

На правах рукописи

Бейманова
Мария Александровна

**Оценка эффективности фотодинамической терапии в коррекции
инволюционных изменений кожи у пациентов с
актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в отделе клинической дерматовенерологии и косметологии бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук, доцент

Петунина Валентина Вадимовна

Официальные оппоненты:

Шливко Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней;

Борzych Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, клиника «Доктор Альбрехт» (Общество с ограниченной ответственностью «Артис»), врач-дерматовенеролог.

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

Защита состоится 25 февраля 2025 г. в 15 час. 30 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 « ____ » _____ 202__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.019

кандидат медицинских наук, доцент

Острецова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Повышение продолжительности жизни в современном мире сопровождается неуклонным ростом численности пожилого населения с сопутствующими возрасту заболеваниями, что заставляет разрабатывать профилактические мероприятия, способствующие «здоровому старению» (Kontis V. et al., 2017; Sebastiani P., Thyagarajan B., 2017; Vijg J., Le Bourg E., 2017; Flatt T., Partridge L., 2018; Shetty A.K. et al., 2018). В России развитие синдрома преждевременного старения характерно для 79,2 % населения (Власова А.В., Мартынов А.Д., 2018). Концепция профилактики и коррекции возрастных изменений в дерматологии в первую очередь фокусируется на предотвращении инволюционных изменений кожи с помощью средств защиты от ультрафиолетовых лучей, нейтрализации свободных радикалов и молекулярных средств защиты клеток, таких как витамин В₃. В последние годы процедура фотодинамической терапии (ФДТ) как метод, изменяющий внешний вид кожи пациентов старшей возрастной группы, становится все более популярной (Аравийская Е.Р., 2016; Bayerl C., 2016; Friedmann D.P., Goldman M.P., 2016).

Особую группу пациентов с инволюционными изменениями кожи составляют пациенты, прошедшие оперативное лечение базальноклеточного рака кожи и актинического кератоза, которым не рекомендованы большинство методов коррекции инволюционных изменений кожи. Несмотря на очевидное улучшение оценки состояния кожи на фоне лечения с применением ФДТ, в настоящее время нет стандартизированных рекомендаций по использованию ФДТ для коррекции инволюционных изменений кожи. При этом важным преимуществом такого типа коррекции является его неинвазивность и пригодность для терапии ряда дерматозов, а также для профилактики и терапии актинического кератоза (Philipp-Dormston W.G., 2018).

Степень разработанности темы исследования

В исследовании E. Kohl и соавт., 2017 оценивалась эффективность ФДТ с импульсным светом для лечения актинического кератоза дорзальной поверхности рук. Группа пациенток, включенных в исследование, состояла из 37 человек, они были рандомизированы на 2 группы: 1) ФДТ и 2) плацебо-IPL. Уменьшался размер морщин (ФДТ с фотосенсибилизатором – на 23,5%, $p=0,006$, плацебо-IPL – на 17%, $p=0,010$).

Среди российских работ отмечается исследование Н.Н. Потеева и Э.М. Дзыбовой, в котором применяли фотодинамическую терапию с метиламинолевулиновой кислотой, а в качестве источника света использовали IPL (интенсивный импульсный свет) у пациентов с предварительно иссеченными очагами актинического кератоза, которым показана высокая

профилактическая эффективность данного комбинированного метода с отсутствием рецидивирования в 95% случаев (Потекаев Н.Н. и соавт., 2015).

Гельфонд М. Л. и соавт., 2017 в пилотном исследовании проводили оценку эффективности ФДТ с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в коррекции хроно- и фотостарения кожи кистей и лица. Группу пациентов с полным курсом терапии из 10 процедур составил 21 человек. Результаты коррекции инволюционных изменений были подтверждены данными влагометрии – возрастание на 50,0% (лицо) и 66,0% (кисти); эластометрии – возрастание на 20,0% (лицо) и 17,5% (кисти); профилометрии – снижение на 17,0% (лицо) и 25,0% (кисти); оптической когерентной томографии с положительным изменением структуры коллагена и запуском процессов неокollaгеногенез, утолщением эпидермиса, повышением интенсивности рассеивания от дермы; флуоресцентной диагностики, которая показала «зеленое» свечение, что говорит о пусковом механизме инволюционных изменений и восстановлении кожи (Гельфонд М.Л., и соавт., 2017; Wallace J.M. et al., 2015).

Цель исследования

Разработать алгоритм применения и оценки критериев эффективности метода фотодинамической терапии в коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе.

Задачи исследования

1. Проанализировать состояние инволюционно измененной кожи у пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточным раком кожи в анамнезе до и после применения ФДТ при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) кожи лица, анализа медицинского изображения в среде ImageJ и с применением визуально-аналоговых шкал.
2. Оценить влияние ФДТ в группах с применением крема с фотосенсибилизатором и без него в межпроцедурный период на количество рецидивов актинического кератоза и базальноклеточного рака в двухлетнем катамнезе.
3. Изучить степень тревожности по поводу потери привлекательности и возможности рецидива онкологической патологии у пациентов с актиническим кератозом и базальноклеточным раком кожи в анамнезе путем оценки шкал Спилбергера–Ханина и Шкалы госпитальной тревоги и депрессии (англ. HADS) и влияние на них процедур фотодинамической терапии.
4. Разработать методологию количественной оценки эффективности коррекции инволюционных изменений кожи лица с использованием фотодинамической терапии на основе общедоступной среды анализа медицинского изображения ImageJ.

Научная новизна

Впервые в эстетической медицине использована среда для анализа изображения ImageJ. Показано, что методика оценки изображения участков кожи в среде ImageJ позволяет без затрат на специальное оборудование давать полнообъемную оценку эффективности проводимых процедур коррекции, не только включая измерение «грубых» дефектов кожи (дермальные заломы), но и объективизировать оценку такого критерия, как цвет лица. Предложена схема фотодинамической терапии, включающая дополнительное применение топического средства с фотосенсибилизатором на основе хлорина Е6, используемый пациентами ежедневно самостоятельно, что снижает частоту рецидивов актинического кератоза и базальноклеточного рака, и возникновения случаев *de novo* в двухлетнем катамнезе. Показано, что при использовании ФДТ у пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе снижается тревожность и нивелируется страх потери внешней привлекательности, что говорит о повышении психологического комфорта и улучшении общего качества жизни пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования обоснована доказанной взаимосвязью между факторами, характеризующими внешнее состояние кожи лица и его субъективным восприятием пациенткой, и количественной оценкой уменьшения признаков старения кожи после проведенной коррекции инволюционных изменений с использованием метода ФДТ. Обоснована целесообразность терапии лиц с актиническим кератозом и базальноклеточным раком кожи в анамнезе, и показано, что ФДТ оптимально сочетает в себе метод коррекции стигм старения и профилактики рецидива заболевания. Полученные в ходе исследования данные оценки эффективности комплексной коррекции инволюционных изменений кожи (с использованием топических средств) свидетельствуют о восстановлении метаболических процессов, по данным инструментальных методов исследования, и улучшении эстетических показателей кожи лица.

Значимость для практики полученных результатов исследования подтверждается тем, что применение ФДТ, сочетающей амбулаторное лечение и уход в межпроцедурный период дома приводит к более эффективному восстановлению показателей кожи лица у женщин с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе и увеличению срока сохранения положительных изменений, полученных в ходе коррекции. Обозначен режим ФДТ в условиях амбулаторного применения. Созданы практические рекомендации по использованию фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6 для коррекции инволюционных изменений кожи лица.

Получен патент на способ коррекции инволюционных изменений кожи лица у пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе.

Методология и методы исследования

В работе была использована общенаучная методология, основанная на принципах доказательной медицины и применении специфических, формальных логических и общенаучных методов. Для решения поставленных задач проведено проспективное когортное клиническое исследование. В работе использованы клинические, инструментальные и статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. От всех женщин, участвующих в исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Положения, выносимые на защиту

1. Процедуры коррекции при помощи ФДТ с хлорином Е6 приводят к статистически значимому уменьшению признаков инволюционных изменений кожи у пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе: по данным УЗИ до 27 %, по данным анализа изображений поверхности кожи до 26 %.

