0,69–0,90

Результаты ультразвукового исследования

По данным УЗ-контроля в подгруппах «воспаление» и «индурация» выявлены увеличение толщины дермы и снижение её эхогенности по сравнению с интактной кожей, что соответствует воспалительной инфильтрации и отёку тканей. Для подгруппы «склероз» характерны уменьшение толщины дермы и повышение её эхогенности, отражающие отсутствие воспалительной инфильтрации и отёка, а также накопление и плотную упаковку коллагена в дерме.

Выявленные эхоструктурные изменения в очагах локализованной склеродермии на различных стадиях заболевания соответствуют литературным данным (Lis-Święty A.A. et al., 2017). Нормированные показатели $\mu(K)$ толщины дермы и эхогенности отражают последовательность морфологических изменений тканей. Результаты представлены на Рисунке 3.

При этом корреляционный анализ методом Спирмена продемонстрировал (Рисунок 3), что $\mu(K)$ толщины дермы обратно связана с уровнем нормированных на интактную кожу индексов тканевого содержания $\mu(K)420$ коллагена, $\mu(K)455$ коллагена и эластина и $\mu(K)480$ совокупности флюорофоров ($p < 0,05$). В то же время $\mu(K)$ толщины дермы положительно коррелирует с индексами $\mu(K)ПМ$ и $\mu(K)630$ порфиринов ($p < 0,05$). Индекс $\mu(K)$ эхогенности статистически отрицательно связан с $\mu(K)ПМ$ и $\mu(K)630$ порфиринов и положительно коррелирует с $\mu(K)420$ коллагена и $\mu(K)455$ коллагена и эластина (Рисунок 3) согласно результатам корреляционного анализа Пирсона ($p < 0,05$).

