

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент
Петунина Валентина Вадимовна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	2
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Стигматизация старения населения.....	14
1.1.1. Тенденция к увеличению доли пожилых людей в социуме.....	14
1.1.2. Механизмы и типы старения.....	15
1.1.3. Немеланоцитарные новообразования (АК, БКК) как заболевания, ассоциированные с возрастом.....	18
1.2. Методы оценки инволюционных изменений кожи.....	20
1.2.1. Анализ изображения в среде ImageJ при оценке и мониторинге коррекции инволюционных изменений кожи.....	22
1.2.2. УЗИ как базовый метод оценки морфологических изменений состояния кожи.....	23
1.3. Методы ФДТ в дерматовенерологии.....	25
1.3.1. Фотодинамическая терапия.....	28
1.3.2. Фотосенсибилизаторы.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика пациентов.....	37
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Гель-фотосенсибилизатор.....	49
2.4. Методы определения уровня тревожности.....	50
2.5. Визуально-аналоговая шкала.....	51
2.6. Методы биомедицинской статистики.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Результаты сравнительной оценки показателей состояния кожи в группах 50–60 и старше 61 года.....	53
3.2. Результаты коррекции инволюционных изменений кожи с включением крема с фотосенсибилизатором в межпроцедурный период и без него.....	57

3.3. Результаты оценки рецидивов АК и БКК кожи у пациенток, прошедших коррекцию инволюционных изменений кожи лица при помощи фотодинамической терапии.....	64
3.4. Результаты оценки тревожности пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе, прошедших коррекцию инволюционных изменений кожа лица при помощи фотодинамической терапии.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Повышение продолжительности жизни в современном мире сопровождается неуклонным ростом числа пожилого населения с сопутствующими возрасту заболеваниями и инвалидностью, что заставляет разрабатывать профилактические мероприятия, способствующие «здоровому старению» [62, 84, 93, 97, 152]. В России развитие синдрома преждевременного старения характерно для 79,2 % населения; такая статистика подтверждает актуальность и остроту исследований, направленных на повышение качества жизни, поиска новых подходов профилактики возраст-ассоциированных заболеваний для нашей страны. Активно внедряются программы по улучшению качества жизни, профилактике старения, но зачастую игнорируются лимитирующие факторы: не учитываются индивидуальные риски патологий, акцентуация на предупреждении конкретных дефицитов человека, а не на развитии собственных ресурсов [24]. Нельзя не отметить в свете современности актуальность темы старения и возникающих проблем с ростом численности пожилого населения, увеличением его роли в социуме. Отмечается, что население Российской Федерации имеет тенденцию к росту старения в сравнении с предшествующими поколениями [11]. 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, например, как витамин В₃. В фокусе последних лет процедура фотодинамической терапии (ФДТ) как метод коррекции возрастных изменений кожи у пациентов старшей возрастной группы становится все более популярной [1, 60, 95].

Особую группу пациентов с инволюционными изменениями кожи составляют лица, прошедшие оперативное, лучевое или комбинированное лечение раковых и предраковых заболеваний кожи, которым не рекомендованы большинство методов коррекции инволюционных изменений покровных тканей,

применяемых в современной дерматологической практике. Выгода от использования света известна с древних времен, но только в последние десятилетия XX века в медицине активно расширяется пул знаний и методов, связанных с применением световых технологий. ФДТ представляет собой сравнительно молодой и безопасный метод лечения многих патологий, таких как воспалительные заболевания кожи, старение и заболевания, связанные с нарушением роста волос [116]. При этом наблюдается недостаток данных об эффектах этого вида лечения, особенно у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом в дерматологии [138]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на очевидное улучшение в рамках оценки признаков старения кожи на фоне лечения ФДТ, в настоящее время нет стандартизированных рекомендаций по ФДТ для коррекции инволюционных изменений кожи. При этом важным преимуществом этого типа коррекции является его неинвазивность и возможность применения для терапии ряда дерматологических заболеваний, включая профилактику и терапию предракового актинического кератоза (АК) [85, 123].

Степень разработанности темы исследования

В исследовании E. Kohl и соавт., 2017 оценивалась эффективность ФДТ с импульсным светом для лечения актинического кератоза дорзальной поверхности рук [128]. В исследование были включены 37 человек, которых рандомизировали в 2 группы: 1) ФДТ и 2) плацебо-IPL. Было показано, что через 10 нед. после лечения полная скорость клиренса АК составляла 54,5% после ФДТ с ФС и 3,0% после только плацебо-IPL ($p < 0,0001$); полные скорости клиренса АК на одно поражение составили 69 и 15% соответственно ($p < 0,001$). Уменьшался размер морщин: при ФДТ с фотосенсибилизатором – на 23,5% ($p = 0,006$), плацебо-IPL – на 17% ($p = 0,010$).

К аналогам нашего исследования можно отнести экспериментальное исследование с разделенным лицом, в котором сравнивались классическая метиламинолевулинат-фотодинамическая терапия (МАЛ-ФДТ) с ФДТ в

комбинации с микронидлингом при актинически поврежденной коже. По его результатам ФДТ с микронидлингом признано безопасным и эффективным методом, который может превосходить по качеству косметического результата обычную МАЛ-ФДТ [53].

Среди российских работ отмечается исследование Н.Н. Потекаева и Э.М. Дзыбовой [30], 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.

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 неоколлагеногенез, утолщением эпидермиса, повышением интенсивности рассеивания от дермы; флуоресцентной диагностики, которая показала «зеленое» свечение, что говорит о пусковом механизме инволюционных изменений и восстановлении кожи [44, 75].

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 с помощью шкал Спилбергера–Ханина и Шкалы госпитальной тревоги и депрессии (англ. HADS) и влияние на них процедур фотодинамической терапии.

4. Разработать методику количественной оценки эффективности коррекции инволюционных изменений кожи лица с использованием фотодинамической терапии на основе общедоступной среды анализа медицинского изображения ImageJ.

Научная новизна

Впервые в дерматовенерологии и 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 комплексную оценку эффективности проводимых процедур коррекции, не

только включая измерение «грубых» дефектов кожи (дермальные заломы), но и объективизировать оценку такого критерия, как цвет лица. Это в одинаковой мере эффективно как для оценки цвета кожи на фотографическом изображении, так и для объективизации оценки однородности зон на изображениях ультразвукового исследования (УЗИ) кожи лица.

Предложена схема фотодинамической терапии, включающая комбинацию с кремом, содержащим фотосенсибилизатор 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 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 субъективное восприятие пациентом, и количественной оценкой изменений признаков старения кожи после проведенной коррекции инволюционных изменений с использованием метода ФДТ. Обоснована целесообразность терапии у 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 получению лучших результатов восстановления показателей кожи лица у женщин с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе и увеличению срока сохранения положительных изменений, полученных в ходе коррекции.

Разработаны 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 пациентов с актиническим кератозом и базальноклеточным раком в анамнезе. «Способ омоложения кожи у больных с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе» № 2722281 (заявл. № 2018144630 от 17.12.2018. опубл. 28.05.2020).

Методология и методы исследования

В работе была использована общенаучная методология, основанная на принципах доказательной медицины и применении специфических, формальных логических и общенаучных методов. 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.

В рамках диссертационного исследования проведено открытое проспективное когортное исследование в динамике терапии в параллельных группах старше 50 лет с распределением по возрасту и в зависимости от типа терапии.

Набор пациентов осуществлялся на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический

Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы исследования включали в себя: клинический метод (сбор анамнестических данных пациентов, дерматологический осмотр), из инструментальных методов производилось ультразвуковое исследование кожных покровов в динамике и через год, дерматоскопический осмотр кожи – до, после ФДТ, через год и 2 года; анализ изображений кожных покровов с помощью программы ImageJ – до, после ФДТ, через год; анкетирование с использованием шкал измерения тревожности Спилбергера-Ханина, госпитальной шкалы тревоги HADS, визуально-аналоговых шкал самооценки результата ФДТ - производились до, после ФДТ и через год.

Фотодинамическая терапия проводилась с аппарата «Латус-Т» (маска), 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 качестве ФС использовали Хлодерм (производитель ООО «Ареал», Россия; декларация соответствия ЕАЭС № RU Д-RU. АЮ18.В.08190).

В работе представлены результаты коррекции инволюционных изменений кожи у пациенток двух групп: до 60 лет и старше 60 лет. В одной группе пациентки получали только процедуру ФДТ кратностью 1 раз в неделю, в другой группе помимо процедур ФДТ использовали крем с фотосенсибилизатором в межпроцедурный период самостоятельно. В исследовании отмечено влияние ФДТ на изменения показателей тревожности и выраженности личных страхов. Описаны результаты двухлетнего катарнестического наблюдения за пациентками после ФДТ.

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 работ

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 № 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 ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертационный материал изложен на 110 страницах машинописного текста. Список литературы включает в себя 153 источников, из них 100 зарубежных и 53 российских авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 26 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Стигматизация старения населения

1.1.1. Тенденция к увеличению доли пожилых людей в социуме

Одной из основных тенденций современного общества является общемировое увеличение среднего возраста населения, что происходит благодаря достижениям здравоохранения в XX веке.

Активное долголетие в настоящее время пропагандируется также и российскими исследователями, однако именно зарубежным ученым принадлежит первенство в научно обоснованном прогнозировании увеличения продолжительности жизни. Ожидается, что в ближайшее время продолжительность жизни увеличится в 35 развитых странах с вероятностью не менее 65 % для женщин и 85 % для мужчин. Более чем в половине случаев прогнозируемое увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении у женщин будет связано с увеличением продолжительности жизни в возрасте старше 65 лет. Таким образом, исследователи указывают на постоянное увеличение продолжительности жизни, а также на необходимость тщательного планирования здравоохранения и социальных услуг [84, 96, 151].

Увеличение среднего возраста мужчин и женщин инициировало формирование основ так называемого «успешного старения», основоположниками которого считаются Р.В. Baltes и М.М. Baltes, предложившие модель выборочной оптимизации с компенсацией [4, 133]. В нее укладывалось содействие не только сохранению здоровья и достижению внешней привлекательности, но и нивелированию признаков старения. Е. Kahana и В. Kahana сделали акцент на социально-психологических ресурсах человека, профилактике и механизмах, улучшающих качество жизни пожилых людей [108, 143]. Далее в развитии теории успешного старения продвинулись С.А. Derp и D.V. Jeste, показавшие, что даже при наличии инвалидности возможно сохранение физического и когнитивного функционирования и удовлетворенности жизнью в целом [61, 98, 102, 122].

Одной из востребованных процедур в области эстетической медицины у женщин любого возраста была и остается эстетическая коррекция внешних возрастных признаков [111]. Существует множество методов, как хирургических, так и нехирургических, позволяющих уменьшить стигматизацию при старении и обеспечить пациентов желаемой внешностью [136]. Стратификация кожных заболеваний и отдельных состояний кожного покрова позволяет реализовывать целевые и эффективные методы лечения. Наблюдаемые во всем мире демографические тенденции повышают актуальность поиска клинических решений для многочисленных инволюционных изменений кожи, вызванных внешними и внутренними факторами с учетом сопутствующей патологии. На фоне глубокого изучения темы старения кожи подчеркивается, что поддержание функциональной активности в этом сложном многоклеточном органе является ключевым для сохранения качества жизни [145].

1.1.2. Механизмы и типы старения

Достижения в изучении возрастных изменений кожи привели к разработке классификаций типов старения. Одна из них, в частности, была предложена в 2014 г. Ж.Ю. Юсовой и представлена ниже [50]:

1. *Старение по морщинистому типу* чаще наблюдается у людей с сухой, обезвоженной кожей, при этом до 40 лет выявляются признаки старения с распространением морщин по всему лицу. Цвет кожи лица при этом типе с серым оттенком, а доминирующими признаками инволюции являются дермальные заломы. Характерны: выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, морщинистость верхнего и нижнего века, «гофре» в области верхней губы и области подбородка. Наблюдаются атрофические изменения, признаки дисциркуляции в дерме. При УЗИ выявляется совокупность линейных структур в эпидермисе, много участков с высокой степенью разволокненности, истончением и уменьшением акустической плотности дермы.

2. *Старение по деформационному типу* чаще наблюдается у лиц с жирной и склонной к жирности кожей, характерно снижение упругости, тургора и

формирование «усталого лица». Внешними признаками этого типа старения являются пастозность, выраженная носогубная складка, со временем опущение углов рта. Выявляются также купероз и розацеа, сглаживание овала лица, формирование «брылей», двойной подбородок, складки на шее. Дермальные заломы для этого типа старения менее характерны и не являются ведущим признаком. Нарушение микроциркуляции наблюдается за счет снижения венозного кровотока и формирования отека в тканях. Ультразвуковая картина характеризуется неоднородной гипоэхогенной структурой, плотным эпидермисом, включением межклеточной жидкости.

3. *Старение по смешанному типу* представляет собой сочетанное старение по двум описанным выше типам. Особенностью можно считать сочетание как морщин, так и пастозности, однако у лиц со смешанным типом старения кожи выявляются гиперкератоз, пигментация, характерны истончение кожи и комплексные нарушения микроциркуляции: нарушен как приток крови в дерме, так и венозный отток. На отдельных участках выявляются ультразвуковые признаки первого и второго типов старения кожи: в области подбородка и щек до косметической коррекции визуализируется неоднородная гипоэхогенная структура с плотным эпидермисом и участками сниженной плотности волокон, в периорбитальной области – с субэпидермальной гипоэхогенной полосой, истончением и снижением плотности дермы [50].

Классификация в сочетании с пониманием механизма старения кожи помогает составить план коррекции для улучшения внешнего вида людей старшего и пожилого возраста. Большинство исследований посвящено влиянию солнечного излучения как одного из основных индукторов старения, однако у пожилых людей следует учитывать множество дополнительных экзогенных факторов, выходящих за рамки условий окружающей среды. Факторы образа жизни, такие как диета, сон, курение, в настоящее время тщательно анализируются, эндогенные факторы: менопауза, диабет, сердечно-легочные заболевания могут ускорить естественное старение кожи, что может повлиять на эффективность коррекции инволюционных

изменений. В настоящее время все актуальнее становится поиск новых комплексных подходов в управлении старением кожи [4, 56].

Теории старения кожи включают действия активных форм кислорода (АФК), мутации митохондриальной ДНК и укорочения теломер, а также гормональные изменения [145]. Скорость инволюции кожи или ткани в целом определяется переменным преобладанием дегенерации ткани над ее регенерацией. Разделяют механизмы внутреннего и внешнего (фото-) старения. Как упомянуто выше, УФ-излучению отводят большую роль при экзогенном старении. УФ-излучение прямо фотохимически воздействует на ДНК, РНК, белки и витамин D. Вместе с тем показано, что процессы старения кожи инициируются и часто распространяются не только под влиянием УФ, но и в результате окислительных процессов, несмотря на признанные адаптивные реакции на окислительный стресс [109].

Недавно были получены новые научные данные, подтверждающие давно обсуждаемое предположение о том, что загрязнение воздуха также является одной из причин преждевременного старения кожи. Этот вывод основан на эпидемиологических и механистических данных. В частности, воздействие соответствующих твердых частиц и диоксида азота (NO₂) связано с повышенным риском развития пигментных пятен на лице. Кроме того, генетические исследования указывают на модификацию пенетрации гена под влиянием окружающей среды, поскольку женщины, несущие определенные генетические варианты пути передачи сигналов арилуглеводородного рецептора, имеют более высокий риск развития пигментных пятен в ответ на воздействие мелкодисперсных твердых частиц определенного размера. Механистические исследования доказывают причинно-следственную связь, поскольку местное воздействие на кожу человека *ex vivo* или *in vivo* нетоксичных концентраций стандартизированной дизельной выхлопной смеси усиливает пигментацию кожи, вызывая синтез меланина *de novo* посредством реакции окислительного стресса. Поэтому использование косметических средств против загрязнения, содержащих антиоксиданты, а также антагонисты арилуглеводородного рецептора, эффективно для предотвращения или уменьшения риска развития пигментации кожи. В

реальной ситуации воздействие на кожу человека оказывают оба фактора окружающей среды одновременно: солнечное излучение и механистическое раздражение. В соответствующих эпидемиологических исследованиях показано, что твердые частицы, присутствующие в тропосфере, и солнечное ультрафиолетовое излучение взаимодействуют друг с другом. Это позволяет говорить об экологическом факторе старения кожи [134].

1.1.3. Немеланоцитарные новообразования (АК, БКК) как заболевания, ассоциированные с возрастом

Естественные возрастные нарушения передачи сигнала в системе иммунитета и ухудшение экологической обстановки могут рассматриваться как факторы риска накопления предраковых и онкологических заболеваний в популяции. Население развитых стран стареет, соответственно, накапливаются патологии, имеющие возрастную детерминацию. В аспекте повышения среднего возраста населения нельзя не сделать акцент на росте числа пациентов с онкологическими заболеваниями. Возрастные изменения в работе иммунной системы, в частности, могут быть связаны с более частым развитием рака у пожилых людей. Во время старения нарушается как врожденный, так и адаптивный иммунитет – состояние, при котором воспалительный статус способствует иммуносупрессии и росту опухоли [70]. Вместе с тем нельзя не отметить улучшение прогнозов и выживаемости у лиц с онкологической патологией, в том числе и по причине роста диагностических возможностей. Появляются таргетные препараты для лечения рака, увеличивающие число пациентов, прошедших 5- и 10-летний рубеж [29, 140].