2. Курс ФДТ из 8 процедур с применением крема с топическим фотосенсибилизатором в межпроцедурный период не привел к увеличению количества рецидивов или случаев *de novo*, а также позволил отодвинуть их возникновение в возрастной перспективе.

3. Проведение курса ФДТ снижает уровень личной, ситуативной и общей тревожности пациенток в возрастной группе старше 60 лет и уменьшает страх потери внешней привлекательности, не влияя на страх развития новообразований.

4. Анализ фотографий в среде ImageJ – инструмент для оценки эффективности коррекции инволюционных изменений, позволяющий переводить в количественную плоскость оценки субъективные критерии эффективности проводимой терапии.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу филиалов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский

научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автором был проведен обзор российской и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи работы, определен дизайн исследования, проведен набор основной группы пациентов, а также проанализированы результаты клинических и инструментальных исследований. После этого осуществлялась статистическая обработка полученных результатов, на основе которых были сделаны научные выводы и сформулированы практические рекомендации. Кроме того, результаты научной работы публиковались в печатных трудах, а также представлялись в докладах на различных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, а именно пунктам 6, 8.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты исследования обладают высокой достоверностью благодаря большому объему клинических и лабораторных данных, а также использованию современных диагностических и статистических методов. Выводы и рекомендации диссертационной работы логичны и непосредственно вытекают из полученных результатов, отражая цели и задачи исследования.

Основные положения диссертационной были доложены и обсуждены на VIII Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» 5–7 декабря 2019 г. (Москва), XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2020 11–13 марта 2020 г. (Москва), 11-м Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов 5–6 октября 2021 г. (Москва), научно-практической конференции «Лазеры в медицине 2021», посвященной 35-летию ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», XII Международном конгрессе фотодинамической терапии и фотодиагностики 27-28 сентября 2023 г. (Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический

Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» протокол No 4 от 18 июня 2024 года.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи, индексируемые в международной базе цитирования Scopus; 1 – RSCI; 3 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем РУДН; 1 патент; 1 публикация в сборниках материалов научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений в соответствии с установленными требованиями, предъявляемым к работе на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертационный материал изложен на 110 страницах машинописного текста. Список литературы включает в себя 153 источников, из них 101 зарубежных и 52 российских авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 26 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Программа исследования включала клинико-anamnestическое и инструментальное обследование пациенток, на основании которого проведена оценка результатов медицинской помощи пациенткам в рамках коррекции инволюционных изменений кожи лица. Схема исследования представлена на Рисунке 1. Набор пациенток и ФДТ производились с февраля 2019 г.

В соответствии с поставленными задачами **дизайн исследования** отвечал открытому проспективному когортному исследованию в динамике терапии в параллельных группах. Для отбора пациенток были разработаны критерии включения и невключения в исследование.

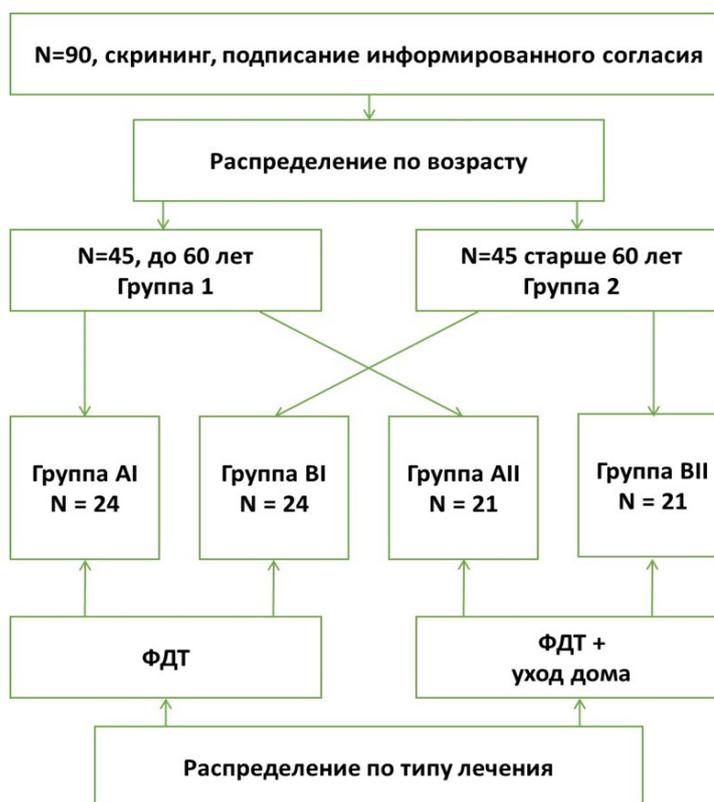


Рисунок 1 - Схема исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст обследуемых 45 лет и старше.
2. Наличие АК и БКК в анамнезе.
3. Желание участвовать в исследовании, подтвержденное наличием информированного согласия испытуемого.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст обследуемых моложе 45.
2. Наличие у пациенток сопутствующих патологий в стадии декомпенсации.
3. Беременность и период лактации.
4. Тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С).
5. Другое местное лечение (фотодинамическая терапия противопоказана до исчезновения эритемы и воспаления).
6. Эпилепсия в анамнезе.
7. Заболевания, сопровождающиеся повышенной кожной фоточувствительностью, порфирия или ранее выявленная чувствительность к порфиринам, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, солнечная крапивница, фоточувствительный псориаз, прием фотосенсибилизирующих препаратов.
8. Меланома, множественные пигментные невусы.

9. Отдаленные и регионарные метастазы опухолей.
10. Добровольный отказ испытуемых от участия в исследованиях.

Объект исследования

В исследование было включено 90 пациенток с актиническим кератозом, базальноклеточным раком в анамнезе в возрасте 50 лет и старше, которым производили коррекцию инволюционных изменений кожи при помощи ФДТ. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и дали добровольное согласие на обработку персональных данных. Распределение пациенток по возрасту представлено на Рисунке 2. Медианное значение возраста составило 60 лет.

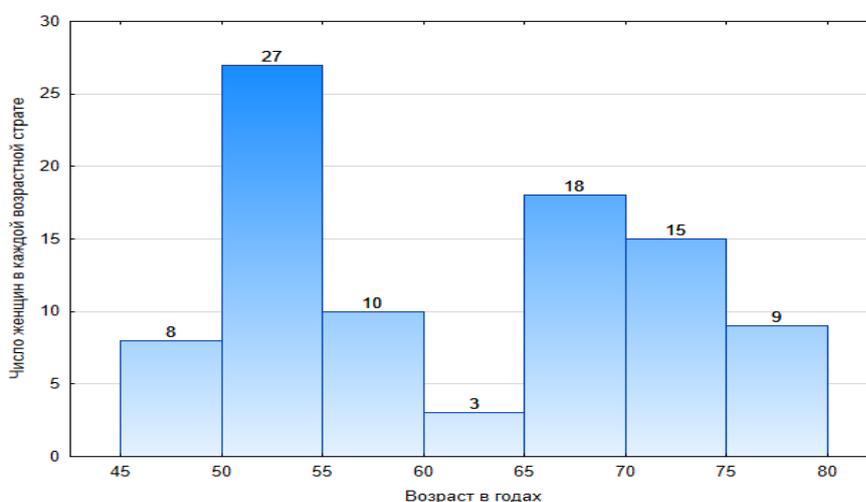


Рисунок 2 – Распределение пациенток по возрасту

Обоснование объема выборки исследования. В основу расчета выборки легли данные исследования E. Kohl et al., 2017 (Kohl E., Popp C. et al., 2017), проводивших терапию инволюционных изменений кожи у пациенток с актиническим кератозом, в котором описан критерий эффективности «уменьшение дермальных заломов». В их исследовании этот показатель был равен 23 %. Принимая за достаточный клинический эффект увеличение этого показателя на 25 %, произвели расчет объема выборки:

$$n = [A + B]^2 \times [(p1 \times (1 - p1) + (p2 \times (1 - p2)))] / [p1 - p2]^2,$$

где n – это размер выборки; p1 – это первая частота (в данном случае 0,23); p2 – это вторая частота (в данном случае 0,48); p1 – p2 – это клинически значимые различия (в данном случае 0,25). Значение A зависит от уровня значимости (в нашем исследовании 0,95; в данном случае – 1,96), значение B зависит от мощности исследования (в нашем исследовании она равна 0,80; в данном случае – 0,84). Подставляя значения в формулу, получаем минимальный требующийся объем выборки (Тихова Г.П., 2014; Bland M., 2000):

$$n = [1,96 + 0,84]^2 \times [(0,23 \times 0,77) + (0,48 \times 0,52)] / [0,25]^2 \approx 54.$$

Таким образом, сформированная нами выборка из 90 пациентов может считаться репрезентативной для решения задач, поставленных в работе.