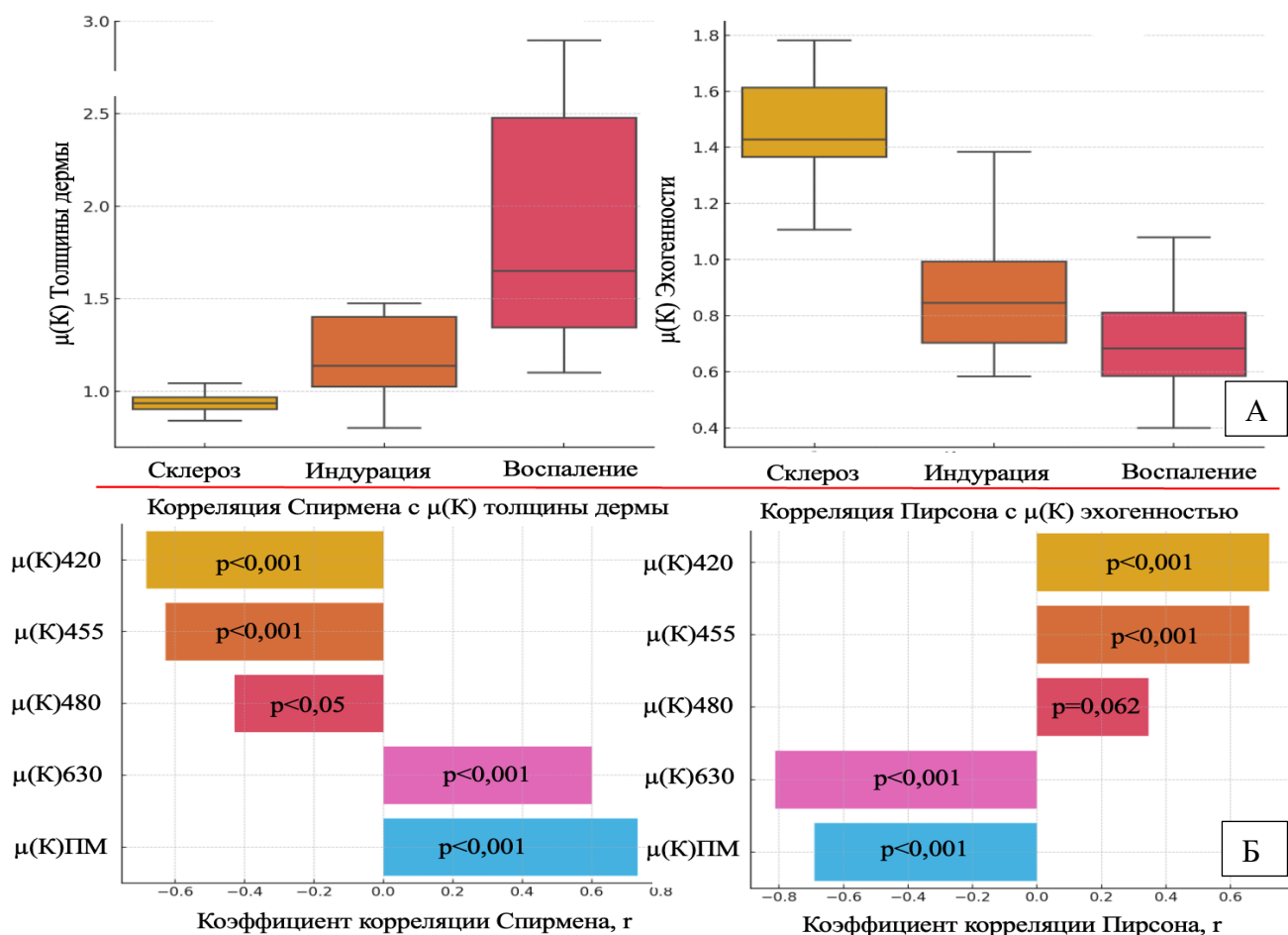


Рисунок 3 – (А)-средние значения и стандартное отклонение нормированных на интактную кожу индексов $\mu(K)$ толщины дермы и $\mu(K)$ эхогенности (А); (Б)-корреляционный анализ между ультразвуковыми и лазерными оптическими параметрами кожи

Таким образом, данные УЗ-контроля согласуются с клинической оценкой патологических очагов кожи и результатами, полученными с использованием методов ЛФС и ЛДФ, и подтверждают взаимосвязь морфологических и оптических параметров кожи.

Результаты гистологического исследования

В качестве дополнительного критерия валидации объективности неинвазивных диагностических методов после УЗ-, ЛФС- и ЛДФ-исследований было выполнено 30 верифицирующих панч-биопсий из соответствующих зон оптического зондирования («воспаление» – 10; «индурация» – 10; «склероз» – 10) с последующим гистологическим исследованием (Рисунок 4). При анализе результатов патоморфологического исследования было установлено, что в патологических очагах кожи, где клинически преобладали процессы воспаления, гистологическая картина была представлена выраженными периваскулярными воспалительными инфильтратами без каких-либо структурных изменений дермы. Патоморфологическая картина в биопсийном материале из зон с преобладанием индуративных изменений демонстрировала персистенцию периваскулярных инфильтратов, наличие участков

гомогенизированного коллагена и сглаженность сосочкового слоя дермы. В то же время гистологическое исследование биоптатов из участков с клинически доминирующими склеротическими изменениями выявило уплощение сосочкового слоя дермы, плотную упаковку гомогенизированных коллагеновых волокон, редукцию сосудистого компонента и клеточных элементов, а также наличие мелких сосудов с признаками склерозирования.