НМРК хорошо поддается терапии с применением ФДТ. Главными преимуществами ФДТ при терапии НМРК являются ее неинвазивность и достижение оптимальных косметических результатов. Многочисленные клинические исследования показали эффективность ФДТ для лечения предраковых и злокачественных НМРК. Однако появляются резистентные или рецидивирующие опухоли, которые иногда становятся более агрессивными. В свете новых данных

повышение эффективности ФДТ путем сочетания с другими терапевтическими методами стало интересной областью исследований. В зависимости от характеристик и типа опухоли ФДТ может применяться в сочетании с иммуномодулирующими (имиквимодом) и химиотерапевтическими (5-фторурацилом, метотрексатом или ингибиторами ангиогенеза (ингибиторами ЦОГ-2 или МАРК), хирургическими методами или даже в сочетании с лучевой терапией. Эти новые стратегии открывают путь к улучшению профилактики и лечения рака кожи [65, 74].

В доступной литературе акцентируется внимание на лечении злокачественных и предраковых новообразований кожи с помощью ФДТ. Из 1800 ссылок о применении комбинации ФДТ с лекарственной терапией для лечения АК, первоначально идентифицированных авторами крупного метаанализа, были включены 10 рандомизированных клинических исследований с общим размером выборки $n = 277$. В 4 исследованиях изучалась эффективность использования комбинации ФДТ с кремом имиквимод, в 3 – с кремом 5-фторурацил и по одному с гелем ингибитора ангиогенеза (ингибитором ЦОГ-2), гелем тазаротен и мазью кальципотриол соответственно. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, показали более высокий уровень полного (отношение рисков (ОР) 1,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–2,33; $p = 0,007$) и частичного клиренса (ОР 1,19; 95% ДИ 0,84–1,67; $p = 0,33$). Аналогично клиренс, специфичный для поражения, был выше для ФДТ с хирургическим лечением по сравнению с монотерапией (ОР 1,48; 95% ДИ 1,04–2,11; $p = 0,03$). Анализ подгруппы был выполнен для ФДТ в сочетании с имиквимодом и позволил выявить повышенный показатель полного клиренса участника по сравнению с монотерапией (ОР 1,57, 95% ДИ 1,09–2,25, $p = 0,02$). О ФДТ-индуцированной боли и регистрации местных кожных реакций после лечения не сообщалось. Комбинация ФДТ с другим местным терапевтическим вмешательством действительно улучшает показатели клиренса АК по сравнению с любой монотерапией. Это исследование

подчеркивает, что последовательное применение двух методов лечения представляет собой эффективный подход у пациентов с множественным АК [83].

Среди отечественных работ можно выделить исследование с участием 532 больных базальноклеточным раком кожи в возрасте от 28 до 93 лет, в котором оценивалась терапевтическая эффективность ФДТ с применением фотосенсибилизаторов на основе хлорина Е6, а именно фотодитазина, фотолонна, фоторана. Облучение производилось на аппарате «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200–500 мВт/см², к опухолям подводилась световая энергия в дозе 100–300–600 Дж/см². Сроки наблюдения от 6 мес. до 5 лет. Анализ результатов показал минимальное количество рецидивов при использовании всех ФС хлоринового ряда в отношении как впервые установленного базальноклеточного рака кожи, так и в отношении рецидивных случаев [32].

В свете вышесказанного возможно предположить, что пациенты с НМРК пополняют когорту пациентов, успешно завершивших курс противоопухолевой терапии и нуждающихся в комплексе реабилитационных мер, в том числе и в коррекции инволюционных изменений кожи.

1.2. Методы оценки инволюционных изменений кожи

Следует отметить, что на сегодняшний день существует достаточное количество как инвазивных, так и неинвазивных методов оценки состояния кожных покровов и при локализации на лице немаловажно использование неинвазивных способов с целью сохранения целостности и эстетического вида.

Среди методов оценки физиологических параметров кожи можно выделить следующие: себометрия (метод определения количества и скорости себопродукции на поверхности кожных покровов и волос), корнеометрия (оценка гидратации кожи), измерение трансэпидермальной потери воды, рН-метрия, эластометрия (оценка эластичности кожи), колориметрия (объективная оценка цвета кожи) и мексаметрия (определение количества меланина и степени эритемы кожи), профилография – оценка рельефа кожи и изучение микрорельефа [40].

Морфологическую картину кожи можно оценить с помощью ультразвукового сканирования кожи, оптической когерентной томографии (ОКТ), лазерной сканирующей микроскопии, конфокальной микроскопии, дерматоскопии и множества других методов, определяющих структурные единицы [3]. Взгляды различных авторов и школ на классификацию могут отличаться.

Эффективность любого типа медицинского воздействия оценивается прежде всего по клиническим признакам улучшения состояния пациента. Показаниями для ФДТ являются как терапия НМРК, так и коррекция инволюционных изменений. Масштабные возможности диагностических процедур, наличие доказанных биомаркеров и их обнаружение с помощью гистологических, иммунобиологических подходов расширяют арсенал врача в вопросе мониторинга эффективности [77, 111].

Например, пациентам с актиническим хейлитом, подтвержденным гистопатологическим методом, были проведены два сеанса ФДТ с двухнедельным интервалом между ними. Их обследовали сразу после сеансов, через 4, 6 и 12 нед. от начала терапии (вторая, контрольная, точка качества лечения, когда был произведен забор материала для повторной биопсии) [91].

В дерматологической и косметологической практике оценки эффективности исследователь зачастую прибегает к синтезу качественного и количественного методов оценки [35]. Задача облегчается, если терапии подвергаются одиночные легко измеряемые участки поражения, например очаги акне. Клиническую эффективность определяют в таком случае путем оценки количества поражений элементов высыпаний на исходной точке наблюдения (до лечения) и через 2, 4 и 6 нед. после терапии. Обычно указывают точное число изучаемых объектов (в случае акне – элементы сыпи). Побочные эффекты оцениваются визуальным и качественным методом (были/ не были выявлены) [71].

Использование анализа изображения включается в мониторинг эффективности ФДТ при лечении онкологических патологий. Опубликовано экспериментальное исследование сосудисто-таргетированной ФДТ с использованием в качестве ФС хлорина Е6. В этом исследовании описан новый

подход к ангиографической визуализации, известный как оптическая когерентная ангиография в М-режиме, который позволял чувствительно обнаруживать вызванные ФДТ микрососудистые изменения в модели опухоли уха мыши линии СТ26. Гистологический анализ показал, что основными механизмами сосудистого ФДТ были тромбоз кровеносных сосудов и кровоизлияние, что согласуется с ангиографической визуализацией с помощью М-ОКА. Связь между выявленным методом М-ОКА ранним микрососудистым повреждением после ФДТ (в течение 24 ч) и регрессией/повторным ростом опухоли была подтверждена гистологически. В этом исследовании на онкологической модели мыши показаны преимущества М-ОКА, такие как прямое получение изображений, быстрая обработка, надежная оптоэлектроника и высококонтрастная трехмерная визуализация микроциркуляторного русла без меток, что также может быть привлекательным при мониторинге эффективности лечения у людей [127].

1.2.1. Анализ изображения в среде ImageJ при оценке и мониторинге коррекции инволюционных изменений кожи

Анализ медицинского изображения позволяет производить морфометрическую оценку патологического участка любой конфигурации, изучать пиксели оцифрованного изображения, производить неинвазивное картирование оптических, физиологических и ультразвуковых снимков при терапии раковых заболеваний кожи человека для хирургического руководства и планирования терапии [52, 114, 132], однако следует отметить, что в доступной литературе не встретилось упоминания об атрибутах здоровой кожи, которые могут быть критериями эффективности, когда речь идет о коррекции инволюционных изменений и терапия не связана с исправлениями конкретных измеряемых зон поражения.

В связи с этим представляется необходимым изучение оцифрованных изображений кожи с целью разработки и унификации количественного подхода к оценке эффективности любых видов эстетической терапии, включая ФДТ.

Лучшим инструментом для решения такой задачи является программная среда ImageJ, признанная в мире *de facto* стандартом в анализе цифрового изображения, включая рентгенологические, сонографические данные [66, 80]. ImageJ – компьютерная программа, написанная на языке Java, основной функцией которой является анализ и обработка изображений. Последние предоставляются в виде снимков разного формата с разным разрешением. Поскольку в косметологии и дерматологии врач часто оценивает результат субъективно по изображению до и после, особую актуальность представляет доступный способ объективной оценки исхода. В связи с этим актуальным становится применение программы ImageJ, так как она позволяет расширить возможности именно количественной, объективной оценки медико-биологических визуальных данных, а также автоматизировать процесс их анализа, особенно при массовых исследованиях с целью экономии времени и труда эксперта, а также повысить точность и объективность исследования. Огромным преимуществом ImageJ перед прочими средствами анализа изображения является ее бесплатное и общедоступное (как достояние общества) применение. Это выгодно отличает подход к оценке инволюционных изменений и их коррекции с помощью ImageJ, поскольку не требует наличия специализированной дорогостоящей установки или аппарата. Кроме того, данная программа распространяется без лицензионных ограничений во благо науки [48].

1.2.2. УЗИ как базовый метод оценки морфологических изменений состояния кожи

Накоплен большой опыт применения анализа изображения при помощи ImageJ в широком спектре решения задач анализа медицинского изображения, от анализа мышечной архитектоники при генетических заболеваниях до предиктивных моделей функционирования желтого тела. И это не случайно, поскольку в диагностике названных состояний УЗИ играет роль базового исследования [82, 135].

С каждым годом все чаще встречаются исследования, использующие УЗИ кожных покровов в эстетической медицине. Исторически метод используется уже

более 30 лет, когда УЗИ ограничивалось визуализацией только крупных структур на уровне гиподермы с лимитированием визуализации структур эпидермиса и дермы [25, 58].

Возможности ультразвукового исследования позволяют визуализировать не только слои кожи (эпидермис, дерму, гиподерму), а также более детально рассчитывать толщину каждого из слоев, определять калибр сосудов и кровотоков, что регистрируется как гипо-, гипер- или анэхогенность структур [25].

Данный метод становится более популярным благодаря визуализации в большей степени осложнений контурной пластики, участков фиброзирования, косметологических нитей, по данным анализа отечественной и зарубежной литературы, который включал 351 источник. Чаще в эстетической медицине использовались датчики 12, 14 МГц на поверхности сканирования, непосредственно в последние годы наблюдается использование высокочастотных датчиков. Анализ включает в себя диагностику сосудистых и несосудистых осложнений контурной пластики лица, оценку инволюционных изменений кожи, постановку косметологических нитей, контроль терапии псориаза, онихомикоза, а также единичные исследования по визуализации рубцов без раскрытия в полном объеме возможности применения УЗИ для контроля их лечения на разных этапах [7].

Высокочастотный ультразвук нагляден для измерения толщины кожи и рубцов, поскольку он обеспечивает визуализацию с высоким разрешением поверхностных структур, функций и патологий, позволяющих проводить более точные различия, например между эпидермисом и дермой [34, 153]. Новая форма ультразвука, ультравысокочастотный ультразвук, позволяет проводить измерения в диапазоне от 30 до 100 МГц и в настоящее время применяется для использования в дерматологической практике с многообещающими результатами [148].

1.3. Методы ФДТ в дерматовенерологии

Большинство исследователей склонны считать социализацию пожилого населения одним из ключевых направлений развития антивозрастной медицины. В

этом аспекте неинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи, и, в частности, ФДТ, по праву являются одним из наиболее перспективных направлений.

В Таблице 1 представлены основные аппаратные методы коррекции инволюционных изменений, которые часто используются в эстетической медицине.

Таблица 1 – Основные аппаратные методы коррекции инволюционных изменений кожи лица

Название метода	Принцип метода и хромофоры	Показания к применению
СО ₂ -лазер (λ) 10,6 мкм	СО ₂ -лазер – лазер, работающий на газовых смесях. Излучение СО ₂ -лазер поглощается молекулами воды тканей и клеток, что приводит к процессу vaporization (испарения) и, как следствие, к выбросам тканевых структур с образованием зоны повреждения (аблационный кратер). Минусом СО ₂ -лазера является выделение тепловой энергии в ткани вокруг участка аблации. Если мощность повышается, то увеличивается скорость удаления ткани и при этом снижается глубина термического воздействия. Длина волны (λ) 10,6 мкм соответствует длинноволновому излучению и позволяет проникать на значительную глубину, в отличие от других лазеров [12].	Выделяют 2 режима: 1) фракционный: а) омоложение; б) коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи; 2) непрерывный: а) удаление новообразований кожи; б) хирургия

Продолжение Таблицы 1

Er:YAG лазер (λ) 2,94 мкм	Er:YAG относится к лазерам, работающим на твердых телах, и рабочей средой их является эрбий и иттрий-алюминиевый гранат. Характеризуется высоким поглощением молекулами воды. Длина волны 2940 нм. Имеет меньшую зону и глубину проникновения, в отличие от CO ₂ -лазера, что соответствует более быстрому заживлению обрабатываемой поверхности [14].	Более поверхностное воздействие, в отличие от CO ₂ -лазера. 1. омоложение (лазерный пилинг); 2. коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи
Er:glass лазер (λ) 1,54 мкм	Er:glass лазер на эрбиевом стекле. Хромофорами являются водосодержащие компоненты дермы, что позволяет тепловому эффекту воздействовать прямо без повреждения эпидермиса, активизируя неоколлагеногенез и репаративные процессы. Длина волны 1540 (1550 нм), затрагивает инфракрасный диапазон излучения. Неаблативный фракционный фототермолиз [35].	1. Коррекция инволюционных изменений кожи; 2. Коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи; 3. Стоматология; 4. Офтальмология
Интенсивный импульсный свет (IPL)	Интенсивный импульсный свет в основе имеет источник электромагнитного излучения с длинами волн широкого диапазона – полихроматичность света (от 420 нм до среднего инфракрасного спектра) и подается в виде вспышек (импульсов), а не постоянного света. Как правило, IPL-технология предполагает использование фильтров для работы с определенными хромофорами. Основными хромофорами выступают меланин и оксигемоглобин. Синий и зеленый свет воздействуют на поверхностные слои, оранжевый и	Красный спектр: 1) эпиляция темных волос Зеленый спектр: 1) сосудистые мальформации; 2) коррекция гиперпигментаций

	желтый – на средние слои кожи, а инфракрасные – на глубокие.	
--	--	--

Продолжение Таблицы 1

	Зеленый свет достигает уровня сосочкового слоя дермы и воздействует на сосуды, залегающие в данной области [116].	
Воздействие радиоволн высокой частоты	Морфологические изменения при воздействии радиоволнами высокой частоты происходят в глубоких слоях дермы и прилежащей жировой клетчатке. При этом ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса дермы вызывает расширение глубоких слоев дермы с накоплением коллагена 1-го и 3-го типов и сохранением соотношения между ними в пользу коллагена 1-го типа. Ключевым антивозрастным фактором радиоволнового воздействия можно считать активацию неоангиогенеза в дерме, что происходит постепенно, достигая своего максимума к 12-му месяцу после однократного воздействия [33].	Существует RF-микронидлинг и RF-лифтинг в коррекции инволюционных изменений кожи

Изучение возможности применения ФДТ на сегодняшний день в дерматологии и косметологии идет в разных направлениях. Так, по данным некоторых публикаций, метод открывает новые возможности для терапии микробных инфекций, которая осложняется резистентностью микроорганизмов. Накопленный клинический опыт применения ФДТ в дерматологии для терапии пиодермий в основном связан с использованием 5-аминолевулиновой кислоты, а также модификаций фенотиазина в стоматологии. Ожидается, что в ближайшие годы будет внедрено применение ФДТ для лечения сложных инфекций с использованием современных противомикробных фотосенсибилизаторов,

таргетированных в отношении микробных клеток [125]. Также есть опыт лечения папилломатозов при помощи сочетания хирургического метода и ФДТ, который признается эффективным и безопасным: при частоте рецидивов 25 % уровень удовлетворенности лечением у пациентов составил 95 % через 3 мес. и 100 % через 6 мес. после проведенного лечения [115, 147].

Перспективы дальнейшего внедрения ФДТ в дерматологию и онкологию прочно связаны с терапией злокачественных и доброкачественных новообразований кожи [15, 37, 113]. При этом метод зарекомендовал себя как эффективный не только в отношении терапии онкологических и дерматологических заболеваний, но и эстетической коррекции возрастных изменений, улучшения репаративных возможностей, а также в качестве инструмента, активизирующего метаболические процессы кожи. Не будет преувеличением сказать, что будущее ФДТ заключается в мультимодальном лечении, использовании в дерматологии и эстетической медицине [81].

1.3.1. Фотодинамическая терапия

Особое место среди неинвазивных методов коррекции возрастных изменений занимает ФДТ, представляющая собой трехкомпонентный метод лечения: одним из компонентов является фотосенсибилизатор, другим – световая волна, длина которой соответствует пику поглощения ФС, третьим – кислород в тканях. Фотосенсибилизатор, введенный в организм, избирательно накапливается в патологических тканях вследствие атипичного сосудистого русла, особого функционирования и рецепторного поля. Под воздействием определенной длины волны ФС переходит из основного в возбужденное состояние с запуском фотохимических реакций по одному из двух путей. В процессе возбуждения ФС находится в нестабильном состоянии с выбросом тепла и излучением кванта света (процесс флуоресценции) [41].