Пациентки были распределены в 2 группы по возрасту: группа 1 – 45 пациенток в возрасте 50–60 лет; группа 2 – 45 пациенток в возрасте 61 года и старше. В этих группах проводили изучение инволюционных изменений кожи лица. Такое разделение на группы осуществили на основании медианы возраста (60 лет) и согласно данным о менструальном цикле (все пациентки старше 60 лет находились в менопаузе). Группа сравнения – лица 19–25 лет (15 человек), не получавшие ФДТ.

На Рисунке 3 представлено распределение по основному заболеванию.

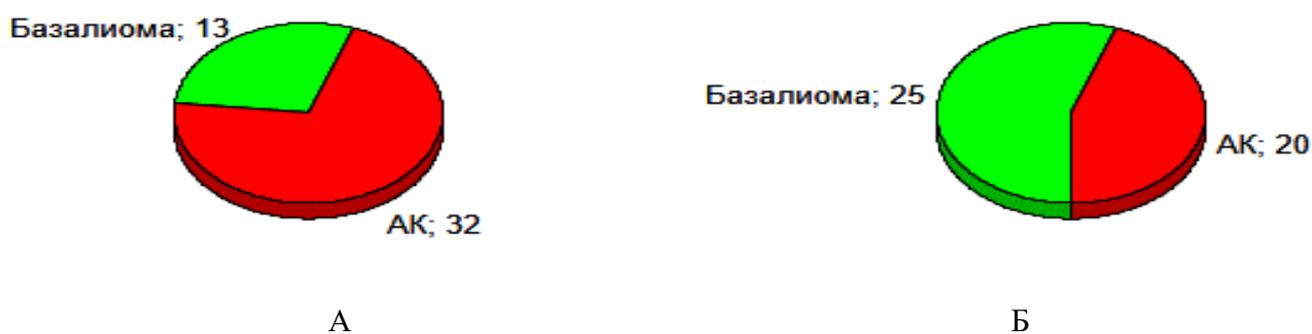


Рисунок 3 - Распределение пациенток по основному заболеванию: группа 1 – 45 женщин до 60 лет (А); группа 2 – 45 женщин старше 60 лет (Б)

После проведения исходного анализа кожи пациентки были распределены в группы по типу терапии следующим образом:

- Группа АI – 24 пациентки в возрасте до 60 лет включительно, проходили ФДТ без топического препарата, содержащего ФС.
- Группа ВI – 24 пациентки в возрасте от 61 года и старше, проходили ФДТ без топического препарата, содержащего ФС.
- Группа АII – 21 пациентка в возрасте до 60 лет включительно, проходили ФДТ и использовали между сеансами топическое средство (крем) с ФС.
- Группа ВII – 21 пациентка в возрасте от 61 года и старше, проходили ФДТ и использовали между сеансами топическое средство (крем) с ФС.

В ходе скринингового визита проводился стандартный сбор анамнеза согласно порядку оказания медицинской дерматологической помощи. Кроме того, он в обязательном порядке включал вопросы относительно немеланоцитарных новообразований кожи в анамнезе (актинического кератоза, базальноклеточного рака), начала заболевания, методов удаления и рецидивирования. Полученные при скрининговом визите данные представлены в Таблице 1. По всем изученным показателям Таблиц 1–3, за исключением возраста, который был достоверно

выше в группах VI и VII, уровень значимости различий при сравнении групп между собой превышал 0,05 ($p > 0,05$), что говорит о принадлежности пациенток к одной когорте.

Таблица 1. Общая медико-социальная характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, n (%)

Показатели	Группа AI, n = 24	Группа VI, n = 24	Группа AII, n = 21	Группа VII, n = 21
Анамнестические данные				
Актинический кератоз	17 (71)	12 (50)	15 (71)	8 (43)
Базальноклеточный рак	7 (29)	12 (50)	6 (29)	12 (57)
Срок после удаления, мес.	4,5 (6–12 мес.)	4,5 (6–12 мес.)	4,5 (6–12 мес.)	4,5 (6–12 мес.)
Сопутствующая патология				
Заболевания сердца и сосудов	11 (46)	10 (42)	8 (38)	7 (33)
Заболевания мочеполовой системы	4 (17)	5 (21)	3 (14)	4 (19)
Заболевания эндокринной системы	7 (29)	5 (21)	6 (29)	7 (33)
Заболевания опорно-двигательной системы	5 (21)	6 (25)	7 (33)	5 (24)
Заболевания пищеварительной системы и печени	10 (42)	8 (33)	9 (43)	10 (48)
Глазные болезни	5 (21)	4 (17)	6 (26)	7 (33)
Отягощенный аллергоанамнез	6 (25)	7 (29)	7 (33)	8 (38)

По окончании 8 сеансов курс ФДТ считали завершенным. Пациентки приглашались врачом через 1 год для оценки инволюционных изменений кожи и рецидивов актинического кератоза, базальноклеточного рака. Далее через 2 года оценивали рецидивы немеланоцитарных новообразований (актинического кератоза, базальноклеточного рака). В этой части исследования контрольными группами являлись группы с аналогичной нозологией в анамнезе, сопоставимые с основными по всем анамнестическим данным основного заболевания, а также способу его удаления: по 15 человек с актиническим кератозом и базальноклеточным раком, которые не получали ФДТ после удаления новообразования.

Методы исследования

После подписания информированного согласия и заполнения индивидуальной карты участником исследования осуществлялось **фотографирование пациента** (6 снимков анфас, 2 снимка в профиль, 2 снимка 45°), в качестве устройства съемки использовалась камера смартфона iPhone 7 Original (Apple Inc., США) с учетом типовых параметров в стандартных клинических условиях (единый фон, освещение, ракурс и положение пациентки). Сделанные снимки переносились и сохранялись на электронном носителе. Кратность проведения съемки – первый визит, после курса 8 процедур, а также контрольные снимки через 12 мес. от начала

коррекции. **Ультразвуковое исследование** кожных покровов использовалось для визуализации эпидермиса, дермы и определения изменения плотности коллагеновых волокон. Для регистрации данных использовался аппарат – DUB Skinscanner 22–75 (TPM, Германия) с датчиком 22 МГц. Этот датчик визуализирует структуры эпидермиса и дермы (до 10 мм). Разрешающая способность на 22 МГц – 72 мкм. Осмотр осуществляется с кратностью 3. Первое УЗИ проводилось на визите 1, при рандомизации в группы, второе и третье – после курса из 8 процедур, а также контрольное исследование через 12 мес. после начала коррекции.

Методы анализа медицинского изображения

Для объективизации исследования изображений кожи до и после ФДТ использовали программу анализа изображений ImageJ, разработанную и поддерживаемую Исследовательским отделом Национального института психического здоровья, Бетесда, Мэриленд, США (разработчик W.S. Rasband, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2018).

Анализ серии изображений проводился последовательно, в несколько этапов. Последовательность обработки и анализа включала следующие основные шаги: сначала на изображении выделяли область интереса, которая содержала исследуемый элемент (кожные складки), после этого цветные изображения преобразовывали в черно-белые с градацией серого (8-битные полутоновые), а затем к таким изображениям применяли ряд фильтров для контрастирования и выделения морщин и кожных складок. Последовательность использования фильтров была подобрана эмпирическим путем и успешно применялась ко всем полученным изображениям. Так, на начальном этапе изображение подвергалось контрастированию, применялся фильтр *grayscale morphology* и после сглаживания проводилось выделение элементов с помощью функции порога. Необходимые области выбирались по заданным морфологическим параметрам и анализировались количественно. Анализ завершался с использованием методики получения измерений, описывающих характеристики структуры складки на поверхности кожи.