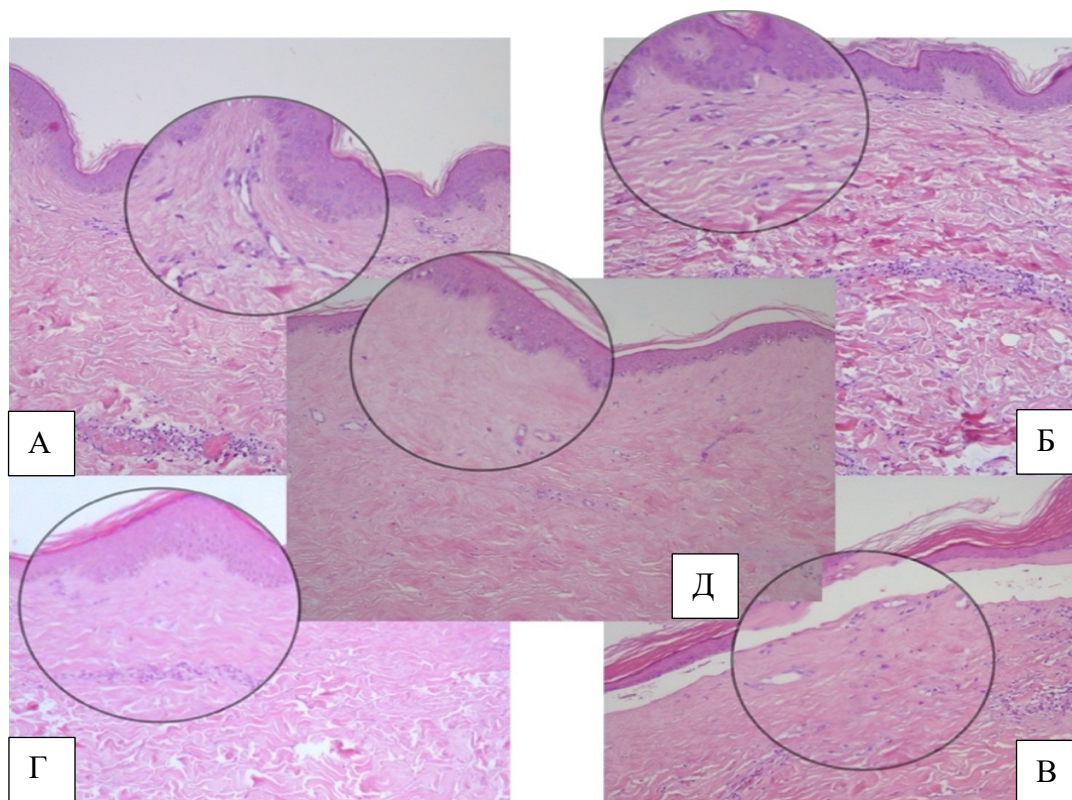


Рисунок 4 – Гистологические препараты, окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 100$):
 А и Б – биопсия воспалительного пятна, В и Г – биопсия из зоны идурации;
 Д – биопсия из зоны склероза

Таким образом, результаты УЗИ, ЛФС, ЛДФ и патоморфологического исследования согласуются между собой и соответствуют клинической оценке исследуемых подгрупп.

Алгоритм объективного определения ведущего патологического процесса в очагах при бляшечной склеродермии

На основании полученных результатов разработан детерминированный пороговый метод определения ведущего патологического процесса в очаге бляшечной склеродермии по значениям пяти биофизических параметров кожи: $\mu(K)420$, $\mu(K)455$, $\mu(K)480$, $\mu(K)630$ и $\mu(K)ПМ$ (Рисунок 5).

Данный метод основан на эвристических правилах, использующих логические условия и заданные пороговые значения для определения вероятного ведущего патологического процесса. Для каждого оптического маркера определены пороговые величины, разделяющие измеренные значения на интервалы, соответствующие определённым категориям (патологическим процессам)

(Рисунок 5). Каждый оптический параметр последовательно сравнивается с установленными пороговыми значениями. В зависимости от диапазона, в который попадает измеренное значение, соответствующему патологическому процессу начисляется 1 балл. Некоторые параметры, такие как $\mu(K)480$ (совокупность флюорофоров: НАД-Н, липофусцин, ФАД, жирные кислоты и др.) и $\mu(K)630$ (порфирины), допускают промежуточные ситуации, когда значение признака одновременно соответствует двум процессам. В таких случаях баллы (по 0,5) равномерно распределяются между этими процессами.

Оптический параметр	Воспаление	Индурация	Склероз
$\mu(K)$ (420 нм) Коллаген	0 или 1	0 или 1	0 или 1
		$\geq 1,097$	$\geq 1,243$
$\mu(K)$ (455 нм) Коллаген + Эластин	0 или 1	0 или 1	0 или 1
		$\geq 1,035$	$\geq 1,132$
$\mu(K)$ (480 нм) Совокупность флюорофоров (липофусцин+НАД-Н+ФАД+...)	0 или 1	0 или 0,5	0 или 0,5
		$\geq 1,102$	
$\mu(K)$ (630 нм) Порфирины	0 или 0,5	0 или 0,5	0 или 1
			$\geq 1,136$
$\mu(K)$ ПМ	0 или 1	0 или 1	0 или 1
		$\geq 1,519$	$\geq 0,81$

Рисунок 5 – Алгоритм определения ведущего патологического процесса

После оценки всех пяти биомаркеров полученные баллы суммируются отдельно по каждой диагностической категории («воспаление», «индурация», «склероз»). Ведущий патологический процесс соответствует категории, набравшей максимальное количество баллов.