Первый путь характеризуется следующей этапностью: фотосенсибилизатор при взаимодействии с опухолевой тканью образует промежуточные радикалы, которые взаимодействуют с кислородом, присутствующим в тканях, и запускают

окислительно-восстановительный процесс с формированием высокореактивных форм кислорода, разрушающих мембраны клеток, и нарушением их функции.

Второй путь сопровождается непосредственным взаимодействием сперва с кислородом и переходом его в высокореактивную форму синглетного кислорода. После этого происходит реакция разрушения клеток по типу некроза или апоптоза [8]. Таким образом, реакции отличаются первичным взаимодействием фотосенсибилизатора с кислородом и/или опухолевой тканью. Следует упомянуть, что помимо фотодинамического эффекта присутствует процесс фотобиомодуляции в тканях. Так называемая фотобиомодуляционная терапия – влияние света на биологические ткани с использованием неионизирующих световых установок. Особый интерес представляют низкоинтенсивные лазеры красного света, лазеры ближнего инфракрасного света, которые способствуют дифференцировке клеток, заживлению, оказывают противовоспалительный и анальгезирующий эффект [43].

Механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения до сих пор до конца не изучены. По современным представлениям, в клетках живых организмов имеются акцепторы определенных длин волн электромагнитного излучения, или фотоакцепторы. Ссылаясь на исторические поиски в 1970-х, 1980-х и начале 1990-х годов Кару и ее коллеги одними из первых проводили большую часть экспериментальной работы для выявления механизмов воздействия света и ими было установлено, что активация цитохром С-оксидазы повышает выработку митохондриальной АТФ, что, в свою очередь, повышает метаболическую активность клетки [99].

В ходе процедур эстетической коррекции инволюционных изменений кожи было отмечено влияние света на настроение пациентов, а именно наблюдалось его улучшение. При проведении ряда исследований транскраниальной фотобиомодуляции (воздействие света на головной мозг) было описано, что процесс транскрипции генов может приводить к уменьшению апоптоза нейронов и эксайтотоксичности, снижению воспалительного процесса и отека вследствие усиленного лимфооттока. Параллельно протекающие антиоксидантные процессы, ангиогенез, активация нервных клеток-предшественников и усиление процессов

синаптогенеза – процессы, сопровождающие восстановление головного мозга после травмы [55, 103].

Также метод эффективно зарекомендовал себя при терапии ряда тяжелых депрессивных расстройств. При исследовании на людях и животных транскраниальной фотобиомодуляции ближним инфракрасным светом может стать как метод простого, нового антидепрессанта [59].

При коррекции эстетических недостатков ФДТ может способствовать уменьшению шероховатости, пигментации кожи, сокращению мелких морщин и улучшению цвета лица, а также уменьшению количества инволюционно измененного коллагена. Омолаживающее воздействие различных методов ФДТ с различными режимами и фотосенсибилизаторами документально подтверждается в публикациях. В частности, показано, что ФДТ с топическим ФС устраняет некоторые признаки старения кожи: уменьшается выраженность мелких морщин, очагов гиперпигментации, шероховатости. Иммуногистохимически показано, что ФДТ способствует улучшению регуляции выработки коллагена, усиливает эпидермальную пролиферацию. Косвенно, под влиянием выработки цитокинов, стимулируется неоколлагеногенез [30, 57].

Даже после двух сеансов ФДТ метиламинолевулином (МАЛ) на область лица красным светом (37 Дж/см^2) выявлялось значительное увеличение количества волокон коллагена и уменьшение признаков солнечного эластоза. Иммуногистохимическое исследование подтвердило увеличение экспрессии генов проколлагена I и матричной металлопротеиназы 9 [72].

Эффективность МАЛ в качестве фотосенсибилизатора в сочетании с терапевтическим воздействием красного света была оценена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании коррекции фотостарения кожи лица. Участникам исследования проводились две процедуры с разделением лица (split-face) с интервалом в 2–3 нед. У участников половина лица корректировалась с применением фотосенсибилизатора, на второй половине изолированно изучался эффект красного света (плацебо). Первичным результатом была оценка общего фотоповреждения через 1 мес. после второго сеанса.

Вторичными реперными точками была оценка мелких морщин, очагов пигментации, шероховатости, желтизны, эритемы и телеангиэктазий через 1 мес. после второго сеанса в соответствии с показателями степени тяжести, оцененными как неудача, улучшение или успех. Использование МАЛ показало значительно более высокую эффективность коррекции фотостарения кожи лица по сравнению с плацебо. Эта терапия была признана эффективной для всех других специфических вторичных исходов, кроме телеангиэктазий [54, 123]. В отношении частоты повторяемости процедур с МАЛ консенсус экспертов обычно рекомендовал 2–3 процедуры с интервалом в 3–6 мес. Их следует проводить до достижения клинически и эстетически видимых результатов эффективности терапии. Выбор интервала между двумя сеансами ФДТ зависит прежде всего от изначальных клинических показателей и индивидуальных репаративных возможностей пациента, выявляемых после первого сеанса ФДТ. В случае необходимости по эстетическим показаниям тем не менее следует соблюдать интервал в 4 нед. между отдельными сеансами или даже более длительный при наличии дополнительной предварительной терапии (в любых ее вариантах).

Предварительная подготовка может повысить эффективность ФДТ как для лечебных, так и для эстетических целей. С одной стороны, методы, выбираемые для предварительного воздействия перед ФДТ, могут синергически поддерживать лечебный эффект (например, аутоstimуляция биосинтеза коллагена) или, с другой стороны, улучшать проникновение фотосенсибилизатора (например, обработка микроиглами, использование фракционных лазеров, химического/механического пилинга). Однако они не являются абсолютно необходимыми. Возможно сочетание с другими эстетическими процедурами, такими как использование ботулинического токсина или филлеров. По аналогии с применением лазерной эстетической терапии группа экспертов рекомендует интервал времени не менее 2 нед. – ботулотоксин следует использовать за 2 нед. до ФДТ, а филлеры – в первые 2 нед. после ФДТ. Протоколы предварительной подготовки значительно различаются в зависимости от локализации, типа кожи и типа ее старения, а также

степени внешнего (особенно вызванного ультрафиолетом) повреждения кожи [126].

1.3.2. Фотосенсибилизаторы

Развитие метода ФДТ напрямую связано с появлением новых фотосенсибилизаторов ФС – гетерогенной группы веществ, обладающих способностью индуцировать образование свободных радикалов или синглетного кислорода либо запускать реакцию флуоресценции. При этом диагностика с ФС на основе флуоресценции может быть как самостоятельной процедурой, так и частью ФДТ [26].

Безопасные, эффективные, готовые к употреблению препараты, быстрое выведение которых из организма позволит свести к минимуму необходимость защиты пациентов от солнечного света после курса лечения – таковы ориентиры поиска новых ФС. Идеальный ФС должен избирательно поглощаться и удерживаться в значительных пропорциях пораженной тканью (опухолевой или инфицированной), нежели окружающая или отдаленная здоровая ткань [9].

Следует выделить, что в эстетической медицине чаще применяют фотосенсибилизаторы топического нанесения, в отличие от классического внутривенного использования онкологами.

К первому поколению фотосенсибилизаторов принято относить вещества на основе порфириновых производных. Данные фотосенсибилизаторы на основе гематопорфирина (hematoporphyrin derivative), такие как фотофрин-2, фотогем, обладают невысокой глубиной проникновения, что ограничивает терапию крупных опухолевых образований [21], а также длительной генерализованной светочувствительностью [10]. 5-аминолевулиновая кислота активизируется при длине волны с 630 нм и быстрее всего выводится из тканей в сравнении с другими ФС первого поколения [45].

В настоящее время МАЛ (метиламинолевулинат) и 5-АЛА (5-аминолевулиновая кислота) являются наиболее изученными фотосенсибилизаторами, хорошо зарекомендовавшими себя при коррекции

возрастных изменений кожи. Они значительно повышают эффективность ФДТ, как классической с использованием аппаратных источников света, так и ФДТ с дневным светом, так называемой daylight терапии [54, 123].

Ко второму поколению следует относить фотосенсибилизаторы именно хлоринового ряда – хлорины (дигидропорфирины). Среди отечественных можно выделить препараты Фотодитазин, Радахлорин и белорусский Фотолон, синтетические хлорины – 5,10,15,20-тетракис(м-гидроксифенил)хлорин (темопорфин, m-ТНРС, фоскан) и производные бензопорфирина (бензопорфирин монокислота, кольцо А) [21].

Перспективными для применения в дерматологии и косметологии в качестве фотосенсибилизатора считаются хлорины, имеющие гетероциклическое ароматическое кольцо, обеспечивающее большую ароматичность, нежели порфирины. Хлорины и хлориноподобные ФС имеют полосу максимума поглощения в более длинноволновой области, чем порфирины ($\lambda_{\max} = 650\text{--}670$ нм для хлоринов и $\lambda_{\max} = 730\text{--}800$ нм для бактериохлоринов) и также высокоэффективны при образовании синглетного молекулярного кислорода. Фотосенсибилизаторы второго поколения характеризуются более высокой химической чистотой, более высоким выходом образования синглетного кислорода и лучшим проникновением в глубоко расположенные ткани благодаря их максимальному поглощению в диапазоне длин волн 650–800 нм [27]. Кроме того, они демонстрируют меньшее количество побочных эффектов, что является следствием более высокой селективности в отношении раковых тканей и более быстрого выведения фотосенсибилизатора из организма [23]. Основным недостатком ФС второго поколения является их плохая растворимость в воде [18], хотя эти последние химические характеристики в отношении растворимости разнятся между авторами [32].

В России для применения в ФДТ было предложено несколько хлоринов. К их производным относится фотосенсибилизатор Фотолон, он содержит комплекс тринатриевых солей хлорина Е6 и его производных. Фотолон избирательно накапливается в опухолях, дает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к

повреждению опухолевой ткани. Разработан фотосенсибилизатор Фотодитазин на основе производных хлорофилла А, который представляет собой N-диметилглюкаминую соль хлорина Е6. Фотодитазин обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра $\lambda_{\max} = 662$ нм, где биоткани обладают большой пропускной способностью, эффективен при генерации синглетного кислорода [13, 31, 49].

Фотосенсибилизаторы «третьего поколения» представляет собой сложные конъюгаты ФС второго поколения с различными системами таргетной доставки препарата, например с антителами опухолевых маркеров [68, 89] или с магнитными наночастицами [130]. Это препараты, наличие радиоактивного радикала в составе которых позволяет связываться только с определенными белковыми носителями (моноклональные антитела, системы рецепторов и др.). Исследования ФС третьего поколения продемонстрировали минимальную аккумуляцию в здоровых тканях с высокой специфичностью по отношению к патологически измененным тканям [107].

В опубликованном систематическом обзоре [138] зарегистрированных природных ФС и их предполагаемого лекарственного применения выявлено более 100 природных соединений, проявляющих свойства ФС, исключая порфирины. Обзор доступной литературы показал, что многие являются фитоалексинами, низкомолекулярными веществами, вырабатываемыми растением в ответ на воздействие фитопатогена [46]. Таким образом, с ростом доступности технологий для идентификации фотоактивных натуральных продуктов следует ожидать открытия большого числа новых природных ФС в ближайшем будущем [55, 138].

Технологическая сложность в использовании ряда новых ФС – это их нестабильность в водных растворах. В связи с этим интересны нанотехнологические разработки, которые предлагают примеры наноразмерных платформ доставки лекарств, приемлемые для ФДТ. К ним относятся липосомы, липоплексы, наноэмульсии, мицеллы, полимерные наночастицы (разлагаемые и неразлагаемые) и наночастицы диоксида кремния. В некоторых случаях (фуллерены) сама наночастица обладает свойствами ФС. Нацеливающие лиганды,

такие как антитела и пептиды, могут быть использованы для повышения специфичности фотосенсибилизации, что позволит в целом с помощью нанотехнологий потенцировать ФДТ и расширить арсенал врача в борьбе с онкогенезом, устойчивыми инфекциями и особенно в свете роста популяции пожилых людей с инволюционными изменениями кожи [69].

В современных исследованиях рассматриваются химически гетерогенные вещества с потенциалом нового эффективного фотосенсибилизатора. Это могут быть красители: метиленовый синий в концентрации 0,005 % задекларирован в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании как ФС в схеме ФДТ (облучение низкоинтенсивным лазером с $\lambda = 660$ нм, 9 Дж на точку и лучевым облучением 318 Дж/см), причем в двух формах, топической и новой, пероральной. Предполагается, что разрабатываемая методика лечения перикоронита даст высокую эффективность в сочетании с низким риском микробной резистентности [90].

С точки зрения доступности обеспечения ФС натурального происхождения представляют особый интерес ввиду экономической привлекательности их выделения из натурального сырья, а также путем их частичного синтеза из природных исходных веществ. Они могут быть выделены экономически доступными технологиями и методами, причем в больших количествах, из растений или водорослей [67]. Дополнительным фактором, направляющим эволюцию ФС во многих областях биомедицинских исследований, является безопасность натуральных соединений. По сравнению с ними синтетические химиотерапевтические препараты обладают значительными побочными эффектами, подчас лимитирующими применение ФДТ [124].

Следовательно, в поиске и разработке отдается предпочтение ФС природного происхождения, а также потенцированию их фотосенсибилизирующих эффектов [5]. Практическое использование врачом этой группы веществ лежит в таких областях, как терапия опухолей кожи, лечение кожных заболеваний, в том числе вызванных лекарственно-устойчивыми возбудителями, а также с целью коррекции возрастных изменений кожи. Последнее направление открывает наиболее широкие

горизонты развития ФС и ФДТ, в свете роста населения в возрасте 45 лет и старше сохраняющего потребности в социализации, трудоспособность и активную жизненную позицию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

В исследование было включено 90 пациенток 50 лет и старше с немеланоцитарными новообразованиями (АК, БКК) в анамнезе, которым производили коррекцию инволюционных изменений кожи методом 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 1.

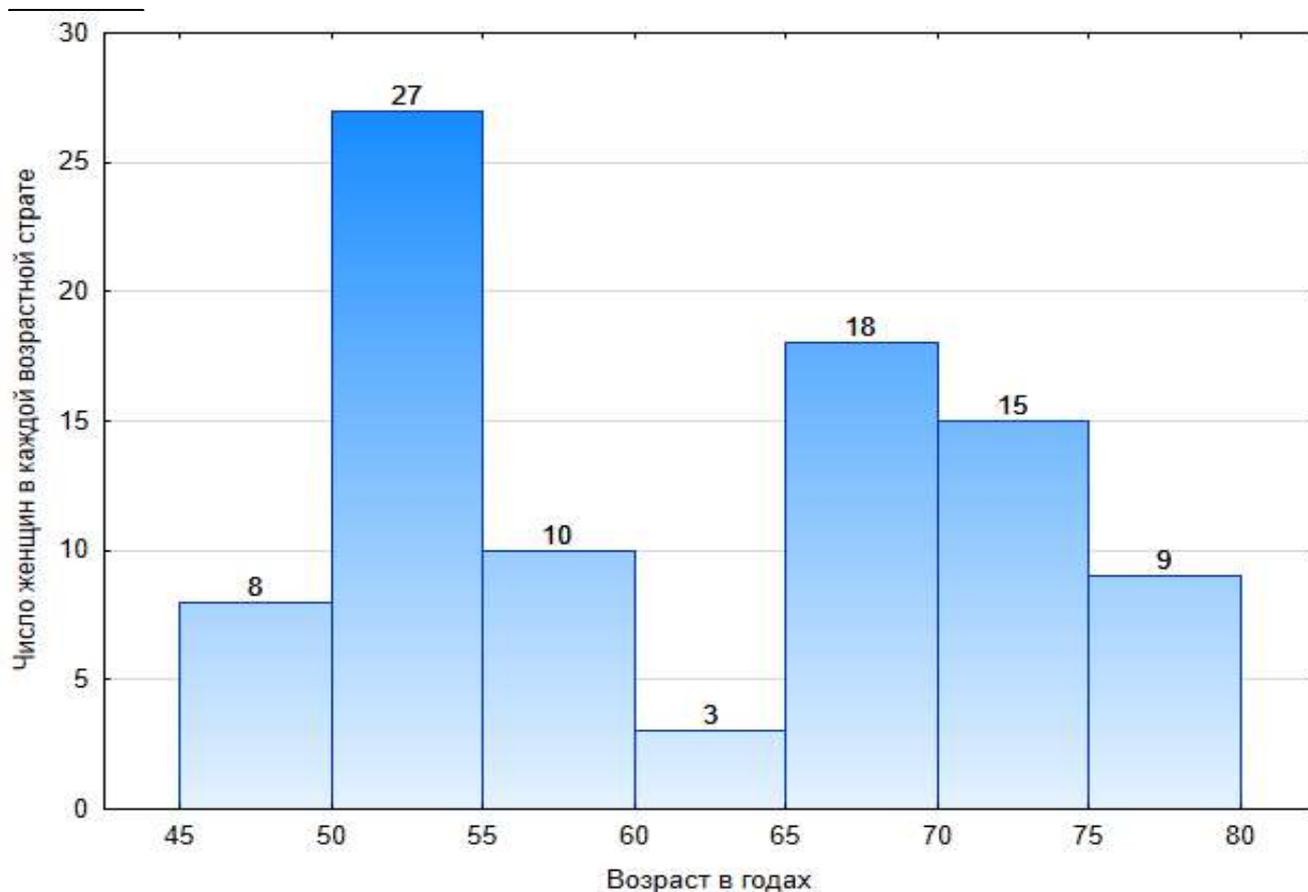


Рисунок 1 – Распределение пациенток по возрасту

У всех участниц исследования были собраны паспортные данные, включая возраст, а также анамнестические данные, в рамках скринингового визита был произведен осмотр врачом-дерматологом. При соответствии пациенток критериям включения и отсутствии у них критериев невключения женщины на добровольных началах включались в исследование.