Характеристики неоднородности рассчитаны с помощью модуля программы ImageJ Texture Analyzer, с использованием матриц совпадения уровней серого и вычислением ряда характеристик текстуры (Рисунок 4). Для получения количественных характеристик изображения переводили в полутоновые. Количественная оценка отражалась по 10-балльной шкале, где 0 соответствует абсолютно равномерному изображению, а 10 – абсолютно зашумленному изображению.

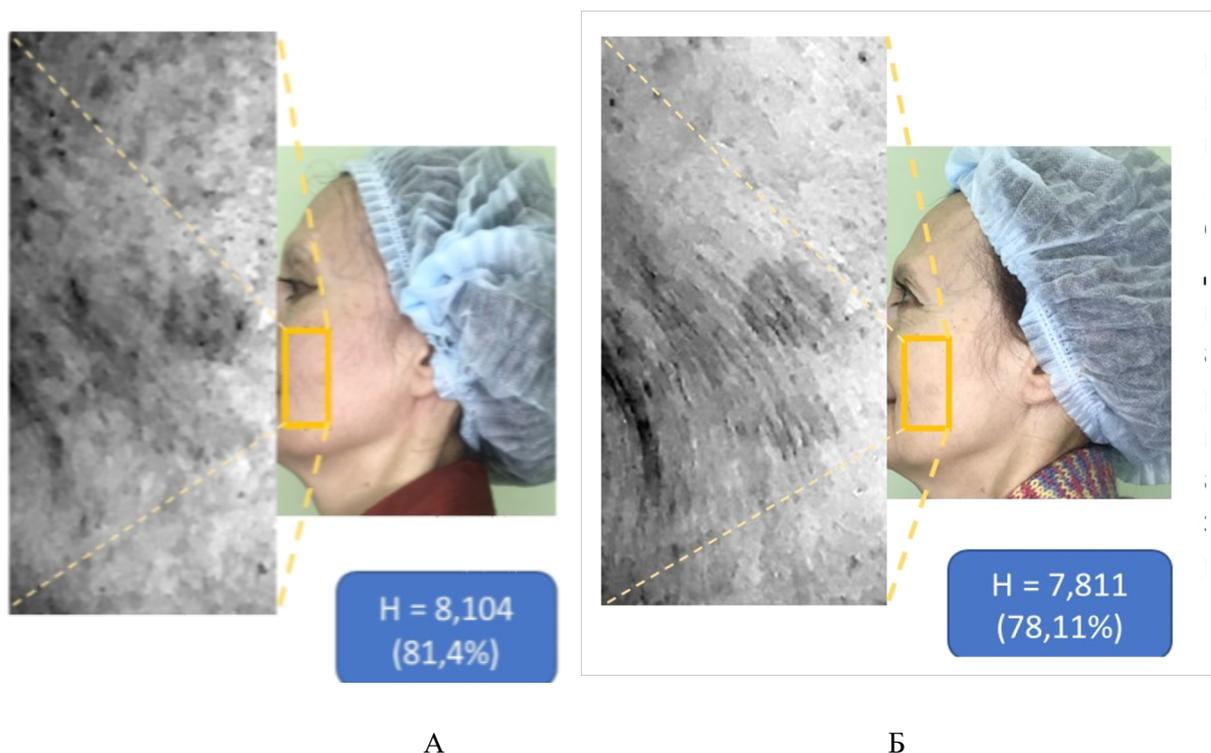


Рисунок 4 - Методика изучения цвета лица до и после курса ФДТ в процессе анализа фотоизображения в среде ImageJ.

Фотодинамическая терапия

Для ФДТ использовали аппарат «Латус-Т» (Маска), который представляет собой устройство мощного когерентного излучения со следующими техническими характеристиками: длина волны излучения: 660 ± 10 нм; диапазон регулирования плотности выходной мощности излучения аппарата в непрерывном режиме: от 0 до $0,2$ Вт/см². Плотность мощности 100 мВт/см², удельная доза 120 – 140 Дж/см²; площадь светового пучка на выходе излучения $D=400$ см². После нанесения фотосенсибилизирующего вещества и экспозиции проводилось облучение.

В работе использован фотосенсибилизатор Хлодерм, который выпускается в форме геля для топического нанесения (производитель ООО «Ареал», Россия; декларация соответствия ЕАЭС № RU Д-RU. АЮ18.В.08190). Наносили ФС на предварительно очищенную кожу с выдержкой до 30 мин под пленкой, после чего он смывался водой с последующим воздействием светового излучения.

Для межпроцедурного самостоятельного использования пациентами в качестве так называемой daylight-терапии использовался крем Хлодерм с одноименным действующим веществом трисмеглюминовой соли хлорина Еб и особым составом, включающим комплекс фосфолипидов, триглицеридов, гидрогенизированные растительные протеины, масла – комплекс потенцирующий действие основного вещества.

Методы определения тревожности

Состояние тревожности оценивали по данным опросников Спилбергера–Ханина и Шкалы госпитальной тревоги и депрессии. В случае первого опросника категоризировали ответы согласно рекомендации: до 30 баллов – низкая тревожность, 31–44 балла – умеренная тревожность, 45 баллов и более – высокая. Второй опросник включал только 7 вопросов, касающихся непосредственно самооценки тревоги (вопросы номер 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), ее считали низкой при суммарном балле от 0 до 7 включительно, а если суммарная оценка составляла 8 баллов и более, тревожность считали высокой. Дополнительно были введены вопросы о тревоге по поводу онкологического заболевания, страха потери внешней привлекательности. Все изменения, внесенные в стандартные опросники, были валидированы.

Визуально-аналоговая шкала

В работе применялся индивидуальный опросник пациента, который выдавался до и после первой процедуры фотодинамической терапии, а также после 8 процедур, и при контрольном визите через 12 мес.

Опросник предназначался для объективизации оценки пациентом терапии путем перевода ответов в визуально-аналоговые шкалы. Опросник включал следующие вопросы:

1. Как Вы оцениваете состояние своей кожи на момент осмотра?
2. Как Вы оцениваете овал лица на момент осмотра?
3. Как Вы оцениваете степень и глубину морщин кожи на момент осмотра?
4. Как Вы оцениваете цвет лица на момент осмотра?
5. Как Вы оцениваете ширину пор на момент осмотра?

На вопросы пациентки должны были дать ответ, используя балльную систему от 0 до 10, где 0 – очень плохо, 10 – отлично.

Методы биомедицинской статистики

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0. Данные количественного типа представлены в виде медианы и интерквартильного разброса, для качественных показателей рассчитывалась абсолютная и относительная частота. В связи с тем, что закон распределения количественных показателей отличался от нормального, для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Разница значений считалась значимой при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи между признаками рассчитывали коэффициент непараметрической корреляции Спирмена, его считали

статистически значимым при $p < 0,05$. Для выявления предиктивных характеристик был использован метод построения простой бинарной логит-регрессионной модели.

Результаты исследования

Как показало исследование, кожа лица пациенток имела признаки инволюционных изменений (дермальные заломы, диспигментация, нарушение четкости контуров и отечность). По данным УЗИ до начала коррекции, толщина дермы и эпидермиса отличалась как от показателей группы сравнения, так и между собой у пациенток в возрасте до 60 лет включительно и старше 60 лет (Рисунок 5).