Предложенный алгоритм отличается простотой и прозрачностью интерпретации. При неоднозначном результате возможно определить показатели, отклоняющиеся от установленных пороговых интервалов.

Проверка работы алгоритма диагностики на экспериментальной группе

Разработанный алгоритм был апробирован на выборке пациентов, данные которых ранее использовались для построения модели, с целью оценки его диагностической состоятельности. Результаты автоматической классификации очагов, выполненной в среде RStudio версии 1.4.1106 (RStudio PBC, США) с использованием языка R версии 4.2.2, сопоставлялись с клиническими

заклучениями и, при наличии, с данными гистологического исследования, что позволило верифицировать точность алгоритма и оценить его прикладной потенциал.

Для воспалительного процесса достигнута чувствительность 96,2% и специфичность 95,5%, что указывает на высокую точность его распознавания. Индуративные изменения выявлены с чувствительностью 77,3% и специфичностью 91,7%, при этом именно для данной категории отмечено наибольшее число диагностических ошибок. Склероз был определён с чувствительностью 86,4% и специфичностью 93,8%, что подтверждает устойчивость модели при идентификации фиброзных изменений дермы с учётом пороговых значений, рассчитанных для каждого оптического параметра. Используемый диагностический алгоритм допускает совпадение суммарных баллов в разных категориях. При автоматической классификации в среде RStudio в случаях равенства баллов категория присваивается случайным образом. Анализ показал наличие четырёх подобных случаев, что может быть связано как с жёсткими пороговыми значениями алгоритма, так и с частичным перекрытием патофизиологических фаз. Наиболее часто диагностическая неопределённость возникала при интерпретации стадии индурации. Вероятно, это объясняется её промежуточным характером и сочетанием признаков воспаления и фиброза. В таких случаях целесообразен индивидуальный анализ каждого оптического маркера с учётом установленных статистических закономерностей, что позволяет объективно интерпретировать переходные состояния и принимать клинически обоснованные решения.

Проверка алгоритма диагностики на контрольной исследуемой группе пациентов

Для оценки точности и клинической эффективности разработанного алгоритма проведена проверка на независимой контрольной группе пациентов, данные которых не использовались при разработке и калибровке модели. Проверка алгоритма на контрольной выборке с учётом пороговых значений, рассчитанных для каждого оптического параметра, показала, что наивысшая чувствительность достигнута при определении воспалительного процесса (90,9%) и индуративных изменений (88,9%). Специфичность для данных процессов также оставалась высокой и составила 88,9% и 90,0% соответственно. Наиболее высокая специфичность (100%) была достигнута при распознавании склероза, что свидетельствует о высокой способности алгоритма исключать ложноположительные случаи. Чувствительность при определении склеротического процесса была несколько ниже и составила 77,8%. Следует отметить, что полученные значения чувствительности и специфичности в контрольной группе могут быть искажены вследствие ограниченного числа наблюдений. Поэтому данные оценки требуют подтверждения на более крупной и репрезентативной выборке.

В целом результаты свидетельствуют о высокой диагностической ценности алгоритма и его потенциале для клинического применения в качестве объективного вспомогательного инструмента определения ведущего патологического процесса на основе количественной оценки биомаркеров.

Анализ применимости алгоритма диагностики в клинической практике

Важность объективной оценки активности заболевания при принятии клинических решений подчёркивается многими исследователями, поскольку от неё зависит эффективность терапевтических мероприятий. Разработанный диагностический алгоритм потенциально даёт возможность осуществлять персонализированный выбор терапии в соответствии с российскими клиническими рекомендациями и контролировать её эффективность, улучшая прогноз и качество жизни пациентов (Рисунок 6).

Высокая чувствительность метода при выявлении воспалительного процесса потенциально позволяет эффективно контролировать терапию и своевременно выявлять реактивацию заболевания. Высокая специфичность алгоритма при выявлении склероза расширяет возможности применения аппаратной лазерной терапии для коррекции поздних фибротических изменений, гипо- и гиперпигментации, а также повышения качества жизни пациентов.



Рисунок 6 – Потенциальное применение алгоритма диагностики в клинической практике

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бляшечная склеродермия является наиболее распространённой формой локализованной склеродермии у взрослых и характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Несмотря на отсутствие системных проявлений, заболевание может приводить к выраженным функциональным и эстетическим нарушениям, снижению качества жизни и необходимости

длительной терапии. Эффективность лечения определяется своевременной оценкой активности заболевания и ведущего патологического процесса, тогда как отсутствие объективных стандартизированных критериев остаётся одной из основных проблем диагностики и динамического наблюдения.