Критерии включения:

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

Критерии невключения:

1. Возраст обследуемых моложе 45 лет.
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, прием фотосенсибилизирующих препаратов.
8. Меланома в анамнезе, множественные пигментные невусы.
9. Отдаленные и регионарные метастазы опухолей.
10. Добровольный отказ испытуемых от участия в исследованиях.

В качестве материалов исследования являлись следующие документы:

1. индивидуальные карты пациентов;
2. опросники шкал тревожности Спилбергера–Ханина и госпитальной шкалы тревоги;
3. опросник пациента при осуществлении процедур фотодинамической терапии.

Пациенты на момент включения в исследование не имели признаков рецидива либо новых очагов АК и БКК.

После набора пациентов процедуры фотодинамической терапии производились в период с февраля 2019 года по март 2021 г. Динамическое наблюдение за группой проводилось в течение 2 лет.

Для достижения поставленных задач был выбран дизайн открытого проспективного когортного исследования в динамике терапии в параллельных группах. Схема исследования представлена на Рисунке 2. Разделение на группы в исследовании обосновывали величиной медианы возраста, которая составила 60 лет. Такой подход используется в исследованиях по данным литературы [101]. Вторым важным критерием разделения явился гормональный фон женщин, включенных в исследование. Пациентки в возрасте старше 60 лет на момент терапии ФДТ находились в менопаузе и не получали гормональную заместительную терапию, а следовательно, не имели эстрогеновой протекции хроностарения [2, 47].

По окончании процедуры скрининга были сформированы группы по возрасту: 50–60 и 61 год и старше. Первая группа (группа 1) – 45 человек, вторая (группа 2) – 45 человек. В этих группах проводили изучение инволюционных изменений кожи лица. Контрольная группа – лица 19–25 лет (15 человек), не проходившие процедуру ФДТ.

Пациентки были распределены в группы по типу терапии следующим образом:

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

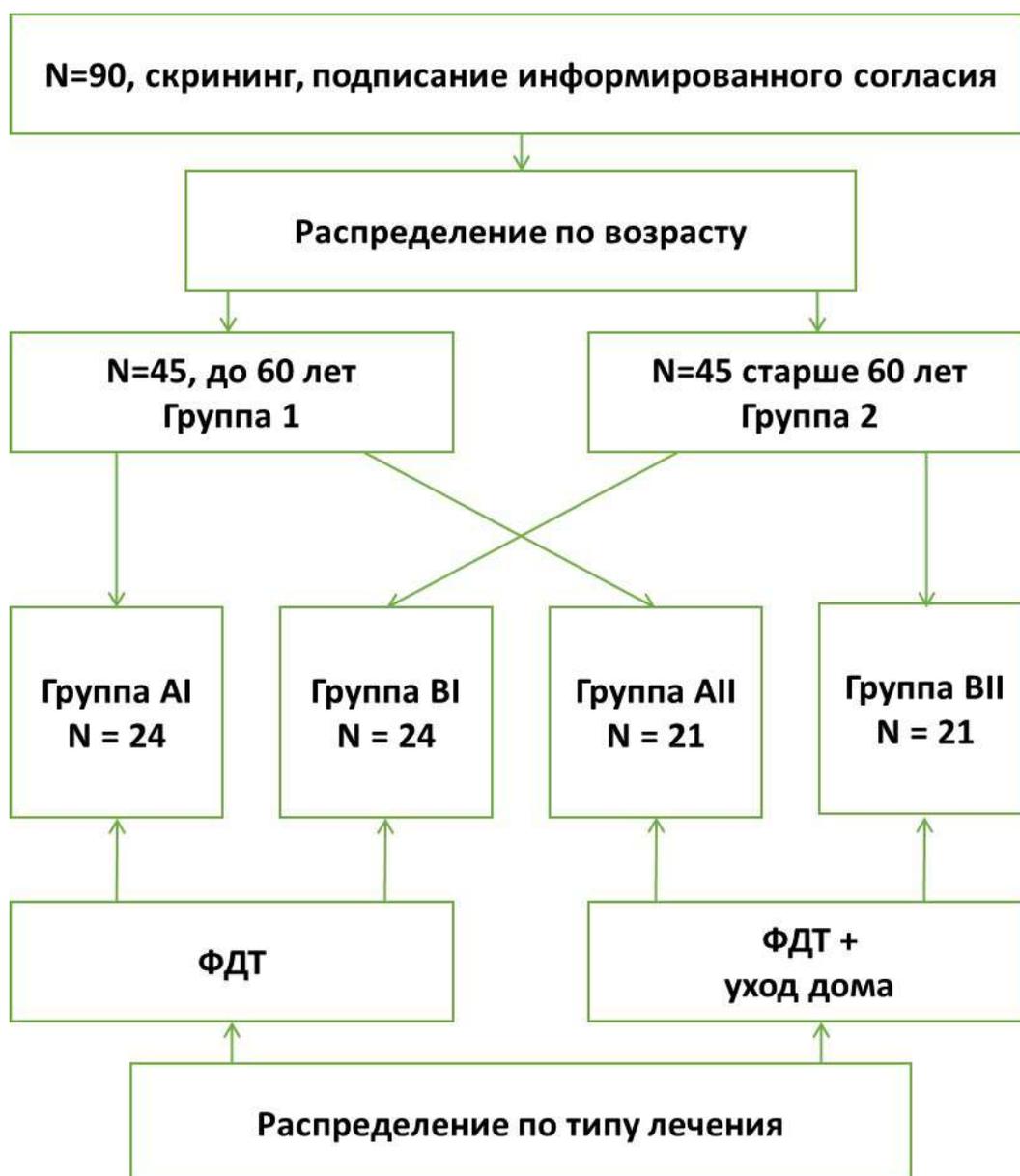


Рисунок 2 – Схема проведения исследования

На первом приеме проводился сбор анамнеза. Кроме того, он в обязательном порядке включал вопросы о наличии немеланоцитарных новообразований кожи в анамнезе (актинического кератоза, базальноклеточного рака), начале заболевания, методах удаления и рецидивирования. Полученные данные представлены в Таблицах 2-4. По всем изученным показателям Таблиц 2-4, за исключением возраста, который был достоверно выше в группах 2 и 4, уровень значимости различий при сравнении групп между собой превышал 0,05 ($p > 0,05$), что говорит о принадлежности пациенток к одной когорте.

Таблица 2 – Общая медико-социальная характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, n (%)

Показатели	Группа AI, n = 24	Группа BI, n = 24	Группа AII, n = 21	Группа BII, 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)
Фототипы кожи				
1-й	9 (37)	5 (21)	2 (10)	2 (10)
1–2-й	5 (21)	6 (25)	11 (52)	10 (47)
2-й	10 (42)	13 (54)	8 (38)	9 (43)
Ногтевые пластины изменены	9 (38)	9 (38)	7 (33)	8 (38)
Жалобы, связанные с патологией волос	22 (92)	18 (75)	19 (90)	20 (95)
Классификация по Глогау				
2	6 (25)	6 (25)	3 (14)	4 (19)
3	11 (46)	11 (46)	10 (48)	10 (48)
4	7 (29)	7 (29)	8 (38)	7 (33)
Классификация по Пановой				
2	6 (25)	5 (21)	3 (14)	4 (19)
3	11 (46)	12 (50)	10 (48)	10 (48)

4	7 (29)	7 (29)	8 (38)	7 (33)
---	--------	--------	--------	--------

Таблица 3 – Визуальные и физические (инволюционные) показатели кожных покровов, n (%)

Показатели	Группа AI, n = 24	Группа BI, n = 24	Группа AII, n = 21	Группа BII, n = 21
Цвет кожных покровов области лица (более 1 признака на пациентку)				
Бледность	16 (67)	15 (63)	18 (86)	21 (100)
Серый оттенок	18 (75)	13 (54)	9 (43)	8 (38)
Розовый оттенок	13 (54)	14 (58)	15 (71)	12 (57)
Желтый оттенок	19 (79)	18 (75)	12 (57)	14 (67)
Тургор				
Слабо снижен	7 (29)	6 (25)	5 (24)	5 (24)
Умеренно снижен	7 (29)	7 (29)	8 (38)	6 (29)
Значительно снижен	10 (42)	11 (46)	8 (38)	10 (48)
Пастозность				
Нет	13 (54)	10 (41)	12 (57)	8 (38)
Слабо выражена	3 (13)	2 (8)	3 (14)	3 (14)
Умеренно выражена	4 (17)	5 (21)	4 (19)	5 (24)
Значительно выражена	4 (17)	7 (29)	2 (10)	5 (24)
Наличие купероза	11 (46)	12 (50)	10 (48)	11 (52)
Гипо-/гиперпигментация	13 (54)	15 (63)	14 (67)	14 (67)

Таблица 4 – Изменения овала, архитектоники лица, n (%)

Показатели	Группа AI, n = 24	Группа BI, n = 24	Группа AII, n = 21	Группа BII, n = 21
Наличие «гусиных лапок» периорбитальной области, морщины верхнего/нижнего века				
Слабо выражены	6 (25)	2 (8)	5 (24)	2 (10)
Умеренно выражены	6 (25)	8 (33)	8 (38)	9 (43)
Значительно выражены	12 (50)	14 (58)	8 (52)	10 (48)

Продолжение Таблицы 4

Наличие «гофре» или «кисетных морщин» периоральной области, морщины подбородка				
Нет	0	0	0	0
Слабо выражены	4 (17)	2 (8)	2 (10)	1 (10)
Умеренно выражены	8 (33)	7 (29)	10 (48)	9 (43)
Значительно выражены	12 (50)	15 (63)	9 (43)	11 (52)
Выраженность носогубных складок				
Нет	2 (8)	2 (8)	2 (10)	2 (14)
Слабо выражены	6 (25)	4 (17)	5 (24)	3 (14)
Умеренно выражены	8 (33)	6 (25)	4 (19)	5 (24)
Значительно выражены	8 (33)	12 (50)	10 (48)	11 (52)
Опущение уголков рта				
Нет	2 (8)	1 (4)	1 (5)	1 (5)
Слабо выражены	7 (29)	4 (17)	8 (38)	6 (29)
Умеренно выражены	9 (38)	11 (46)	5 (24)	6 (29)
Значительно выражены	6 (25)	8 (33)	7 (33)	8 (38)
Наличие «брылей»				
Нет	3 (13)	2 (8)	3 (14)	2 (10)
Слабо выражено	10 (42)	7 (29)	8 (38)	6 (29)
Умеренно выражено	8 (33)	9 (38)	7 (33)	8 (38)
Значительно выражено	3 (13)	6 (25)	3 (14)	5 (24)
Выраженность процеруса				
Слабо выражен	6 (25)	5 (21)	8 (38)	6 (29)
Умеренно выражен	12 (50)	10 (42)	6 (29)	10 (48)
Значительно выражен	6 (25)	9 (38)	7 (33)	5 (24)
Наличие морщин области лба				
Слабо выражено	7 (29)	6 (25)	6 (29)	5 (24)
Умеренно выражено	8 (33)	8 (33)	5 (24)	6 (29)

Значительно выражено	9 (38)	10 (42)	10 (48)	10 (52)
Гиперкератоз, наличие милиумов	10 (42)	11 (46)	7 (33)	8 (38)

После 8 сеансов курс ФДТ считали завершенным. Повторный контрольный осмотр проводили через 12 месяцев для оценки инволюционных изменений кожи и рецидивов немеланоцитарного новообразования и еще через 12 месяцев оценивали только рецидивирование.

2.2. Методы исследования

Фотодокументирование

Пациентам проводились следующие исследования.

После подписания информированного согласия и заполнения индивидуальной карты пациента осуществлялось фотографирование пациента (6 снимков анфас, 2 снимка в профиль, 2 снимка 45°) на камеру смартфона iPhone 7 Original (Apple Inc., США) с учетом типовых параметров в стандартных клинических условиях (единый фон, освещение, ракурс, дистанция до объекта и положение пациента).

Кратность проведения съемки – первый визит, после 8-й процедуры, а также контрольные снимки через 12 мес. от начала коррекции.

Дерматоскопия

Дерматоскопический осмотр проводился с целью исключения наличия немеланоцитарных новообразований (в частности, актинического кератоза, базалиомы). Перед процедурой осматривались здоровые участки, участки с подозрением на данные новообразования, а также рубцы после удаления новообразований с подозрением на возможное рецидивирование. Кратность осмотра: первый визит, после курса 8 процедур, а также через 12 и 24 мес.

Осмотр осуществлялся на дерматоскопе DermLite DL4 (DermLite. California, USA) с магнитным крепежом под смартфон. Оптическая линза данного

дерматоскопа диаметром 30 мм с 10-кратным увеличением, также есть режимы с поляризацией и без поляризации, позволяющие более четко видеть структуры кровеносных сосудов, цветовые градации (усиление или уменьшение цвета от белого к черному). Светодиоды оранжевого света (PigmentBoostPlus) позволяют лучше визуализировать пигментацию и сосуды. Устройства представлены на Рисунке 3.

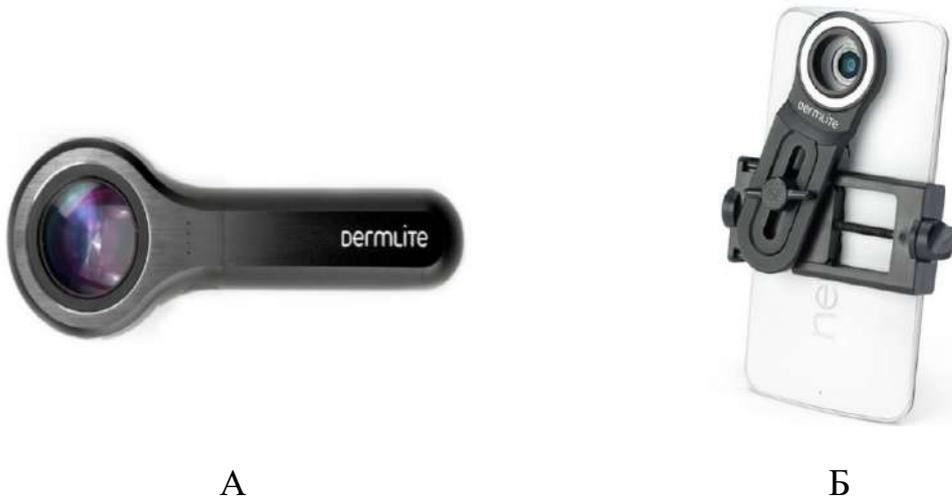


Рисунок 3 – Дерматоскоп DermLite DL4 (А). Универсальный адаптер для соединения DermLite со смартфонами (Б)

Ультразвуковое исследование кожи

Ультразвуковое исследование кожных покровов использовалось для визуализации эпидермиса, дермы и определения изменения плотности коллагеновых волокон. Для регистрации данных использовался аппарат – DUB Skinscanner 22–75 (ТРМ, 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. Устройство представлено на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Ультразвуковой аппарат для кожи
DUB SkinScanner (TPM, Германия)

Анализ изображений в среде ImageJ

Для объективизации исследования изображений кожи до и после ФДТ использовали программу анализа изображений ImageJ (Рисунки 5, 6), разработанную и поддерживаемую Исследовательским отделом Национального института психического здоровья, Бетесда, Мэриленд, США (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1997–2018).

Анализ проводился для серии изображений последовательно в несколько этапов. Последовательность обработки и анализа включала следующие основные шаги: сначала на изображении выделяли область интереса (Рисунок 5), 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.