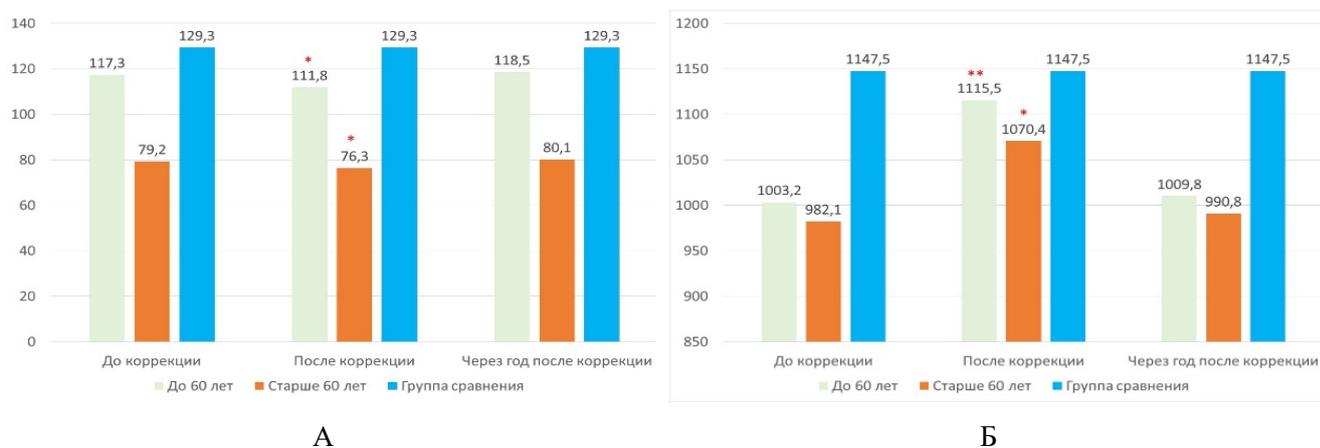


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика толщины эпидермиса (А) и дермы (Б) по данным УЗИ (датчик 22 мГц) кожи лица в зависимости от возраста пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$)

По данным анализа фотоизображений дермальных заломов, последние не показали статистической значимости различий по возрасту у пациенток с НМРК (актиническим кератозом, базальноклеточным раком), но значимо отличались от показателей группы сравнения (Рисунок 6).

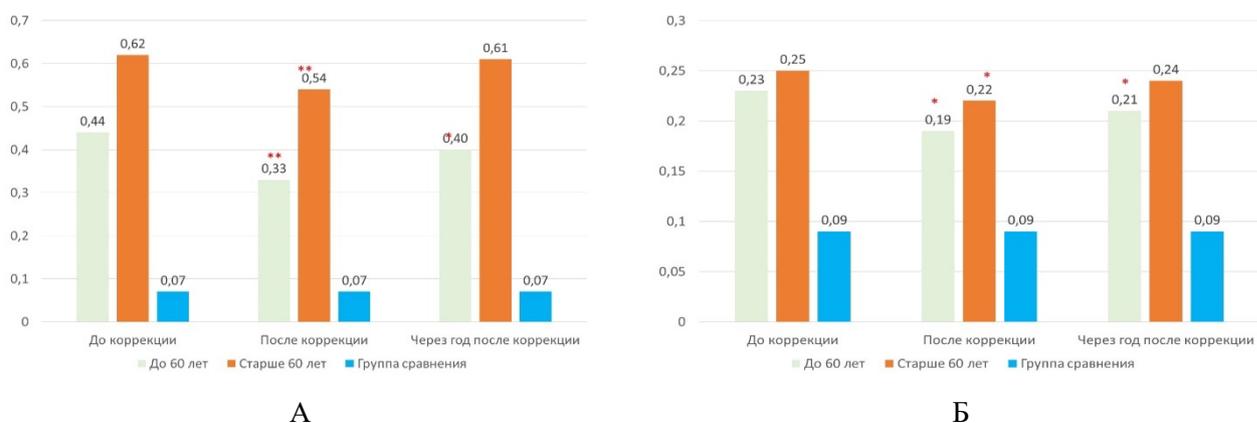


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика глубины изображения дермальных заломов в области лба (А) и «гусиных лапок» (Б) по данным анализа изображений при помощи программы ImageJ в зависимости от возраста пациенток с актиническим кератозом и базальноклеточной карциномой в анамнезе (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$)

Сопоставляли величины толщины эпидермиса и дермы по данным УЗИ и ширины дермальных заломов по данным анализа изображения. Рассчитанные коэффициенты корреляции Спирмена были около 0,2 в группе 19–25 лет, что говорит о низкой связи показателей (Таблица 2).

С возрастом значение коэффициентов увеличивалось и становилось статистически значимым, что говорит о наличии положительной корреляции между изучаемыми величинами, и корреляция эта с возрастом растет. Таким образом, чем более выражен признак старения кожи, тем выше корреляции изучаемых величин. Следовательно, они могут быть использованы для оценки инволюционных изменений кожи как сопоставимые.

Исследование показало, что результаты коррекции инволюционных изменений кожи лица с применением курса ФДТ, и крема, содержащего топический ФС, более выражены и сохраняются дольше. Как по данным УЗИ кожи, так и по данным анализа фотоизображений дермальных заломов пациентки группы до 60 лет имели более выраженный ответ на коррекцию, но включение крема с топическим ФС для домашнего использования показало, что в группе старше 60 лет коррекция может сопровождаться статистически значимым уменьшением выраженности признаков инволюционных изменений кожи лица.

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ кожи лица и анализа изображений кожи лица, R Спирмена (p), группа 19–25 лет

	Толщина эпидермиса	Толщина дермы
19–25 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R = 0,20 (p = 0,021)	R = 0,22 (p = 0,08)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R = 0,29 (p = 0,09)	R = 0,24 (p = 0,05)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R = 0,18 (p = 0,08)	R = 0,15 (p = 0,05)
50–60 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R = 0,58 (p = 0,009)	R = 0,49 (p = 0,006)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R = 0,54 (p = 0,003)	R = 0,57 (p = 0,005)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R = 0,61 (p = 0,006)	R = 0,52 (p = 0,014)
Старше 60 лет		
Глубина изображения морщин в области лба	R = 0,64 (p = 0,001)	R = 0,69 (p = 0,011)
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок»	R = 0,82 (p = 0,001)	R = 0,75 (p = 0,002)
Глубина изображения морщин в области носогубной складки	R = 0,84 (p = 0,003)	R = 0,77 (p = 0,001)

Сравнительный анализ рецидивов у пациенток с БКК в анамнезе показал, что в целом по выборке не было значимой разницы в частоте рецидивирования в двухлетнем периоде наблюдения: в группе БКК + ФДТ было 11 случаев рецидивирования, что составило 29 % (11/38),

а в группе сравнения БКК без ФДТ – 5 случаев, что составило 33 % (5/15) ($p = 0,75$). Проводимая ФДТ сформировала тенденцию к снижению рецидивов БКК ($p > 0,05$ во всех случаях), причем более выраженную у пациенток в возрасте до 60 лет. В этой возрастной подгруппе в течение 1-го года были выявлены 2 случая БКК, в течение 2-го года – еще 1 (15 %, или 2/13, и 8 %, или 1/13). В подгруппе пациенток старше 60 лет в 1-й год было выявлено 5 случаев рецидивирования (20 %, или 5/25), и затем во 2-й год – еще 3 (12 %, или 3/25). Видно, что число рецидивов БКК без проведения ФДТ у всех пациенток и число рецидивов у женщин старше 60 лет, в лечении которых использовали ФДТ, после 2 лет наблюдения практически одинаково и составляет 12–13 %.

Отсутствие достоверных различий в частоте рецидивов за 2 года наблюдения позволило нам пренебречь возрастом при анализе влияния типа процедур коррекции на возникновение рецидивов. Достоверной разницы отметить не удалось, тем не менее при дополнении ФДТ домашним средством с ФС обозначилась тенденция к снижению рецидивов, тогда как доля последних после ФДТ без крема с топическим ФС была эквивалентна доле рецидивов в группе сравнения. Распределение случаев рецидива БКК по возрасту и типу коррекции представлено на рисунке 5.