В этом контексте лазерные оптические методы, ЛФС и ЛДФ, обладают высоким потенциалом для объективизации патологических процессов при бляшечной склеродермии. Проведённое комплексное исследование, в котором были использованы данные методы исследований на базе мультиспектрального лазерного комплекса ЛАКК-М, продемонстрировало их высокую чувствительность и специфичность при оценке морфофункционального состояния кожи.

Ключевым практическим итогом исследования стала разработка диагностического алгоритма, основанного на последовательной интерпретации нормированных индексов оптических маркеров с использованием вычисленных пороговых значений. Достоверность и практическая применимость алгоритма подтверждены высокими показателями чувствительности и специфичности при проверке на контрольной группе пациентов. Проверка показала, что наивысшая чувствительность достигнута при определении воспалительного процесса (90,9%) по сравнению с индурацией (88,9%) и склерозом (77,8%). Наиболее высокая специфичность (100%) достигнута при распознавании склероза по сравнению с воспалением (88,9%) и индурацией (90,0%), что свидетельствует о высокой способности алгоритма исключать ложноположительные результаты. Полученные данные показывают, что разработанный алгоритм может использоваться в рутинной клинической практике для объективизации ведущего патологического процесса, мониторинга активности заболевания и оценки эффективности терапии.

Таким образом, в результате проведённого исследования впервые выполнена комплексная оценка показателей ЛФЛ и ЛДФ в очагах бляшечной склеродермии с различной степенью активности патологического процесса. В работе обоснована и экспериментально подтверждена возможность использования методов ЛДФ и ЛФС для неинвазивной количественной и качественной оценки ведущего патологического процесса и активности заболевания при бляшечной склеродермии.

ВЫВОДЫ

1. При сопоставлении данных, полученных при УЗИ пораженной кожи, морфологическом исследовании биоптата очага поражения и оценке оптических свойств кожи в очаге бляшечной склеродермии установлено:

- при преобладании процессов воспаления (зарегистрированы в 26 из 70 очагов ~ 37%) регистрируются максимальные значения ПМ ($\mu(K)_{ПМ}=1,9\pm 0,34$, $p<0,001$), в сравнении с другими подгруппами, и усиление флюоресценции порфиринов в сравнении с подгруппой склероза ($\mu(K)_{630}=1,43\pm 0,18$; $p<0,001$);

- в очагах с преобладанием индукции (выявлены в 22 из 70 очагов ~ 31,5%) наряду с повышением флюоресценции порфиринов ($\mu(K)630=1,43\pm 0,18$, $p<0,001$) в сравнении с подгруппой склероза достоверно возрастает эндогенная флюоресценция коллагена ($\mu(K)420=1,19\pm 0,11$; $\mu(K)455=1,1\pm 0,06$, $p<0,001$), совокупности флюорофоров ($\mu(K)480=1,13 \pm 0,03$, $p<0,001$) и липофусцина ($\mu(K)590=1,28 \pm 0,17$, $p=0,019$) в сравнении с подгруппой воспаления;
- в очагах с преобладанием процессов склероза (наблюдались в 22 из 70 очагов ~ 31,5%) отмечаются максимальные значения флюоресценции коллагена ($\mu(K)420=1,33\pm 0,19$; $\mu(K)455=1,14\pm 0,0$, $p<0,05$) и минимальные значения ПМ ($\mu(K)ПМ=0,67\pm 0,24$; $p<0,001$), в сравнении с другими подгруппами.

2. Установлены оптимальные оптические маркеры и их пороговые значения, характерные для патологических процессов в очаге бляшечной склеродермии, $\mu(K)420$ коллаген, при разграничении «воспаления» и «индукции» (точность – 0,958); при разграничении «индукции» и «склероза» (точность – 0,795). $\mu(K)455$ коллаген и эластин, при разграничении между «воспалением» и «индукцией» (точность – 0,938); между «индукцией» и «склерозом» (точность – 0,818). Также в очаге бляшечной склеродермии определены оптимальные оптические маркеры воспаления, $\mu(K)ПМ$ для разграничения «воспаления» и «индукции» (точность – 0,875), для разграничения «индукции» и «склероза» (точность – 0,819); $\mu(K)630$ порфирины при разграничении между классом «воспаление+индукция» и «склерозом» (точность – 0,943). Индекс тканевого содержания $\mu(K)480$, отражающий суммарную флюоресценцию НАД-Н, липофусцина, ФАД и других метаболитов, определен как маркер прогрессирования заболевания, для дифференциации «воспаления» и «индукция+склероз» (точность – 0,914).