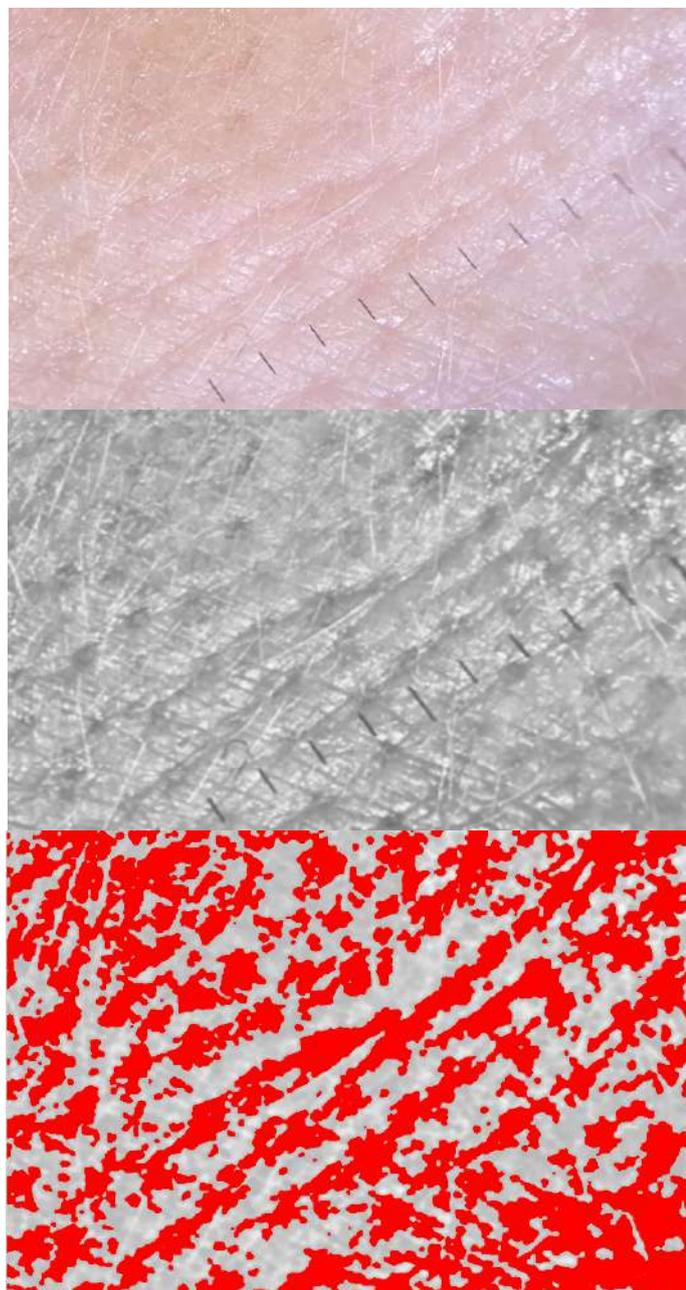


Рисунок 5 – Вид последовательных этапов обработки изображения в программе ImageJ

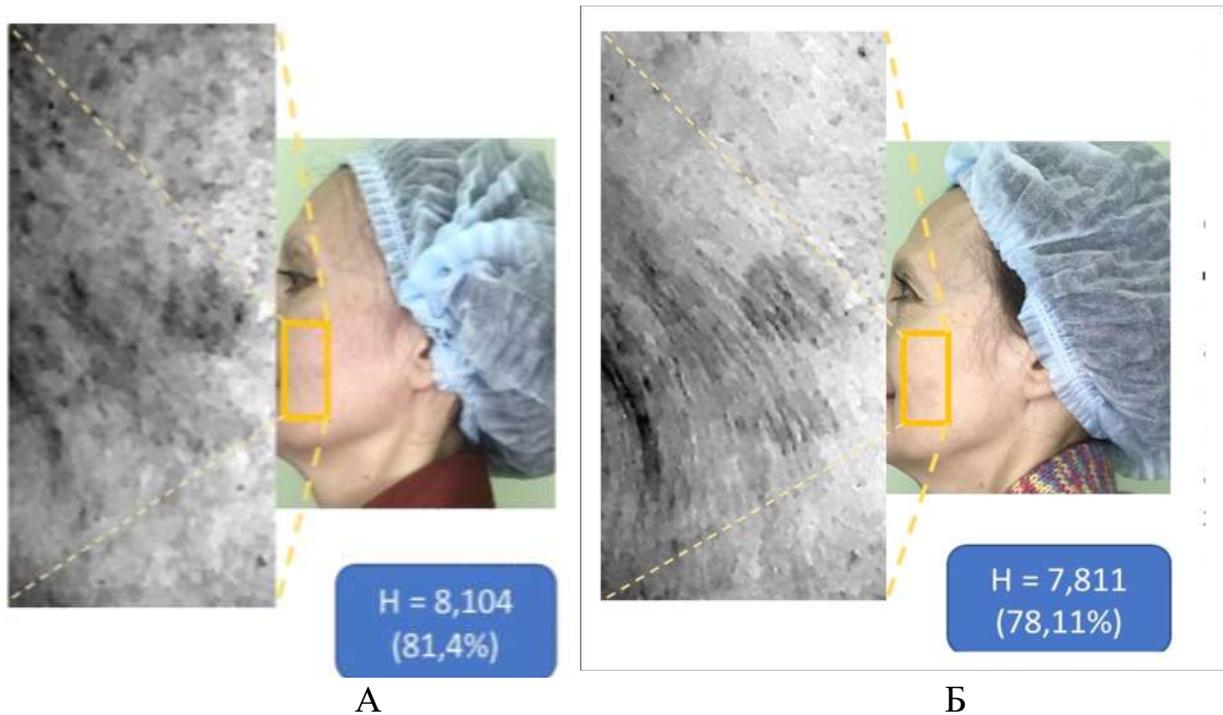


Рисунок 6 – Оценка однородности цвета лица в среде ImageJ: А - до процедур коррекции Б - после процедур коррекции

Методы коррекции инволюционных изменений

Аппарат «Латус-Т» (Маска) (ООО «Аткус», Россия) 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. Устройство представлено на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Аппарат «Латус-Т» (Маска) (ООО «Аткус», Россия)

2.3. Гель-фотосенсибилизатор

Для ФДТ использовали гель-фотосенсибилизатор, активным веществом которого является трисмеглюминовая соль хлорина Е6, которую получают путем экстракции хлорофилла А из морской микроводоросли спирулины и его последующего химического превращения по оригинальной технологии. Торговое название: гель Хлодерм (Chloderm), содержащий в качестве действующей субстанции 0,2% Chlorophyllin – CI 75810. Фирма-производитель – ООО «Ареал» (Россия) (декларация соответствия ЕАЭС № RU Д-RU. АЮ18.В.08190).

Группа производных хлорина относится к фотосенсибилизаторам второго поколения. Перспективными для применения в дерматологии и косметологии в качестве фотосенсибилизатора считаются хлорины, имеющие гетероциклическое ароматическое кольцо, обеспечивающее большую ароматичность, нежели порфирины. В исследовании под руководством Y. Namiki и соавт., 2004 [86] получали липосомы из триметилового эфира хлорина Е6, дилауроил-фосфатидилхолина (DLPC), диолеоилфосфатидилэтаноламина (DOPE) и дистеароилфосфоэтаноламина-N-[полиэтиленгликоль2000] (PEG2000-DSPE). Данные липосомы характеризовались малым размером – менее 100 нм [146], что повышало стабильность и коррелировало с эффективностью [117]. Методом

спектрофотометрии было показано, что липосомы, содержавшие триметиловый эфир хлорина Е6, отличались более высокой интенсивностью поглощения в красной области спектра ($\lambda = 672$ нм), а длина волны, при которой наблюдался максимум поглощения липосом с эфиром хлорина Е6, была больше, чем у хлорина Е6-На (для липосом – 668,8 нм, для хлорина Е6-На – 655 нм) [129]. Это объяснялось присутствием липида и эфира триметила хлорина Е6 в составе липосом [22]. Y. Namiki и соавт., 2004, доказали, что фототоксический эффект липосом, содержавших сложный эфир хлорина Е6, был в 53 раза выше, чем у хлорина Е6-На [86].

В данной работе используется фотосенсибилизатор Хлодерм, который имеет готовую форму геля для топического нанесения. Наносится на предварительно очищенную область кожных покровов с выдержкой до 30 мин под пленкой, после чего смывается водой, с последующим воздействием светового излучения лампой «Латус-Т» (Маска) длиной волны в 660 нм [42].

Для межпроцедурного использования в качестве так называемой daylight-терапии использовался крем Хлодерм с одноименным действующим веществом трисмеллюминовой соли хлорина Е6 и особым составом, включающим комплекс фосфолипидов, триглицеридов, гидрогенизированные растительные протеины, масла – комплекс потенцирующий действие основного вещества [36].

2.4. Методы определения уровня тревожности

Уровень тревожности оценивали по данным опросников Спилбергера–Ханина и шкале HADS. В случае опросника Спилбергера-Ханина ответы категоризировали согласно рекомендации: до 30 баллов – низкий уровень тревожности, 31–44 балла – умеренный уровень тревожности, 45 баллов и более – высокий уровень. 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 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 валидированны.

2.5. 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.

2.6. 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 не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками была оценена с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Разница значений считалась значимой при

$p < 0,05$. Для выявления предиктивных характеристик был использован метод простой бинарной построения логит-регрессионной модели [20, 101].

В основу расчета объема выборки легли данные исследования E. Kohl и соавт., 2017, проводивших лечение инволюционных изменений кожи у пациентов с актиническим кератозом, в котором описан критерий эффективности «уменьшение дермальных заломов» [128]. 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 = размер выборки,

$p1$ = первая частота (в данном случае 0,23);

$p2$ = вторая частота (в данном случае 0,48);

$p1 - p2$ = клинически значимые различия (в данном случае 0,25).

Коэффициент A зависит от уровня значимости (см. таблица 4, в нашем исследовании он составил 0,95) – в данном случае 1,96. Коэффициент B зависит от мощности исследования (в нашем исследовании она равна 0,80) – в данном случае 0,84 (Таблица 5).

Таблица 5 – Значения коэффициентов A и B

Уровень значимости	A
5 %	1,96
1 %	2,58
Мощность	B
80 %	0,84
90 %	1,28
95 %	1,64

Подставляя значения в формулу, получаем [38, 64]:

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

Таким образом, сформированная нами выборка из 90 пациентов может считаться репрезентативной для решения задач, поставленных в работе [16].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты сравнительной оценки показателей состояния кожи в группах 50–60 и старше 61 года

Изучение кожи в группах женщин, прошедших скрининг и включенных в исследование коррекции инволюционных изменений показало, что возрастные отличия по признакам старения выявлены в УЗ-маркерах инволюционных изменений. Пациентки основной группы статистически значимо отличались от группы сравнения молодого возраста по величинам толщины эпидермиса и дермы, по наличию субэпидермальной полосы пониженной эхогенности у пациенток моложе 60 и старше 60 лет различий не выявлено, тогда как с группой контроля молодого возраста различия оказались статистически значимы (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика УЗИ (датчик 22 МГц) кожи лица в зависимости возраста пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе, Me (Q25%–Q75%)

Критерии	До 60 лет (1), n = 45	Старше 60 лет (2), n = 45	Группа сравнения (3), n = 15	Уровень значимости различий		
				1–2	1–3	2–3
Толщина эпидермиса, мкм	117,3 (109,2–119,5)	79 (65–98)	129 (120,2–134,3)	0,019	<0,001	<0,001
Толщина дермы, мкм	1003,2 (956,4–1008,1)	982,1 (969,3–990,8)	1147,5 (1138,8–1159,6)	0,024	<0,001	<0,001
Субэпидермальная полоса пониженной эхогенности (SLEB, n/%)	42 (93)	45 (100)	0	0,08	<0,001	<0,001

Показатели анализа изображений дермальных заломов в группах пациенток, включенных в исследование, отразили, что в области носогубной складки и зоны «гусиных лапок» не было статистически значимых различий между пациентками

группы 50–60 лет и группы старше 61 года, тогда как от возрастного контроля обе группы отличались по всем изученным локациям дермальных заломов. Область лба у женщин в возрасте старше 60 лет имела более выраженные дермальные заломы, что показал анализ изображения: уровень значимости различий $p = 0,015$ сопровождал разницу медианных значений в 30% (0,44 мм у пациенток до 60 лет против 0,62 мм у пациенток 61 года и старше).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика анализа изображений кожи лица при помощи программы ImageJ в зависимости возраста пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе, Me (Q25%–Q75%)

Показатели	До 60 лет (1), n = 45	Старше 60 лет (2), n = 45	Группа сравнения (3), n = 15	Уровень значимости различий		
				1–2	1–3	2–3
Глубина изображения морщин в области лба, мм	0,44 (0,38– 0,47)	0,62 (0,51– 0,64)	0,07 (0,02–0,11)	0,015	<0,001	<0,001
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок», мм	0,23 (0,21– 0,28)	0,25 (0,22– 0,31)	0,09 (0,07–0,12)	0,59	<0,001	<0,001
Глубина изображения морщин в области носогубной складки, мм	0,72 (0,62– 0,74)	0,73 (0,66– 0,80)	0,11 (0,08–0,14)	0,55	<0,001	<0,001
Степень однородности цвета лица, %	65,31 (62,57– 69,31)	52,63 (39,59– 55,53)	93,05 (89,2–95,5)	0,026	<0,001	<0,001

Показано, что степень однородности цвета лица имеет статистически значимые различия, даже при сравнении показателей пациенток с НМРК в

анамнезе между собой в зависимости от возраста. Значимыми оказались различия в обеих группах пожилых пациенток по сравнению с группой контроля: в 1,4 раза по сравнению с группой женщин до 60 лет, в 1,8 раза – по сравнению с показателями группы женщин от 61 лет.

Проведенная врачом оценка состояния кожи лица женщин показала, что при достоверном отличии от группы контроля молодого возраста клинические маркеры инволюционных изменений у пациенток 50–60 лет и 61 года и старше статистически значимо не различаются, за исключением категории «Гравитационные морщины» (Таблица 8). Их выраженность в медианном значении ВАШ оказались выше у пациенток старшей возрастной группы, нежели аналогичный показатель пациенток до 60 лет 8,2 балла против 7,5 балла ($p=0,044$).

Таблица 8 – Клинические маркеры: оценка врачом (ВАШ, баллы, Me (Q25%–Q75%))

Критерии	До 60 лет (1), n = 45	Старше 60 лет (2), n = 45	Группа сравнения (3), n = 15	Уровень значимости различий		
				1–2	1–3	2–3
Четкий овал лица	3,2 (2,9–4,1)	2,7 (2,7–3,0)	9,2 (9,0–9,6)	0,06	<0,001	<0,001
Гравитационные морщины	7,5 (6,0–8,0)	8,2 (7,3–9,4)	3,2 (2,8–3,6)	0,044	<0,001	<0,001
Мимические морщины	8,0 (7,2–9,0)	8,5 (7,8–9,6)	4,4 (2,2–4,8)	0,17	<0,001	<0,001

Были рассчитаны коэффициенты корреляции показателей данных УЗ-сканирования кожи и данных анализа изображений дермальных заломов (Таблицы 9–11). Рассчитанные коэффициенты корреляции Спирмана были около 0,2 в группе молодых женщин, что говорит о низкой связи показателей.

С возрастом значение коэффициентов увеличивалось и становилось статистически значимым, что говорит о наличии положительной корреляции между изучаемыми величинами, и корреляция эта с возрастом увеличивается [70].

Таблица 9 – Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ кожи лица и анализа изображений кожи лица, R Спирмана (p), группа 19–25 лет

	Толщина эпидермиса	Толщина дермы
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	$R = 0,18$ ($p = 0,08$)	$R = 0,15$ ($p = 0,05$)

Таблица 10 – Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ кожи лица и анализа изображений кожи лица, R Спирмена (p), группа до 60 лет

	Толщина эпидермиса	Толщина дермы
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	$R = 0,61$ ($p = 0,006$)	$R = 0,52$ ($p = 0,014$)

Таблица 11 – Коэффициенты корреляции между показателями УЗИ кожи лица и анализа изображений кожи лица, R Спирмена (p), группа старше 60 лет

	Толщина эпидермиса	Толщина дермы
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	$R = 0,84$ ($p = 0,003$)	$R = 0,77$ ($p = 0,001$)

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.

3.2. Результаты коррекции инволюционных изменений кожи с включением крема с фотосенсибилизатором в межпроцедурный период и без него

Дополнение курса ФДТ из 8 сеансов топическим средством в межпроцедурном периоде, содержащим ФС, приводило к повышению эффективности коррекции инволюционных изменений кожи лица как в группе пациенток 50–60 лет, так и в группе женщин в возрасте старше 61 года. После терапии состояние кожи достоверно улучшалось, судя по показателям УЗИ толщины эпидермиса и дермы. Сравнительный анализ показал, что толщина дермы оказалась выше при дополнении курса ФДТ кремом с ФС, применяемым в межпроцедурном периоде, – она возрастала на 6% на фоне ФДТ без крема и на 12%, если курс дополнялся применением крема с ФС у женщин до 60 лет. Разница с исходным показателем сохранялась и через 12 мес. после исследования и оставалась статистически значимой. В группе женщин старше 61 года показатель увеличения медианного значения толщины дермы составил 10% с применением средства с ФС и 5% на фоне ФДТ в качестве монотерапии, разница в обоих случаях была статистически значимой (Таблицы 12, 13). При этом через 12 мес. медианное значение толщины дермы возвращалось к исходным, во всяком случае значимо не отличалось от них. Следует отметить, что сразу после сеансов разница между медианным значением толщины дермы в группе женщин старше 61 года, применявших и не применявших крем, была статистически значимой: 1082,0 мкм против 1032,4 мкм по данным УЗИ ($p = 0,034$).

В группе женщин до 60 лет курс ФДТ приводил к снижению частоты выявления субэпидермальной полосы пониженной эхогенности (SLEB) с 92 до 67%. Дополнение сеансов ФДТ применением крема с ФС в этой группе

характеризовалось снижением частоты выявления SLEB после курса ФДТ (с 90 до 52 %) и сохраняло частоту значимо сниженной по сравнению с контролем через 12 мес. после терапии (сохранялась на уровне 57 %).