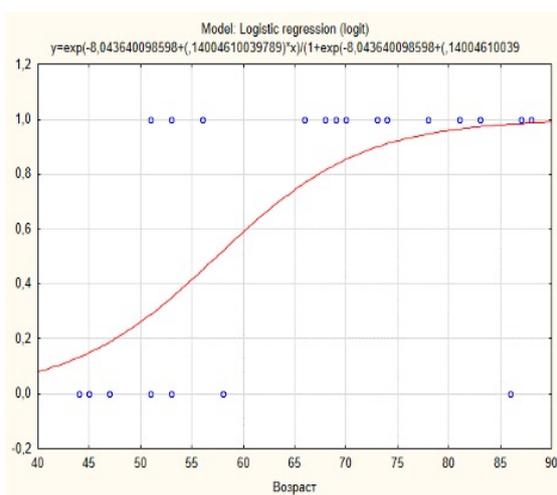
Анализ рецидивов у пациенток с АК в анамнезе позволил выявить тенденцию к снижению по отношению к группе сравнения: без процедур коррекции АК рецидивировал в 33 % (5/15), а на фоне ФДТ – в 21 % случаев (11/52; $p = 0,33$) по сравнению с группой АК. Распределение пациенток с рецидивом АК по возрасту в группы до 60 лет и старше 60 лет показало, что у более молодых женщин с АК в анамнезе наблюдается тенденция к снижению рецидивов: в 1-й год после коррекции инволюционных изменений таковых было 9 % (3/32), во второй – 6 % (2/32), разница с контролем оказалась незначимой: $p = 0,31$ и $p = 0,42$ в 1-й и во 2-й год соответственно. В более старшей возрастной группе частота рецидивов в 1-й год составляла 15 % (3/20), во 2-й – 15 % (3/20), что эквивалентно частоте в группе сравнения (АК без применения ФДТ, $p > 0,05$ в обоих случаях, рисунок 11). Добавление крема с топическим ФС в схему коррекции инволюционных изменений показало, что ФДТ с ФС формирует более выраженную тенденцию к снижению рецидивов, но, как и в случае с анализом рецидивов БКК, не вызывает статистически значимых изменений. В 1-й год частота рецидивов в группе без топического ФС составила 17 % (5/29), во 2-й год – 10 % (3/29). В группе с применением топического ФС в 1-й год частота рецидивов была 9 % (2/23), во 2-й год она составила 4 % (1/23).

Была проанализирована группа пациенток, которые не предъявили за 2 года наблюдения ни одной жалобы на рецидив или новый случай НМРК, и при осмотре подтвердили удовлетворительное самочувствие. Отсутствие рецидивов и новых случаев было зафиксировано на приеме. В группах сравнения, не проходивших курс ФДТ, таких пациенток оказалось 33 % (5/15 в случаях с БКК) и 40 % (6/15 в случаях с АК). ФДТ привела к статистически значимому

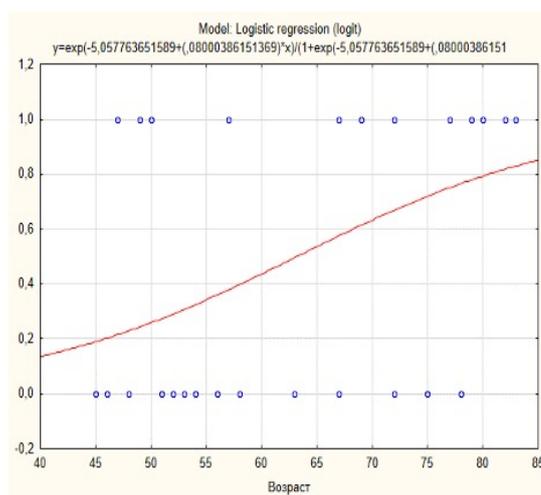
увеличению доли пациенток «без жалоб» на НМРК. В случае, когда ФДТ проводилась у пациенток с БКК в анамнезе, доля женщин «без жалоб» составила 63 % (24/38; $p = 0,049$), а проведение ФДТ на фоне АК в анамнезе привело к увеличению доли пациенток «без жалоб» в течение 2 лет до 73 % (38/52; $p = 0,18$).

Проведен анализ сопряженности возраста пациентки и рецидивирования основного заболевания путем построения логит-регрессионных моделей (Рисунок 7). На рисунке 7 представлена модель ($\chi^2 = 4,24$, $p = 0,026$; чувствительность 59 %; специфичность 69 %), показывающая, что вероятность развития рецидива возрастает по мере увеличения возраста пациентки.

Точкой разделения (вероятность развития рецидива = 50 %) можно считать возраст от 57 лет. При увеличении возраста до 75 лет и старше вероятность развития рецидива возрастает до 80 %. В случае включения в курс терапии топического средства с ФС модель ассоциации возраста пациентки и рецидива выглядела несколько иначе. Построение логит-регрессионной модели ($\chi^2 = 20,4$; $p < 0,001$; чувствительность 86 %; специфичность 80 %) подтвердило сохранение ассоциации между вероятностью развития рецидива основного заболевания и возрастом пациентки (Рисунок 7Б). Однако точка разделения (вероятность развития рецидива = 50 %) возросла до 66,5 года, тем не менее 80%-ная вероятность развития рецидива возникла в возрасте также около 75 лет. Таким образом, пациенткам в возрасте 57 лет и старше может быть рекомендована ФДТ в сочетании с кремом с топическим ФС, с целью повышения эффективности профилактики рецидива.



А



Б

Рисунок 7 – Ассоциация возраста пациентки и вероятности рецидива основного заболевания через 1 год после лечения без применения топического средства с фотосенсибилизатором (А) и при включении в курс терапии топического средства с фотосенсибилизатором (Б)

До начала исследования была произведена оценка состояния тревожности у пациенток с НМРК в анамнезе по данным теста Спилбергера-Ханина. Показано, что в первой группе значимо чаще регистрировался низкий, а во второй – высокий уровень тревожности. Это в равной мере было справедливо как для личностной, так и для ситуативной тревожности. ФДТ оказала влияние на уровни личностной и ситуативной тревожности у пациенток различного возраста. У более молодой группы женщин удалось наблюдать увеличение числа женщин с низким уровнем личной и ситуативной тревожности ($p=0,030$ при сравнении доли таковых до и после ФДТ), однако в целом значимых изменений в уровне тревоги процедуры не произвели. Возможно, это является следствием того, что и до начала коррекции большая часть подгруппы пациенток до 60 лет показывала низкие уровни личностной и ситуативной тревожности (Рисунок 8).

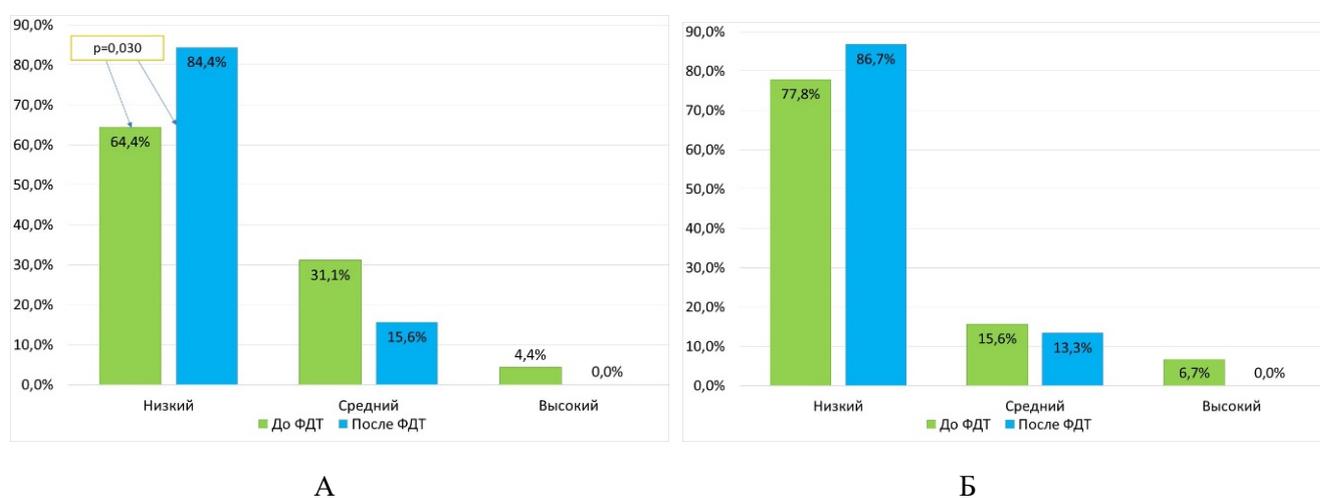


Рисунок 8 – Сравнительный анализ личной (А) и ситуативной (Б) тревожности у пациенток возрастной группы до 60 лет до и после ФДТ

В группе пациенток старше 60 лет с НМРК в анамнезе проведенная ФДТ изменила доли пациенток с различными уровнями тревожности, причем в отношении низкого и среднего уровня была сформирована положительная тенденция, а доля высокого уровня тревожности в подгруппе достоверно снизилась после ФДТ. Уровни ситуативной тревожности после курса ФДТ изменились, показав статистически значимое увеличение доли пациенток с низким уровнем тревожности с 42,2 до 66,7%. В остальной структуре ситуативной тревожности не было выявлено значимых изменений, однако нужно отметить тенденцию к снижению высокого уровня ситуативной тревожности у пациенток старше 60 лет (Рисунок 9).