3. Разработан алгоритм предиктивной диагностики, позволяющий определить преобладающий патологический процесс в исследуемом очаге бляшечной склеродермии на основании пяти измеряемых биофизических параметров кожи. Анализ клинической применимости алгоритма на контрольной выборке ($n=29$) показал максимальную чувствительность при выявлении воспаления ($n=11$; 90,9%) и индукции ($n=9$; 88,9%) и высокую специфичность (88,9% и 90,0%, соответственно), тогда как при склерозе ($n=9$) специфичность составила 100%, а чувствительность была несколько ниже (77,8%). Полученные данные позволяют обосновать применение предложенного алгоритма в клинической практике для объективизации ведущего патологического процесса в очагах поражения бляшечной склеродермии и общей оценки активности заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Измерения методами ЛФС и ЛДФ рекомендуется проводить 3-5 раз в исследуемой зоне на расстоянии 0,2-0,4 см друг от друга. Регистрацию ЛДФ-сигнала рекомендуется выполнять в течение 30 секунд в соответствующих точках измерения. Для минимизации влияния внутри- и

межиндивидуальной вариабельности рекомендуется использовать нормированные на интактную кожу индексы тканевого содержания флюорофоров и показатель микроциркуляции.

2. Для определения ведущего патологического процесса при бляшечной склеродермии и оценки активности заболевания рекомендуется использовать разработанный алгоритм интерпретации результатов ЛФС и ЛДФ на основе установленных пороговых интервалов оптических маркеров. После оценки пяти биомаркеров баллы суммируются по диагностическим категориям («воспаление», «индурация», «склероз»), а ведущим считается патологический процесс, набравший максимальное количество баллов. Для разрешения диагностической неопределённости рекомендуется проводить анализ значений каждого отдельного оптического биомаркера в соответствии с установленными пороговыми интервалами, что позволит обоснованно принимать клиническое решение.

3. Учитывая рецидивирующе-ремитирующее течение бляшечной склеродермии, рекомендуется проводить контроль оптических параметров до начала лечения и далее 1 раз в месяц с целью выявления изменений и коррекции тактики терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на достаточно высокую точность, разработанная диагностическая модель имеет ряд методологических и практических ограничений. Прежде всего алгоритм основан на фиксированных пороговых значениях биомаркеров, что может ограничивать универсальность его применения вследствие межиндивидуальной вариабельности.

Перспективы дальнейшей разработки темы включают методологическую адаптацию диагностического алгоритма с возможным применением интеллектуальных систем (машинного обучения), расширение и стратификацию клинической выборки, учёт дополнительных биофизических и клинико-anamнестических факторов (разные фототипы кожи, индекс меланиновой пигментации, хронические заболевания, большее число наблюдений в разных анатомических областях), а также расширение спектра оцениваемых параметров (индекса меланиновой пигментации, объема кровенаполнения и удельного потребления кислорода). Эти шаги позволят перейти к полнофункциональной клинически валидированной платформе, способной обеспечить объективную и персонифицированную диагностику бляшечной склеродермии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности применения методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и доплеровской флоуметрии при бляшечной склеродермии / **Е.Ф. Хынку**, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. –Т. 24. – №5. – С. 616–624. [**Scopus**]

2. Место лазерной флюоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии / **Е.Ф. Хынку**, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова, [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 289 – 302. [Scopus]

3. Использование коллагена и липофусцина в качестве флуоресцентных маркеров для оценки УФ-индуцированных изменений кожи *in vivo* / М.Б. Макматов-Рысь, А.А. Гержик, **Е.Ф. Хынку** [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 333–341. [Scopus]

4. Оптическая спектрометрия как метод неинвазивной объективной диагностики бляшечной склеродермии / **Е.Ф. Хынку**, Ю.В. Молочкова, Д.А. Рогаткин [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2026. – № 1. – С. 49–54. [ВАК]

5. Фотодиагностика бляшечной склеродермии методами лазерной флюоресцентной спектрометрии и доплеровской флоуметрии / **Е.Ф. Хынку**, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова [и др.] // Biomedical Photonics. – 2024. – Т. 13. – № S4. – С. 18–19.