Пациентки старше 61 года также демонстрировали снижение частоты выявления субэпидермальной полосы пониженной экзогенности после проведенного курса ФДТ со 100 до 67 % ($p = 0,002$), однако через 12 мес. частота этого маркера УЗИ возрастала до 92 % и теряла значимость различия с исходным показателем. Дополнение курса ФДТ домашним межпроцедурным уходом с ФС позволяло удержать снижение частоты выявления SLEB при УЗИ в рамках статистически значимого уменьшения – на уровне 80 %, что на 20 % ниже по сравнению с исходной частотой.

Таким образом, показано, что картина УЗИ кожи лица на фоне ФДТ и применения крема с ФС отражает свойство последнего пролонгировать эффективность ФДТ. Причем у женщин до 60 лет этот эффект более выражен и сохраняется статистически значимым по сравнению с исходным состоянием кожи лица. У женщин старше 60 лет не все критерии оценки инволюционных изменений кожи лица демонстрировали повышение эффективности их коррекции курсом ФДТ на период до 12 мес. наблюдения, даже при применении крема. Резонно предположить, что чем раньше (в аспекте возраста) начато применение косметики с ФС, тем большей может оказаться степень выраженности коррекции инволюционных изменений.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика показателей УЗИ кожи лица у женщин в возрасте 50–60 лет до и после ФДТ с кремом, содержащим хлорин Е6, включавшей 8 сеансов, в зависимости от типа применения (без, группа АI, и с дополнением амбулаторного курса, группа АII), Me (Q25%–Q75%; n/%)

Показатели	Группа АI, n = 24			p_1	p_2	Группа АII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Толщина эпидермиса, мкм	116,4 (110–118,2)	112,5 (110,8–113,1)	118,8 (117,2–118,9)	0,045	0,44	117,1 (115,2–118,3)	108,2 (107,5–110,1)	110,4 (107,2–111,3)	0,005	0,039	0,025	0,037
Толщина дермы, мкм	1003,1 (999,5–1008,2)	1059,4 (1044,2–1062,3)	1045,6 (1036–1055,1)	0,024	0,039	1002,7 (1001,5–1004,2)	1118,9 (1109,9–1119,5)	1045,3 (1033,8–1049,4)	0,012	0,019	0,039	0,36
Субэпидермальная полоса пониженной эхогенности (SLEB, n/%)	22 (92)	16 (67)	19 (79)	0,033	0,22	19 (90)	11 (52)	12 (57)	0,006	0,014	0,33	0,11

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика показателей УЗИ кожи лица у женщин в возрасте старше 61 года до и после ФДТ с кремом, содержащим хлорин Е6, включавшей 8 сеансов, в зависимости от типа применения (без, группа VI, и с дополнением амбулаторного курса, группа VII), Me (Q25%–Q75%; n/%)

Показатели	Группа VI, n = 24			p_1	p_2	Группа VII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Толщина эпидермиса, мкм	78,39 (76,5–79,2)	76,1 (75,2–77,5)	77,2 (76,3–78,6)	0,045	0,72	79,2 (78,8–79,9)	75,3 (73,6–76,8)	77,2 (76,9–81,0)	0,028	0,040	0,44	0,59
Толщина дермы, мкм	983,5 (980,3–985,1)	1032,4 (1029,8–1037,3)	988,6 (987,5–990,2)	0,029	0,21	981,9 (979,2–985,1)	1082,0 (1059–1092,3)	997,3 (995,4–999,7)	0,001	0,64	0,034	0,45
Субэпидермальная полоса пониженной экзогенности (SLEB, n/%)	24 (100)	16 (67)	22 (92)	0,002	0,15	21 (100)	13 (62)	17 (80)	0,002	0,036	0,74	0,29

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

Анализ изображения кожи лица при помощи программы ImageJ показал, что дополнение курса ФДТ топическим средством, содержащим ФС, повышало эффективность коррекции инволюционных изменений кожи лица в группах как более молодого, так и более старшего возраста. После терапии достоверно улучшалось состояние кожи лица, судя по проведенному анализу изображения. Сравнительный анализ показал, что эффективность коррекции морщин в области лба и «гусиных лапок» выше таковой при дополнении курса кремом с ФС, применяемым в домашних условиях (Таблицы 14, 15).

Уменьшение ширины дермального залома у женщин 50–60 лет, не применявших крем, в зоне лба составило 20 % непосредственно после процедуры и 7 % через 12 мес. У женщин, применявших межпроцедурный уход, уменьшение составило 31 % непосредственно после процедуры и 22 % через 12 мес. Следует отметить, что разница между показателями групп АI и АII оказалась достоверной: $p = 0,041$ после коррекции и $p = 0,038$ через 12 мес. после нее. Зона «гусиных лапок» также более эффективно омолаживалась в сочетанных протоколах с кремом с ФС: уменьшение изображения дермального залома составило без крема 5 %, а с кремом – 26% сразу после коррекции, через 12 мес. показатели группы пациенток, не применявших крем, вернулись к исходному состоянию, а у пациенток, применявших межпроцедурный уход, были ниже исходного показателя на 21 %.

У женщин старшего возраста дермальные заломы в зоне лба без применения крема уменьшились на 10 %, с применением крема – на 24 %. Через 12 мес. уменьшение от исходного показателя в группе без крема составило 3 и 5 %, что достоверно не отличалось от исходного показателя.

Таким образом, коррекция по схеме ФДТ + ФС приводит к повышению эффективности сразу после окончания курса у всех участниц исследования, но в длительной перспективе результат лучше удерживается пациентками более молодого возраста. Следовательно, целесообразно назначение ФДТ с кремом на основе ФС для коррекции инволюционных изменений в как можно более раннем возрасте.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика анализа изображений кожи лица у женщин в возрасте 50–60 лет при помощи программы ImageJ до и после ФДТ с кремом на основе хлорина Еб в зависимости от типа применения (без, группа АI, и с дополнением амбулаторного курса, группа АII), Me (Q25%–Q75%)

Показатели	Группа АI, n = 24			p_1	p_2	Группа АII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Глубина изображения морщин в области лба, мм	0,44 (0,41–0,54)	0,35 (0,39–0,46)	0,41 (0,36–0,48)	0,045	0,044	0,45 (0,41–0,51)	0,31 (0,35–0,45)	0,35 (0,42–0,51)	0,005	0,039	0,041	0,038
Глубина изображения морщин в области «гусиных лапок», мм	0,22 (0,22–0,31)	0,21 (0,18–0,23)	0,22 (0,22–0,29)	0,024	0,80	0,23 (0,20–0,23)	0,17 (0,14–0,22)	0,18 (0,16–0,20)	0,042	0,16	0,036	0,006
Глубина изображения морщин в области носогубной складки, мм	0,73 (0,67–0,75)	0,63 (0,59–0,67)	0,68 (0,67–0,78)	0,006	0,45	0,72 (0,66–0,77)	0,57 (0,53–0,71)	0,63 (0,59–0,80)	0,005	0,47	0,019	0,58

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика анализа изображений кожи лица у женщин в возрасте старше 61 года при помощи программы ImageJ до и после ФДТ с кремом на основе хлорина Е6 в зависимости от типа применения (без, группа VI, и с дополнением амбулаторного курса, группа VII), Me (Q25%–Q75%)

Показатели	Группа VI, n = 24			p_1	p_2	Группа VII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Глубина изображений морщин в области лба, мм	0,63 (0,48–0,63)	0,57 (0,38–0,59)	0,61 (0,47–0,67)	0,019	0,64	0,62 (0,43–0,66)	0,47 (0,44–0,49)	0,59 (0,42–0,60)	0,018	0,40	0,028	0,19
Глубина изображений морщин в области «гусиных лапок», мм	0,24 (0,21–0,28)	0,22 (0,13–0,24)	0,24 (0,16–0,28)	0,029	0,21	0,26 (0,21–0,27)	0,19 (0,13–0,16)	0,22 (0,19–0,27)	0,001	0,64	0,034	0,45
Глубина изображений морщин в области носогубной складки, мм	0,74 (0,66–0,80)	0,69 (0,59–0,69)	0,72 (0,67–0,78)	0,002	0,72	0,73 (0,66–0,77)	0,61 (0,53–0,67)	0,65 (0,59–0,70)	0,001	0,20	0,58	0,47

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

3.3. Результаты оценки рецидивов АК и БКК кожи у пациенток, прошедших коррекцию инволюционных изменений кожи лица при помощи фотодинамической терапии

Одна из задач исследования заключалась в оценке безопасности коррекции инволюционных изменений кожи лица у пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе при помощи ФДТ, которые представляют интерес в аспекте рецидивирования процесса [29].

Были оценены рецидивы основного заболевания, через 12 мес. после терапии и через 2 года с применением дерматоскопического осмотра.

На Рисунке 8 представлены доли новообразований в группах по возрасту.

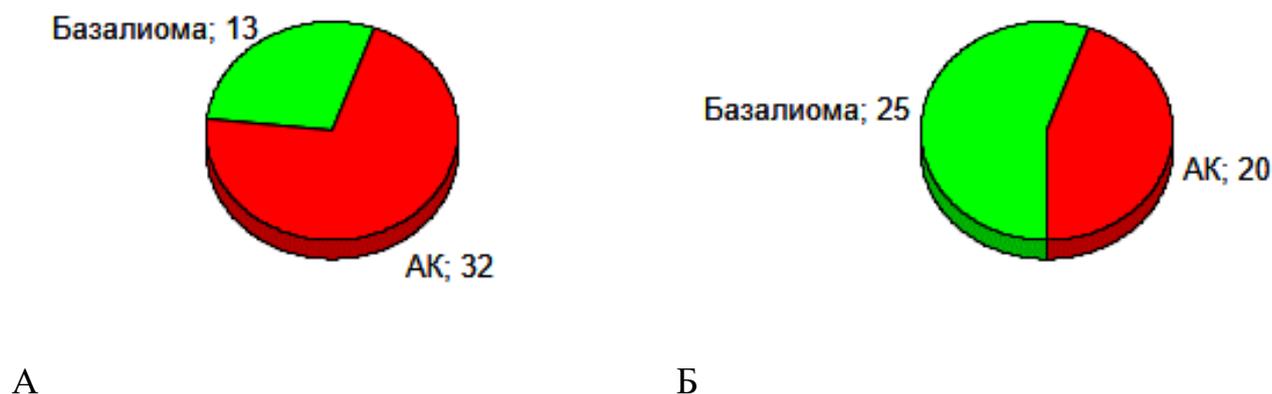


Рисунок 8 – Распределение пациенток по основному заболеванию: группа 1 – 45 женщин до 60 лет (А); группа 2 – 45 женщин старше 60 лет (Б)

Принимая во внимание величину групп пациенток, рецидивирование оценивали как бинарный признак (рецидив+/рецидив-) в группах с единой нозологией в анамнезе, пренебрегая использованием домашнего ухода. В качестве группы сравнения в течение 2 лет наблюдались 15 пациенток с БКК Т1 (базальноклеточная карцинома кожи), прошедшие хирургическое удаление электрокоагулятором, что соответствует способу лечения в анамнезе пациенток основной группы. В качестве контрольной группы оценки рецидивирования АК наблюдали 15 пациенток, прошедших удаление методом криодеструкции. Группы сравнения были эквивалентны по основным медико-социальным критериям обем

группам пациенток, прошедших курс ФДТ ($p > 0,05$ во всех случаях, Таблицы 16, 17).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика групп пациенток с БКК

Показатели	Группа БКК + ФДТ, n = 38	Группа БКК, n = 15
Возраст, лет	69,5 (55,1–75,5)	69,3 (55,8–75,0)
Длительность онкологического анамнеза, мес.	4,5 (6–12)	4,5 (6–12)
Количество рецидивов онкозаболевания	1 (1–3)	1 (1–2)
Заболевания сердца и сосудов	18 (47)	7 (46)
Заболевания мочеполовой системы	7 (18)	3 (20)
Заболевания эндокринной системы	11 (29)	1 (7)
Заболевания опорно-двигательной системы	6 (16)	3 (20)
Заболевания пищеварительной системы и печени	9 (24)	5 (30)
Глазные болезни	7 (18)	3 (20)
Отягощенный аллергоанамнез	11 (29)	4 (27)

Таблица 17 – Сравнительная характеристика групп пациентов с АК

Показатели	Группа АК + ФДТ, n = 52	Группа АК, n = 15
Возраст, лет	56,5 (50,1–70,0)	57,2 (50,0–72,0)
Длительность онкологического анамнеза, мес.	4,5 (6–12)	4,5 (6–12)
Количество рецидивов онкозаболевания	1 (1–2)	1 (1–3)
Заболевания сердца и сосудов	17 (33)	6 (40)
Заболевания мочеполовой системы	11 (21)	3 (20)

Продолжение Таблицы 16

Заболевания эндокринной системы	4 (8)	1 (7)
Заболевания опорно-двигательной системы	4 (8)	2 (13)
Заболевания пищеварительной системы и печени	19 (37)	4 (27)
Глазные болезни	10 (19)	3 (20)
Отягощенный аллергоанамнез	8 (15)	3 (20)

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) ($p = 0,75$).

Распределение случаев рецидива новообразования по возрасту представлено на Рисунке 9.

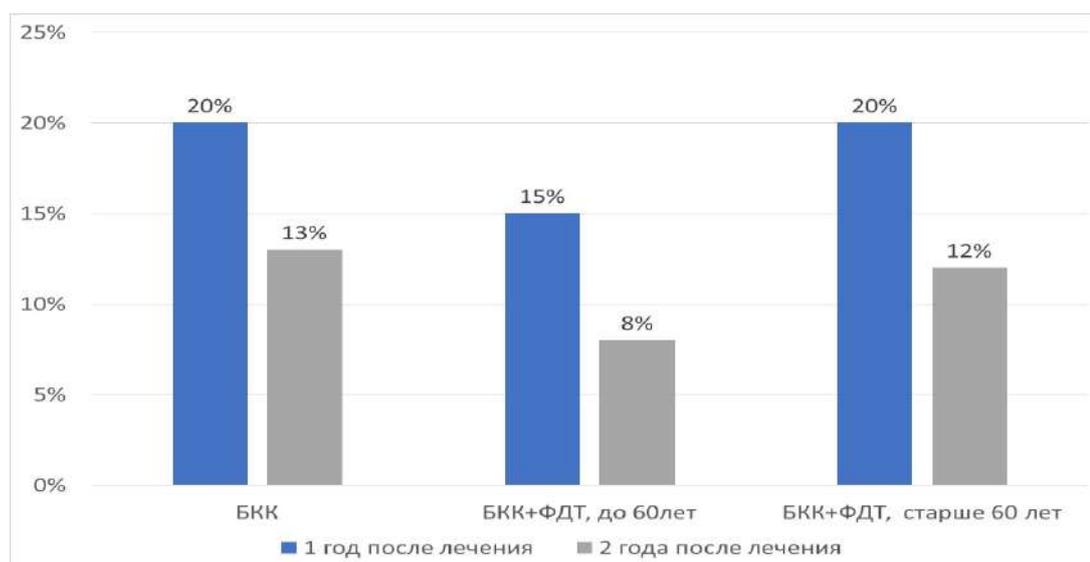


Рисунок 9 – Сравнительная частота рецидивов БКК на фоне ФДТ и без процедур коррекции с учетом возраста пациенток

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 первого года были выявлены 2 случая БКК, в течение второго года – еще 1 (15% – 2/13 и 8% – 1/13). В подгруппе старше 60 лет в первый год было выявлено 5 случаев рецидивирования (20% – 5/25), и затем во второй – еще 3 (12% – 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 по 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 дополнение ФДТ домашним средством с ФС обозначило тенденцию к снижению рецидивов, тогда как доля последних после ФДТ без домашнего ухода была эквивалентна доле рецидивов в группе сравнения (Рисунок 10).

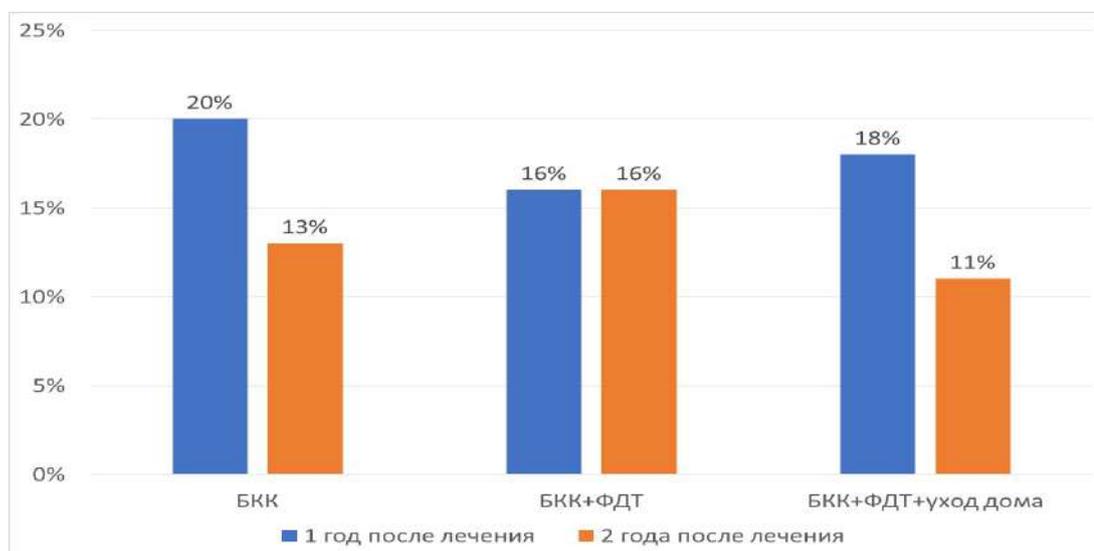


Рисунок 10 – Частота рецидивов БКК на фоне ФДТ с домашним уходом и без него, а также в группе пациенток, не проходивших процедур коррекции

Частота рецидивов через 2 года в группе БКК составляла 13%, а в группе с ФДТ и домашним уходом – 11 %. В первый год частота рецидивов в группе без домашнего ухода была равна 16 % (3/19), во второй год она сохранилась точно такой же. В группе пациенток, применявших косметику с ФС в межпроцедурный период, в первый год частота рецидивов также составляла 18 % (3/18), во второй год – уже 11 % (2/18) (Рисунок 10).