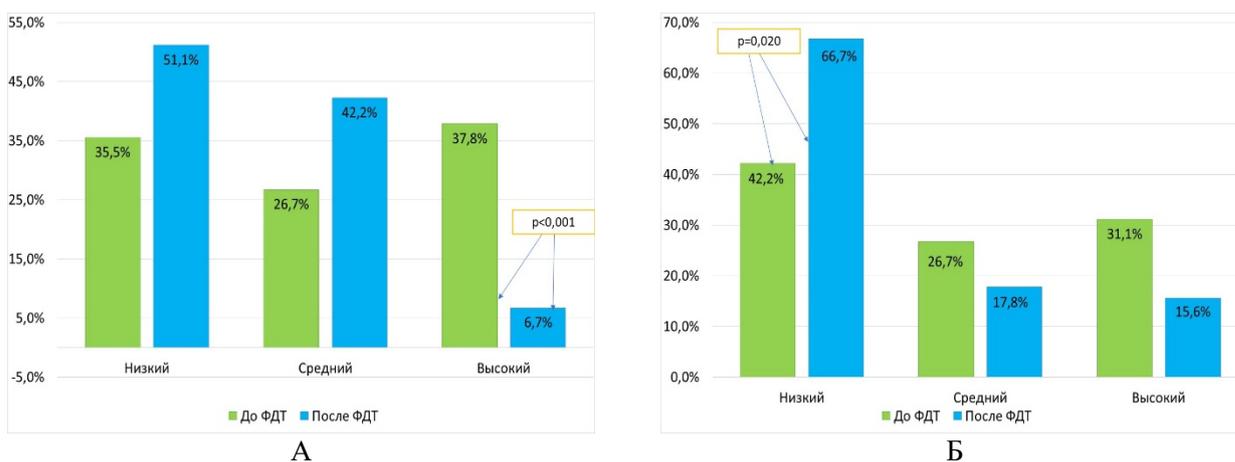


Рисунок 9 - Сравнительный анализ личной (А) и ситуативной (Б) тревожности у пациенток возрастной группы старше 60 лет до и после ФДТ

Анализ личных страхов пациенток показал, что до начала терапии в группах, сформированных в зависимости от возраста женщин, частота страха кожного онкозаболевания не имела достоверной разницы ($p=0,37$), тогда как потеря внешней привлекательности на момент начала лечения беспокоила достоверно большую долю подгруппы женщин до 60 лет ($p=0,049$; Рисунок 10А).

После проведенной коррекции с применением ФДТ доля женщин, указывавших на наличие страха потери внешней привлекательности, достоверно уменьшилась по сравнению с исходными значениями в группе пациенток до 60 лет и показала тенденцию к снижению в группе пациенток старше 60 лет. Разница между показателями страха онкозаболевания и потери внешней привлекательности в зависимости от возраста нивелировалась (Рисунок 10Б).

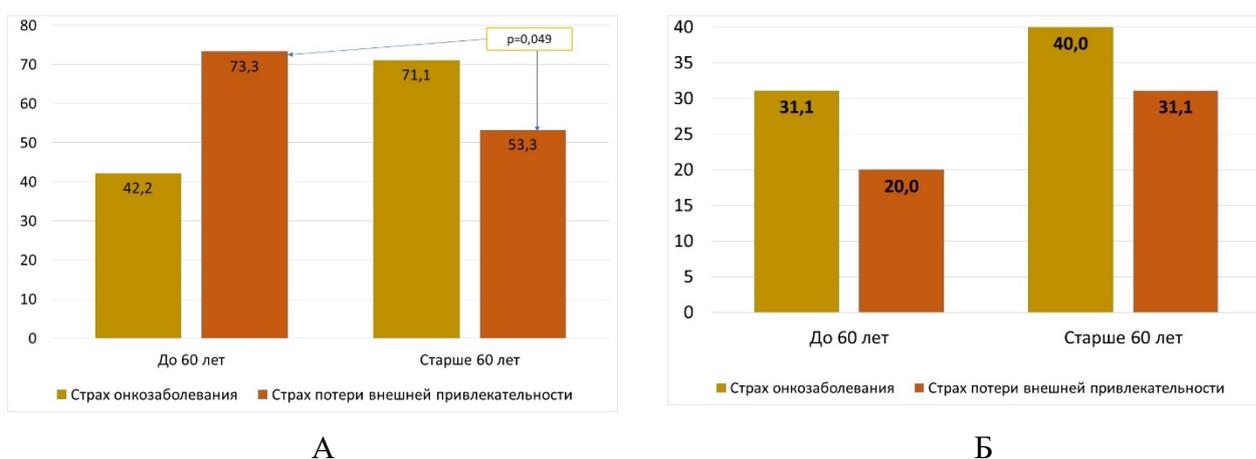


Рисунок 10 – Сравнительный анализ частоты страха онкологического заболевания и потери внешней привлекательности до ФДТ (А) и после ФДТ (Б)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенных исследований, следует отметить, что в ходе выполнения работы были достигнуты значимые результаты. Прежде всего, показана большая эффективность фотодинамической терапии в сочетанных протоколах с кремом, содержащим ФС. Кроме того, в ходе работы продемонстрирована тенденция к уменьшению числа рецидивов БКК и АК в двухлетнем наблюдении. Это дает возможность применения этого метода у пациенток с анамнезом АК и БКК в анамнезе. Также немаловажным является достоверно подтвержденный данными анкетирования эффект ФДТ по снижению личностных и ситуативных страхов у пациенток в группе старше 60 лет, и нивелирование страха потери внешней привлекательности как в группе до 60 лет, так и в группе старше 60 лет. Доказана возможность применения общедоступной программы анализа медицинских изображений в среде ImageJ для оценки динамики показателей маркеров инволюционно измененной кожи. Новизну и актуальность проводимых исследований в работе подчеркивает, полученный патент «Способ омоложения кожи у больных с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе» №2722281 (заявл. № 2018144630 от 17.12.2018. опубл. 28.05.2020).

ВЫВОДЫ

1. Состояние инволюционно измененной кожи лица пациенток, включенных в исследование, характеризовалось выраженными инволюционными изменениями, которые после курса ФДТ (8 сеансов) достоверно уменьшились. Глубина морщин в области лба, «гусиных лапок» и носогубной складки сократились в среднем на 23–36 %, уменьшение инволюционных признаков по данным УЗИ кожи колебалось в пределах 11–26 % по сравнению с исходным состоянием. Включение крема с топическим ФС позволяло удерживать результат дольше (до 12 месяцев в области мелких морщин, или «гусиных лапок»).

2. ФДТ формировала тенденцию к уменьшению числа рецидивов БКК и АК и приводила к статистически значимому повышению процента пациенток, у которых не было выявлено рецидивов или случаев de novo БКК или АК в двухлетнем катамнезе. Анализ рецидивов у пациенток с АК в анамнезе позволил выявить тенденцию к снижению по отношению к группе сравнения: без процедур коррекции АК рецидивировал в 33 % (5/15), а на фоне ФДТ – в 21 % случаев (11/52; $p = 0,33$). Рекомендовано проведение курса из 8 сеансов ФДТ с дополнительным применением крема с топическим фотосенсибилизатором для снижения вероятности рецидивирования основного заболевания и продления безрецидивного периода, исходя из

данных модели ассоциации вероятности развития рецидива и возраста пациента с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе.

3. ФДТ снижала личную и ситуативную тревожность пациенток по поводу потери привлекательности и возможности рецидива онкологической патологии в группе старше 60 лет, нивелировала страх потери внешней привлекательности как в группе до 60 лет, так и в группе старше 60 лет. Коррекция инволюционных изменений при помощи ФДТ приводила к увеличению доли пациенток с низким уровнем тревожности с 64,4 % до 84,4% ($p=0,030$) среди пациенток до 60 лет, а также к снижению доли пациенток с высоким уровнем тревожности в подгруппе пациенток старше 60 лет с 37,8% до 6,7 % ($p<0,001$). ФДТ снижала страх потери внешней привлекательности среди пациенток до и старше 60 лет с 73,3% до 20,0% ($p<0,001$) и с 53,3% до 31,1% ($p=0,033$) соответственно.