6. Фотодиагностика пролиферативных эпителиальных заболеваний кожи с применением иттербиевых комплексов порфиринов / Т.Е. Сухова, А.В. Молочков, И.П. Шилов, В.Д. Румянцева, **Е.Ф. Хынку**, Ю.С. Романко // Biomedical Photonics. – 2024. – Т. 13. – № S4. – С. 39–40.

7. Низкоинтенсивная лазерная терапия локализованной склеродермии по типу склероатрофического лишена для повышения эффективности комплексного лечения / С.Н. Смирнова, И.А. Захарова, ... **Е.Ф. Хынку** ... [и др.] // Biomedical Photonics. – 2025. – Т. 14. – № S2. – С. 33–35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИТ – инфракрасная термография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛС – локализованная склеродермия

ЛФС – лазерная флюоресцентная спектроскопия

НАД-Н – никотинамидадениндинуклеотид

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОС – очаговая склеродермия

ПМ – показатель микроциркуляции

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФ – ультрафиолет

LoSSI – индекс кожной активности локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Severity Index)

Аннотация

Хынку Е.Ф. «Методы неинвазивной оптической спектроскопии в диагностике бляшечной склеродермии»

Локализованная склеродермия (бляшечная форма) представляет собой хроническое рецидивирующее персистирующее аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием воспалительно-склеротических изменений кожи с последующим формированием плотного фиброза дермы. Эффективность же терапии локализованной склеродермии напрямую зависит от объективной оценки активности патологического процесса и определения его ведущей фазы, что позволяет своевременно корректировать лечебную тактику и персонализировать терапию. В этой связи особую актуальность приобретает разработка неинвазивных и объективных методов диагностики. В работе впервые проведена интегральная оценка микроциркуляторных и биохимических параметров кожи *in vivo*, методами лазерной флуоресцентной и доплеровской спектроскопией, позволившая определить диагностически значимые оптические маркеры воспаления, индурации и склероза. На основании полученных данных разработан алгоритм предиктивной диагностики, позволяющий определить преобладающий патологический процесс в исследуемом очаге бляшечной склеродермии, на основании 5-ти измеряемых биофизических параметров кожи, обеспечивающий высокую чувствительность и специфичность в дифференциации стадий заболевания. Предложенная методика внедрена в практику отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, что подтверждает её клиническую применимость и значимость для персонализированной диагностики и мониторинга эффективности терапии пациентов с бляшечной склеродермией.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, бляшечная склеродермия, неинвазивная диагностика, лазерная флуоресцентная и доплеровская спектроскопия

Summary

Khyunku E.F. «Non-invasive optical spectrometry methods in the diagnosis of plaque scleroderma»

Localized scleroderma (plaque form) is a chronic, relapsing, and persistent autoimmune connective tissue disease characterized by the development of inflammatory and sclerotic skin changes, followed by the formation of dense dermal fibrosis. The effectiveness of therapy for localized scleroderma directly depends on the objective assessment of the activity of the pathological process and the identification of its predominant phase, which enables timely adjustment of therapeutic tactics and personalization of treatment. In this regard, the development of noninvasive and objective diagnostic methods is of particular relevance. In this study, for the first time, an integrated *in vivo* assessment of microcirculatory and biochemical parameters of the skin was performed using laser fluorescence and Doppler spectrometry, which made it possible to identify diagnostically significant optical markers of inflammation, induration, and sclerosis. Based on the obtained data, a predictive diagnostic algorithm was developed to determine the predominant pathological process within the lesion of plaque scleroderma using five measurable biophysical skin parameters, ensuring high sensitivity and specificity in differentiating disease stages. The proposed methodology has been implemented in the clinical practice of the Department of Dermatovenereology and Dermato-oncology of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirovsky, confirming its clinical applicability and significance for personalized diagnosis and monitoring of treatment effectiveness in patients with plaque scleroderma.

Keywords: localized scleroderma, plaque scleroderma, noninvasive diagnostics, laser fluorescence and Doppler spectrometry.