Анализ рецидивов АК позволил выявить тенденцию к снижению по отношению к группе сравнения: без ФДТ АК рецидивировал в 33 % (5/15) случаев, а на фоне ФДТ – в 21 % (11/52; $p = 0,33$) случаев 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 первый 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 первый и второй год соответственно. В более старшей возрастной группе частота рецидивов была в первый год 15 % (3/20) и во второй – 15 % (3/20), что эквивалентно частоте в группе сравнения (АК без применения ФДТ, $p > 0,05$ в обоих случаях) (Рисунок 11).

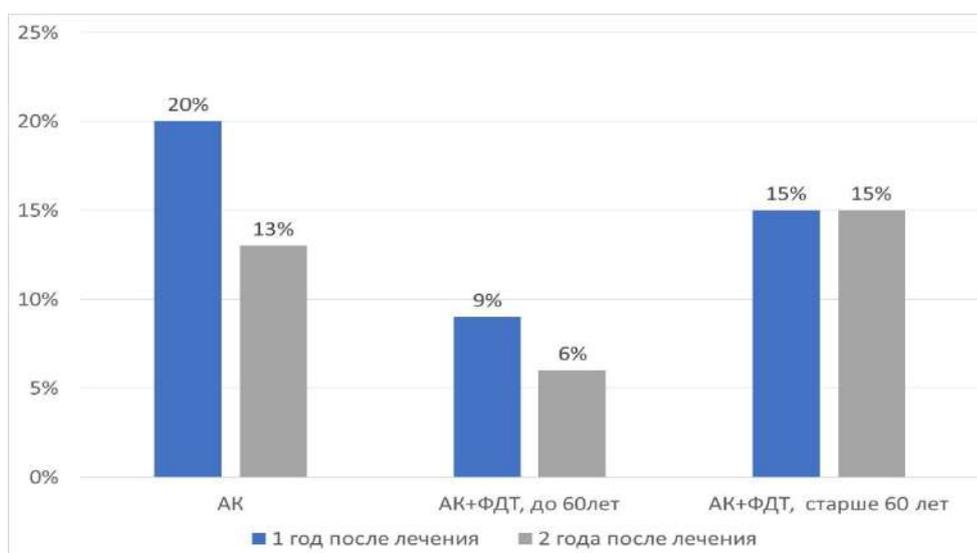


Рисунок 11 – Сравнительная частота рецидивов АК на фоне ФДТ и без процедур коррекции с учетом возраста пациенток

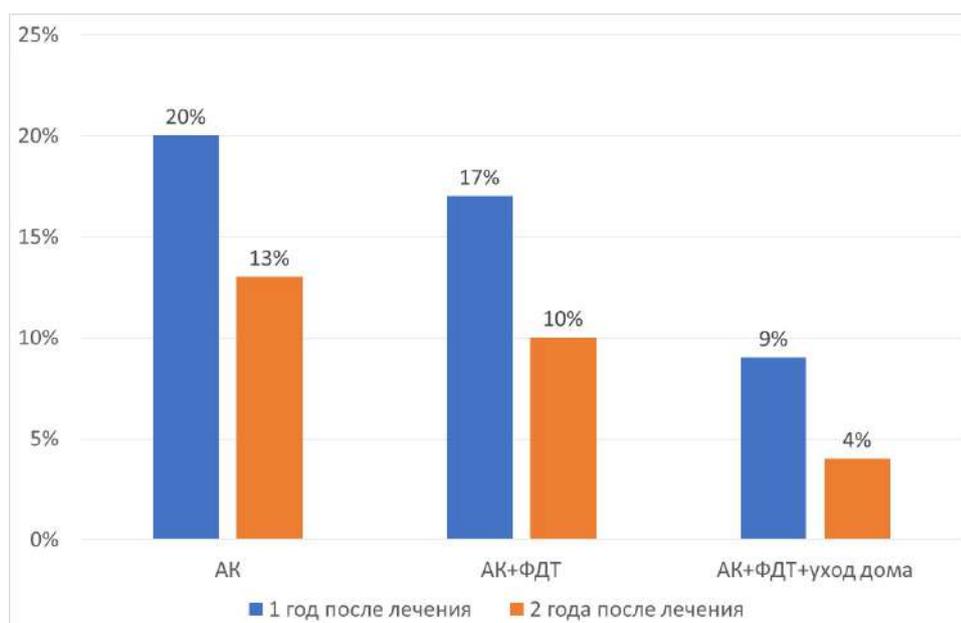


Рисунок 12 – Частота рецидивов АК на фоне ФДТ с домашним уходом и без него, а также в группе пациенток, не проходивших процедуры коррекции

Включение крема с ФС в схему коррекции инволюционных изменений показало, что ФДТ с ФС формирует более глубокую тенденцию к снижению рецидивов, но также, как и в случае с анализом рецидивов БКК, не вызывает статистически значимых изменений. В первый год частота рецидивов в группе без крема с ФС была 17 % (5/29), во второй год она составила 10 % (3/29). В группе с уходом дома в первый год частота рецидивов была 9 % (2/23), и во второй год она составила 4 % (1/23) (Рисунок 12).

Была рассмотрена 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) (Рисунок 13).

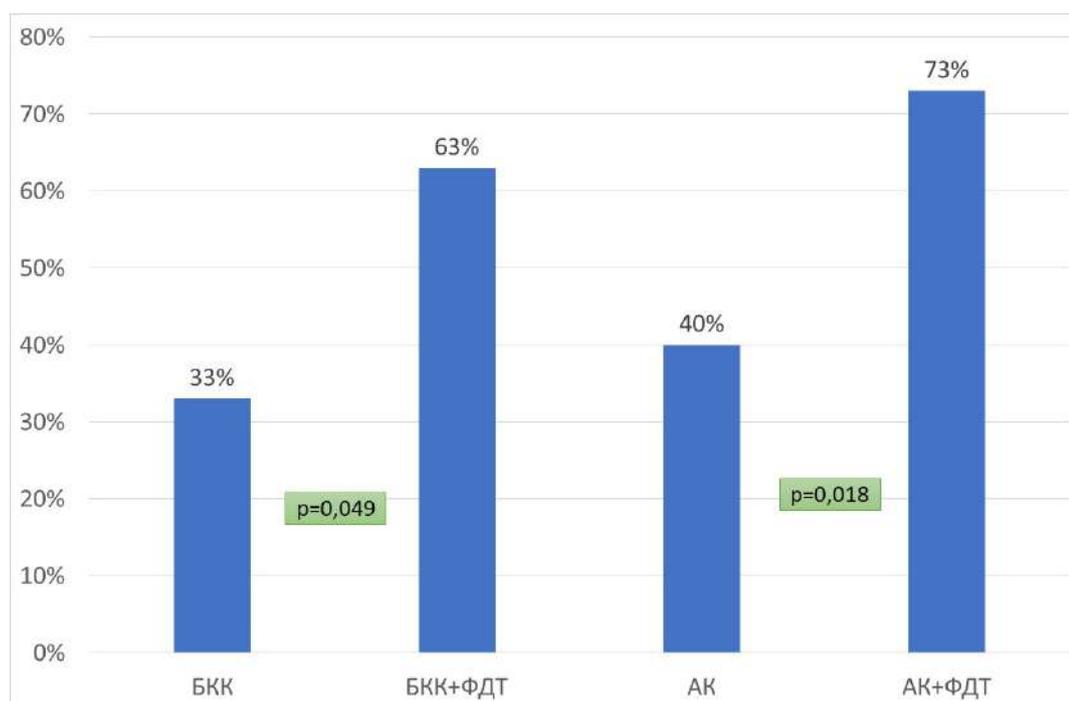


Рисунок 13 – Доля пациенток, не предъявлявших жалоб на рецидив или возникновение случая НМРК на фоне ФДТ и без процедур коррекции

Применение ФДТ с целью коррекции инволюционных изменений привело к статистически значимому увеличению доли пациенток без признаков БКК и АК при контрольных осмотрах. В случае, когда ФДТ проводилась у пациенток с БКК

в анамнезе, доля таких женщин составила 63 % (24/38; $p = 0,049$), а проведение ФДТ на фоне АК в анамнезе привело к увеличению доли таких пациенток 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. На Рисунке 14 показана модель ($\chi^2 = 4,24$, $p = 0,026$; чувствительность 59 %; специфичность 69 %), показывающая, что вероятность развития рецидива повышается по мере увеличения возраста пациентки.

Точкой разделения (вероятность развития рецидива = 50 %) можно считать 57 лет. При увеличении возраста до 75 лет и старше вероятность развития рецидива повышается до 80 %.

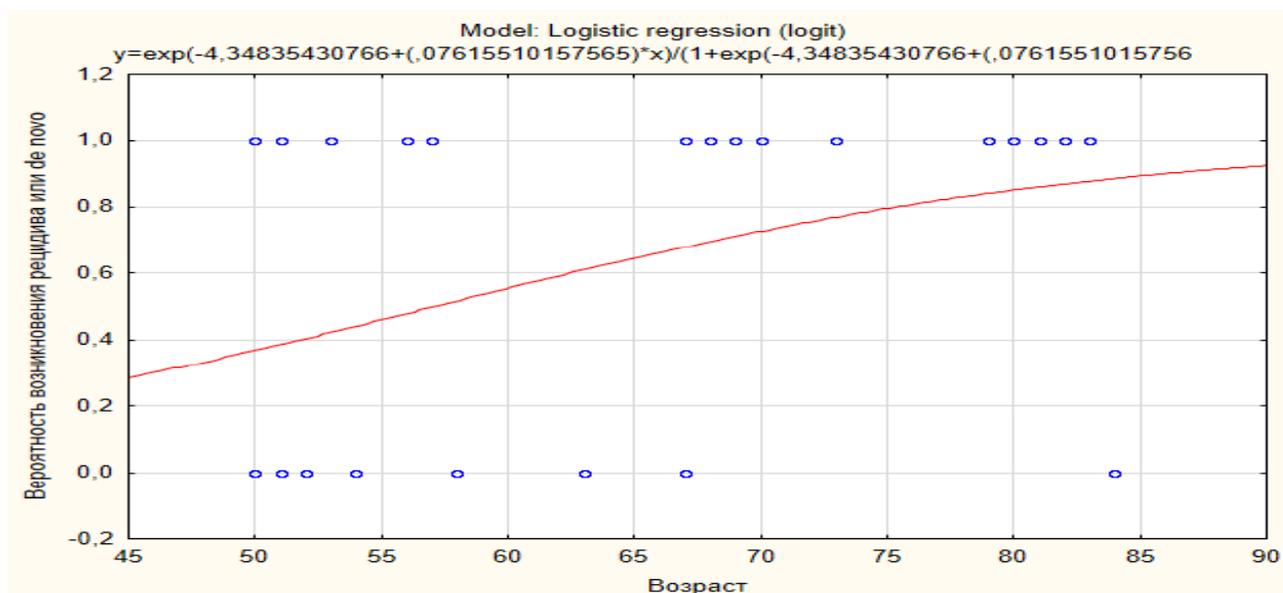


Рисунок 14 - Ассоциация возраста пациентки и вероятности рецидива основного заболевания через 2 года после лечения без применения топического средства с фотосенсибилизатором

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 15).

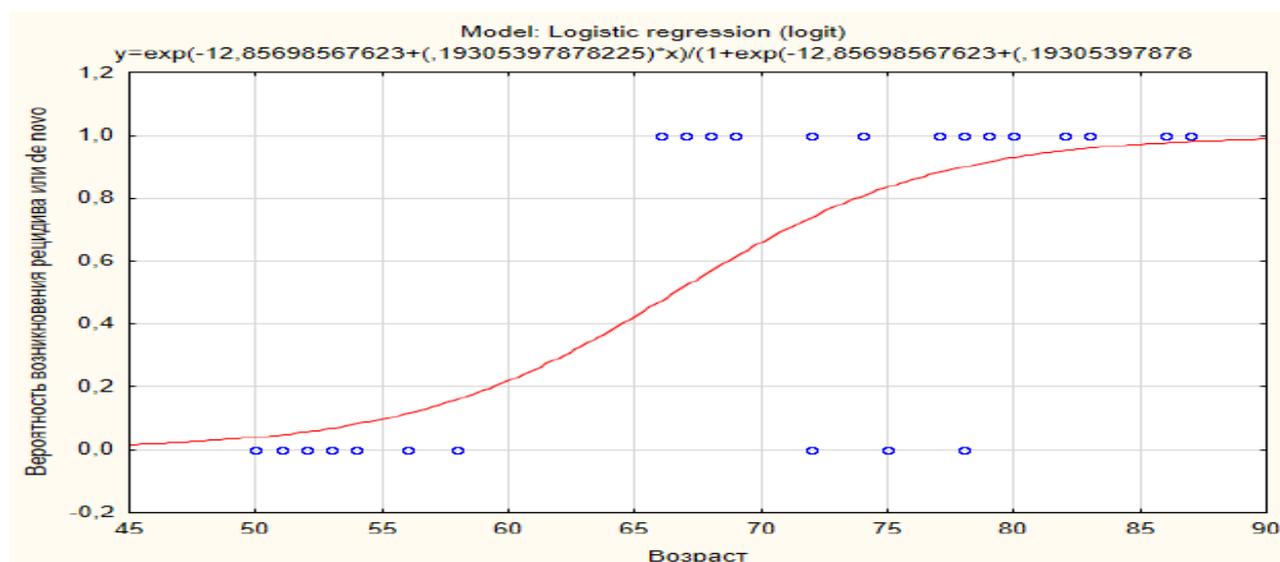


Рисунок 15 – Ассоциация возраста пациентки и вероятности рецидива основного заболевания через 2 года после лечения при включении в курс терапии топического средства с фотосенсибилизатором

Однако точка разделения (вероятность развития рецидива = 50 %) возросла до 66,5 года, тем не менее вероятность развития рецидива на уровне 80 % возникала при также примерно в 75 лет. Таким образом, пациенткам в возрасте 57 лет и старше должна быть рекомендована ФДТ в сочетании с кремом с ФС с целью повышения эффективности профилактики рецидива заболевания.

3.4. Результаты оценки тревожности пациенток с немеланоцитарными новообразованиями в анамнезе, прошедших коррекцию инволюционных изменений кожи лица при помощи фотодинамической терапии

Результаты оценки тревожности у пациенток с НМРК в анамнезе по данным теста Спилбергера–Ханина представлены в Таблицах 17-24 в формате n/% [6].

Таблица 17 – Сравнительный анализ личностной тревожности у пациенток в зависимости от возраста (n/%)

Уровень тревожности	До 60 лет	Старше 60 лет	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	29/64,4	16/35,5	0,006
Средний	14/31,1	12/26,7	0,64
Высокий	2/4,4	17/37,8	<0,001

Таблица 18 – Сравнительный анализ ситуативной тревожности у пациенток в зависимости от возраста (n/%)

Уровень тревожности	До 60 лет	Старше 60 лет	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	35/77,8	19/42,2	0,001
Средний	7/15,6	12/26,7	0,20
Высокий	3/6,7	14/31,1	0,003

Из полученных данных следует, что у пациенток с НМРК в анамнезе достоверно чаще в возрастной группе до 60 лет выявляется низкий уровень личностной и ситуативной тревожности, нежели у пациенток в возрасте старше 60 лет. В этой группе достоверно чаще регистрируется высокий уровень как личностной, так и ситуативной тревожности.

Интересным оказалось влияние процедур ФДТ на уровни личностной и ситуативной тревожности у пациенток различного возраста. В более молодой группе наблюдали увеличение доли пациенток 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 процедура коррекции не произвела. Возможно, это является следствием того, что и до начала коррекции большая часть подгруппы пациенток до 60 лет показывала низкие уровни личностной и ситуативной тревожности (Таблицы 19, 20).