4. Программа ImageJ может быть использована для оценки динамики показателей изменения ширины дермальных заломов, о чем свидетельствует найденная значимая корреляция оценки глубины дермального залома, полученной при помощи анализа изображения с применением программы ImageJ, и цифрового показателя, полученного при помощи УЗИ со значением коэффициентов корреляции Спирмана R в группах женщин до и старше 60 лет от 0,49 до 0,84.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с актиническим кератозом и базальноклеточной карциномой в анамнезе не противопоказано проведение коррекции инволюционных изменений кожи с помощью ФДТ на аппарате «Латус-Т» (Маска) с использованием фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6 и лазерным облучением с плотностью мощности 100 мВт/см^2 , удельной дозой $120\text{--}140 \text{ Дж/см}^2$, длиной волны лазерного излучения $\lambda = 660 \text{ нм}$ и площадью светового пучка $D = 400\text{--}800 \text{ см}^2$.

2. Рекомендовано проведение курса из 8 сеансов ФДТ с дополнительным ежедневным применением крема с фотосенсибилизатором для снижения вероятности рецидивирования основного заболевания и продления безрецидивного периода, исходя из данных модели ассоциации вероятности развития рецидива и возраста пациента с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе.

3. Для объективизации результатов коррекции инволюционных изменений может быть использовано программное обеспечение ImageJ с условием стандартизации фотографирования пациента до и после.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Оценка патофизиологических механизмов формирования антирецидивного эффекта при топическом применении средств, содержащих фотосенсибилизатор.

Перспективным остается поиск новых лекарственных препаратов с фотосенсибилизирующим эффектом, имеющих селективность в действии на ткани человека.

Актуальной является регистрация ранних маркеров старения кожи лица при помощи методов, способных дать количественную характеристику субъективным критериям оценки эффективности лечения. Для этой цели наиболее очевидным является создание обучающей платформы в среде ImageJ для врачей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бейманова, М. А.** Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них / **М. А. Бейманова, Н. Н. Потекаев, В. В. Петунина** // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 28–35. [**Scopus**]
2. Сравнительный анализ эффективности фотодинамической терапии при инволюционных изменениях кожи в монотерапии и в комбинации с фотосенсибилизирующими средствами на основе хлорина Е6 / **М. А. Бейманова, В. В. Петунина, Б. В. Шилов, Р. Х. Белхароева** // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 126–132. [**Scopus**]
3. **Бейманова, М.А.** Перспективные направления разработки фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии / **М. А. Бейманова, В. В. Петунина** // *Фарматека*. – 2021. – Т. 28 - № 8. – С. 72–76. [**Перечень РУДН**]
4. **Бейманова, М.А.** Применение топических уходовых препаратов с фотосенсибилизатором: когда и кому рекомендовать? / **М.А. Бейманова, В.В. Петунина** // *Лазерная медицина*. – 2021. – Т. 25(3S). – С. 42. [**RSCI**]
5. Фотодинамическая репаративная регенерация кожи с применением наружного геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина е6 / **Панова О.С., Дубенский В.В., Петунина В.В., Бейманова М.А.** [и др.] // *Biomedical Photonics*. – 2021. - Т.10. - №3. – С.4-11. [**Scopus**]
6. Петунина, В. В. Безопасность применения фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений у лиц с базальноклеточной карциномой и актиническим кератозом в анамнезе / **В. В. Петунина, Б. В. Шилов, М. А. Бейманова** // *РМЖ*. – 2024. – № 7. – С. 12–17.8. [**Перечень РУДН**]

7. **Бейманова, М. А.** Результаты оценки влияния процедуры фотодинамической терапии при инволюционных изменениях на показатели тревожности / **М. А. Бейманова, В. В. Петунина** // Фарматека. 2024. – Т. 31, № 4. – С. 176-181. [Перечень РУДН]
8. Патент № 2722281 С1 Российская Федерация, МПК А61N 5/067, А61К 31/409, А61Р 17/00. Способ омоложения кожи у больных с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе: № 2018144630: заявл. 17.12.2018: опубл. 28.05.2020 / Н. Н. Потекаев, В. В. Петунина, **М. А. Бейманова**, В. В. Ашмаров.
9. Потекаев Н. Н., Петунина В. В., **Бейманова М. А.**, Ашмаров В. В. Способ омоложения кожи у больных с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе. Патент РФ №2722281 ; Заявл. № 2018144630 от 17.12.2018. Опубл. 28.05.2020
10. **Бейманова, М. А.** Использование фотодинамической терапии в коррекции инволюционных изменений кожи у пациента с отягощенным анамнезом (клинический случай) / **М. А. Бейманова** // Сборник тезисов VIII Национального конгресса «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» от 5–7 декабря 2019 г. – С. 100.

Аннотация

Целью диссертационной работы было разработать алгоритм применения и оценки критериев эффективности метода фотодинамической терапии (ФДТ) в коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов с актиническим кератозом (АК) и базальноклеточным раком (БКР) в анамнезе. В ходе выполнения работы сравнивались группы пациентов, получавших ФДТ и группы использующие помимо процедур ФДТ крем, с содержанием трисмеглюминовой соли хлорина Еб самостоятельно в перерыве между сеансами. Также был апробирован метод оценки инволюционных изменений кожи с помощью программного обеспечения ImageJ, что дает возможность количественно, объективно оценить динамику инволюционных изменений специалисту без затрат на дорогостоящее оборудование, с учетом стандартизации условий фотографирования. По результату проведенной работы можно сделать вывод, что метод фотодинамической терапии является методом выбора у данной когорты пациентов, так как он способствует не только коррекции инволюционных изменений кожи, но также не приводит к увеличению количества рецидивов БКР и АК после их терапии в течении года и двух лет после процедур ФДТ .

Дополнение метода фотодинамической терапии кремом с фотосенсибилизатором на основе трисмеглюминовой соли хлорина Еб в межпроцедурный период для самостоятельного использования является потенцирующим звеном метода, что подтверждают данные по сохранению положительной динамики в отношении инволюционных изменений в двухлетнем

катамнезе, а также снижение вероятности рецидивирования основного заболевания и продления безрецидивного периода, исходя из данных модели ассоциации вероятности развития рецидива и возраста пациента с АК и БКР в анамнезе.

Ключевые слова: *инволюционные изменения кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, ImageJ, УЗИ кожи, актинический кератоз, базальноклеточный рак.*

Abstract

The purpose of the dissertation was to develop an algorithm for the application and evaluation of criteria for the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in the correction of involutional skin changes in patients with actinic keratosis (AK) and basal cell carcinoma (BCC) in the anamnesis. In the course of the work, groups of patients receiving PDT and groups using, in addition to PDT procedures, a cream containing trismegluminic salt of chloride E6 independently in between sessions were compared. A method for evaluating involutional skin changes using ImageJ software has also been tested, which makes it possible for a specialist to quantify and objectively assess the dynamics of involutional changes without spending on expensive equipment, taking into account the standardization of photographing conditions. Based on the results of the work carried out, it can be concluded that the photodynamic therapy method is the method of choice for this cohort of patients, since it contributes not only to the correction of involutional skin changes, but also does not lead to an increase in the number of recurrences of basal cell carcinoma and actinic keratosis after their therapy for a year and two years after PDT procedures.

The addition of the method of photodynamic therapy with a cream with a photosensitizer based on trismegluminic chloride salt E6 in the interprocedural period for self-use is a potentiating link of the method, which is confirmed by data on maintaining positive dynamics with respect to involutional changes in the two-year catamnesis, as well as reducing the likelihood of recurrence of the underlying disease and prolongation of the relapse-free period, based on data from the association model of the likelihood of relapse and the age of the patient with a history of AK and BCR.

Keywords: *involutional skin changes, photodynamic therapy, photosensitizer, ImageJ, skin ultrasound, actinic keratosis, basal cell carcinoma*