Таблица 19 – Сравнительный анализ личностной тревожности у пациенток возрастной группы до 60 лет до и после ФДТ (n/%)

Уровень тревожности	До ФДТ	После ФДТ	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	29/64,4	38/84,4	0,030
Средний	14/31,1	7/15,6	0,08
Высокий	2/4,4	0	0,15

Таблица 20 – Сравнительный анализ ситуативной тревожности у пациенток возрастной группы до 60 лет до и после ФДТ (n/%)

Уровень тревожности	До ФДТ	После ФДТ	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	35/77,8	39/86,7	0,27
Средний	7/15,6	6/13,3	0,76
Высокий	3/6,7	0	0,08

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 (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительный анализ личностной тревожности у пациенток возрастной группы старше 60 лет до и после ФДТ (n/%)

Уровень тревожности	До ФДТ	После ФДТ	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	16/35,5	23/51,1	0,14
Средний	12/26,7	19/42,2	0,12
Высокий	17/37,8	3/6,7	<0,001

Уровни ситуативной тревожности после проведенной ФДТ изменились: так, статистически значимо увеличилась доля пациенток с низким уровнем тревожности (с 42,20 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 (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительный анализ ситуативной тревожности у пациенток возрастной группы старше 60 лет до и после ФДТ (n/%)

Уровень тревожности	До ФДТ	После ФДТ	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
Низкий	19/42,2	30/66,7	0,020
Средний	12/26,7	8/17,8	0,31
Высокий	14/31,1	7/15,6	0,08

Показатель госпитальной шкалы тревоги был проанализирован в зависимости от возраста пациенток с НМРК в анамнезе. У обследованных женщин в целом по сформированной выборке до лечения была выявлена ассоциация высокой тревожности с возрастом: в подгруппе старше 60 лет у 73,3 % женщин оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) составила 8 баллов и более, тогда как в группе до 60 лет такая оценка была лишь у 57,8 % пациенток ($p = 0,003$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительный анализ уровней тревожности (по данным шкалы HADS) (n/%)

Уровень тревожности, баллы	До 60 лет	Старше 60 лет	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
До ФДТ			
≤ 7	26/57,8	12/26,7	0,003
≥ 8	19/42,2	33/73,3	
После ФДТ			
≤ 7	37/82,2	29/55,6	0,06
≥ 8	8/17,8	16/44,4	
Через 12 мес. после ФДТ			
≤ 7	31/68,9	18/40,0	0,006
≥ 8	14/31,1	27/60,0	

Далее были проанализированы показатели шкалы HADS после проведенной ФДТ и через 12 мес. после лечения. Оказалось, что проведенная коррекция инволюционных изменений кожи лица отразилась в нивелировании разницы уровня тревоги в зависимости от возраста за счет увеличения доли женщин старше 60 лет, у которых оценка по шкале HADS была на уровне 7 баллов и ниже (Таблица 23).

Анализ личных страхов пациенток показал, что до начала процедур коррекции в группах, сформированных в зависимости от возраста женщин, частота страха 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 ($p = 0,032$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительный анализ частоты страха онкологического заболевания и потери внешней привлекательности (n/%)

Личный страх	До 60 лет	Старше 60 лет	Уровень значимости различий
	n = 45	n = 45	
До ФДТ			
Онкозаболевания	28/42,2	32/71,1	0,37
Потери внешней привлекательности	33/73,3	24/53,3	0,049
После ФДТ			
Онкозаболевания	14/31,1	18/40,0	0,38

Потери внешней привлекательности	9/20,0***	14/31,1*	0,15
----------------------------------	-----------	----------	------

Продолжение Таблицы 24

Через 12 мес. после ФДТ			
Онкозаболевания	15/33,3	25/55,5	0,12
Потери внешней привлекательности	6/13,3***	12/26,7**	0,32

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при сравнении с исходными показателями

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.

По истечении 12 мес. после курса ФДТ достоверно от исходного уровня уменьшилась доля пациенток, испытывающих страх потери внешней привлекательности не только в подгруппе до 60 лет, но также и старше 60 лет. На наш взгляд, выявленный феномен может отражать накопленное действие комплекса процедур в сочетании с кремом ФС, который применяла часть пациенток обеих возрастных групп. Различий в частоте личных страхов в зависимости от возраста через 12 мес. после проведенной коррекции инволюционных изменений не было выявлено (Таблица 24).

Использование ВАШ оценки состояния кожи пациенток, прошедших курс лечения ФДТ с фотосенсибилизирующим гелем на основе хлорина Е6 показало, что возраст пациентки привносит субъективную окраску в самооценку внешнего вида.

При применении курса ФДТ, состоящего из 8 сеансов и совмещенного с применением крема для ухода дома, выявлено, что результаты коррекции инволюционных изменений кожи лица сохраняются дольше. В отличие от женщин, прошедших курс без крема, на фоне применения крема значительно повысились все показатели ВАШ самооценки состояния кожи лица. Женщины отмечали

улучшение общего состояния кожи (в 1,7 раза), контура овала лица (в 1,3 раза), говорили об уменьшении выраженности и глубины морщин (в 1,5 раза). Помимо вышеперечисленного, пациентки отмечали улучшение цвета лица (в 1,4 раза), уменьшение выраженности и ширины пор на лице (в 1,5 раза).

У пациенток более старшего возраста применение курса ФДТ с кремом также приводило к положительной самооценке коррекции инволюционных изменений кожи лица. Сравнительный анализ показателей ВАШ в зависимости от продолжительности курса ФДТ выявил, что 8 сеансов терапии + крем с ФС в качестве домашнего ухода сопровождаются более стойкими положительными субъективными ощущениями по сравнению с таковыми после изолированного курса ФДТ (Таблица 25). Значимые различия в сторону улучшения самооценки после курса коррекции инволюционных изменений по схеме ФДТ + крем были выявлены как сразу после лечения (исключение составила только самооценка глубины и выраженности морщин на лице), так и через 12 мес. после проведенного курса коррекции. На Рисунке 16 показаны клинические примеры состояния кожи лица в условия курса ФДТ у пациентки в возрасте 50 лет, а на Рисунке 17 – 66 лет.



До лечения

А



После лечения

Б

Рисунок 16 – Клинические примеры состояния кожи лица у пациентки 50 лет до (А) и после (Б) курса ФДТ по схеме ФДТ + крем



До лечения

После лечения

А

Б

Рисунок 17 – Клинические примеры состояния кожи лица у пациентки 66 лет до (А) и после (Б) курса ФДТ по схеме ФДТ + крем

Дополнение схемы лечения амбулаторным курсом терапии улучшает субъективную самооценку по ВАШ независимо от возраста пациенток и в возрастной группе 50–60 лет и у женщин старше 61 года. Так, сразу после лечения у женщин 50–60 лет (Таблица 25) в группе АII с добавлением амбулаторного курса улучшение в самооценке наблюдалось по всем оцениваемым критериям в среднем в 1,5 раза.

Статистически значимые различия в самооценке следующих параметров: самооценка общего состояния кожи на 60 % ($p > 0,029$), оценка овала лица выше на 39 % ($p > 0,041$), самооценка выраженности и глубины морщин – на 66 % ($p > 0,05$), самооценка однородности цвета лица – на 49 % ($p > 0,034$), самооценка ширины пор на лице – на 45 % ($p > 0,039$). Высокая, статистически значимая разница в самооценке сохранялась в этой группе и через 12 мес. по всем критериям, от 23–38 %, кроме различий в самооценке овала лица – разница оценивалась выше на 9 % ($p > 0,25$).

В группе сравнения АІ без амбулаторного курса по показателям самооценки общего состояния кожи (выше на 50 %), однородности цвета лица (выше на 33 %) и ширины пор на лице (выше на 35 %) различия самооценки до и сразу после лечения были статистически значимы ($p > 0,04$; $p > 0,022$; $p > 0,031$ соответственно). Но через 12 мес. только по двум параметрам из пяти в этой группе сохранялись статистически значимые различия в субъективной оценке: это общее состояние кожи (оценивалось пациентками выше на 15 %, $p > 0,004$) и однородность цвета лица (оценивалась пациентками выше на 25 %, $p > 0,036$). При сравнении групп АІ и АІІ (с амбулаторным курсом) между собой сразу после лечения пациентки показатели самооценки в группе АІІ были достоверно выше, чем в группе АІ, по всем критериям: оценка общего состояния кожи выше на 4 %, самооценка ширины пор на лице выше на 5 %, самооценка однородности цвета лица выше на 8 %, самые высокие показатели сравнительной оценки овала лица в баллах – 19 % и самооценки выраженности и глубины морщин – 19 % лица выше на 8 %, самые высокие показатели сравнительной оценки овала лица в баллах – 19 % и самооценки выраженности и глубины морщин – 19 %.

Однако различие между группами АІ и АІІ по всем сравниваемым по ВАШ показателям через 12 мес. после лечения нивелировалось. Разница была статистически незначима и колебалась на уровне 5 % по всем показателям, что говорит о том, что через 12 мес. пациентки обеих групп не находили визуальных различий в применяемых методах терапии.

Видно, что улучшение показателей по ВАШ относительно самооценки состояния кожи лица женщин старше 61 года в обеих группах (и АІ, и в группе АІІ с дополнением амбулаторного курса) до лечения и сразу после него было статистически значимым по всем измеряемым параметрам (Таблица 26).

Таблица 25 – Показатели ВАШ по самооценке состояния кожи лица 50–60 лет до и после курса ФДТ с гелем марки Хлодерм (Chloderm) CI 75810 в зависимости от типа применения (без, группа АI, и с дополнением амбулаторного курса, группа АII), баллы, Me (Q25%–Q75%)

Показатели	Группа АI, n = 24			p_1	p_2	Группа АII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Самооценка общего состояния кожи	4,8 (3,3–5,4)	7,2 (3,8–8,0)	5,5 (3,3–6,9)	0,040	0,044	4,7 (3,2–5,5)	7,5 (5,0–8,5)	5,8 (4,3–6,9)	0,035	0,029	0,038	0,07
Самооценка овала лица, баллы	4,9 (3,5–5,2)	5,4 (3,5–6,1)	4,8 (3,3–5,0)	0,15	0,55	4,6 (3,3–4,8)	6,4 (3,6–7,2)	5,0 (3,4–5,5)	0,041	0,25	0,048	0,44
Самооценка выраженности и глубины морщин	3,3 (2,8–4,1)	4,5 (2,9–5,0)	3,4 (2,9–4,4)	0,09	0,51	3,2 (2,5–4,3)	5,3 (4,9–5,7)	4,4 (2,8–5,2)	0,039	0,05	0,027	0,06
Самооценка однородности цвета лица	3,6 (2,9–4,6)	4,8 (3,1–5,3)	4,5 (3,3–5,9)	0,022	0,036	3,5 (2,4–4,0)	5,2 (2,6–5,9)	4,6 (3,5–6,2)	0,009	0,034	0,036	0,25
Самооценка ширины пор на лице	4,8 (3,3–6,0)	6,5 (4,0–7,9)	6,0 (4,2–7,0)	0,031	0,40	4,7 (4,0–5,5)	6,8 (4,6–7,3)	5,8 (4,2–6,9)	0,021	0,039	0,032	0,42

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

Таблица 26 – Показатели ВАШ по самооценке состояния кожи лица у пациенток старше 61 года до и после курса ФДТ с гелем марки Хлодерм (Chloderm) CI 75810 в зависимости от типа применения (без, группа АI, и с дополнением амбулаторного курса, группа АII), баллы, Me (Q25%–Q75%)

Показатели	Группа VI, n = 24			p_1	p_2	Группа VII, n = 21			p_3	p_4	p_5	p_6
	До лечения	После лечения	Через 12 мес.			До лечения	После лечения	Через 12 мес.				
Самооценка общего состояния кожи	5,0 (2,9–5,0)	8,5 (6,0–8,9)	6,8 (5,5–7,5)	0,03 5	0,02 4	5,1 (3,0–6,9)	8,8 (6,9–9,0)	7,2 (6,6–7,8)	0,035	0,024	0,22	0,05
Самооценка овала лица, баллы	4,9 (3,3–5,1)	6,3 (4,0–7,0)	6,0 (4,0–6,8)	0,04 1	0,06	4,6 (3,2–4,9)	7,6 (4,5–8,0)	6,0 (4,6–7,7)	0,041	0,031	0,04 8	0,30
Самооценка выраженности и глубины морщин	3,3 (2,7–4,4)	4,9 (3,2–5,5)	4,4 (3,7–5,2)	0,05	0,07	3,6 (2,9–4,6)	6,0 (3,3–6,1)	4,2 (3,6–6,3)	0,042	0,036	0,03 2	0,25
Самооценка однородности цвета лица	4,0 (2,5–4,4)	6,1 (4,5–7,0)	5,7 (4,8–6,9)	0,00 9	0,02 9	4,2 (2,9–4,6)	8,9 (6,8–9,0)	7,0 (5,2–9,0)	0,009	0,011	0,03 6	0,034
Самооценка ширины пор на лице	5,0 (3,8–6,0)	7,5 (5,5–8,6)	6,8 (5,2–7,0)	0,02 1	0,02 5	4,7 (3,3–6,1)	8,5 (4,8–9,2)	6,9 (5,4–9,1)	0,021	0,028	0,03 2	0,39

Примечание: p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе I до и через 12 мес. после лечения; p_3 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_4 – разница показателей в группе II до и через 12 мес. после лечения; p_5 – разница показателей между группами I и II после лечения; p_6 – разница показателей между группами I и II через 12 мес. после лечения.

Видно, что улучшение показателей по ВАШ относительно самооценки состояния кожи лица женщин старше 61 года в обеих группах (и АІ, и в группе АІІ с дополнением амбулаторного курса) до лечения и сразу после него было статистически значимым по всем измеряемым параметрам (Таблица 26). В группе АІ в среднем самооценка улучшилась в 1,5 раза, а в группе АІІ самооценка улучшилась в 1,7 раза по всем показателям, а по показателю цвета лица – в 2,1 раза. Через 12 мес. положительная оценка с сохранением статистической значимости сохранялась только в группе АІІ (с дополнением амбулаторного курса) и была выше по всем критериям примерно в 1,2–1,5 раза. А по показателю однородности цвета лица самооценка оставалась выше исходного уровня на 67 % (различия статистически значимы). В группе АІ без амбулаторного курса разница по двум параметрам самооценки, а именно овала лица и выраженности и глубины морщин, уже не достигла статистической значимости. Показатель самооценки однородности цвета лица и в этой группе был выше остальных и выше исходного уровня самооценки на 43 % (различия статистически незначимы). Между самими группами до лечения и сразу после разница в самооценке также была статистически значима по всем показателям ВАШ, кроме самооценки общего состояния кожи (разница в самооценке общего состояния кожи 4 %, $p < 0,22$). А именно: в группе АІІ самооценка овала лица была выше, чем в группе АІ, на 22 %, выраженности и глубины морщин – на 22 %, цвета лица – на 46 %, ширины пор на лице – на 13 %. Таким образом, при добавлении амбулаторного курса самооценка улучшается, и эти улучшения сохраняются через 12 мес. Так, через 12 мес. в группе АІІ по двум показателям ВАШ из трех: самооценка общего состояния кожи и однородности цвета лица была выше, чем самооценка данных показателей в группе АІ – на 6 % ($p < 0,05$) и 23 % соответственно ($p < 0,034$).

При сравнении терапевтических подходов между группами в зависимости от возраста видно, что субъективно улучшения после терапии замечают пациентки в возрастной группе и 50–60 лет, и старше 61 года, но через 12 мес. более молодые пациентки таких различий не видят (нет статистически значимых различий в самооценке) (Таблица 26). Нельзя исключать также, что те показатели,

субъективная оценка которых имела статистически значимые различия или существенно отличалась от других показателей, имела наибольшую значимость для женщин разных возрастных групп. Так, для пациенток старше 61 года это общее состояние кожи и цвет лица, а для пациенток 50–60 лет – глубина морщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Омоложение лица и сохранение внешней привлекательности в современном мире приобретает особое значение. Повышение возраста населения перестало быть тенденцией, население развитых стран характеризуется увеличением в его структуре доли пожилых людей [141]. Повышение уровня жизни людей зрелого и пожилого возраста, в том числе сохранение и восстановление эстетического здоровья человека, рассматривается сегодня как одна из актуальных задач медицины, так как внешний вид пожилого человека является не менее необходимым компонентом коммуникативной социальной функции. Внешний вид, возможно, даже больше влияет на социальное самочувствие, социальную адаптацию и качество жизни человека, чем состояние других органов [106]. По мере старения населения количество процедур, выполняемых косметологами и пластическими хирургами, экспоненциально растет [110, 137]. Многие произвольные изменения можно замедлить деликатными методами лечения, саногенез которых не в полной мере используется в современной клинической практике эстетической медицины [106]. В настоящем исследовании применили ФДТ для коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов после удаления АК и БКК. Известно, что названные патологии выявляются в пожилом возрасте, который колеблется в пределах 52–88 лет, об актиническом кератозе сообщается, что средний возраст больных может быть незначительно меньше 50 лет. В практике российских дерматологов когорта пациентов с этим заболеванием в 50% случаев старше 50 лет [79, 104, 111]. Таким образом, сформированная в настоящем исследовании выборка пациентов с АК и БКК в анамнезе отражает возрастную ценз этих новообразований в популяции.

Разделение на группы в исследовании обосновывали величиной медианы возраста, которая составила 60 лет. Такой подход описан в литературе [101]. Вторым важным критерием выбора именно такого разделения стало то, что женщины старше 60 лет, включенные в исследование, на момент ФДТ находились в менопаузе. Известно, что эстрогены оказывают положительное влияние на

состояние кожи. На этом наблюдении основано назначение заместительной гормональной терапии женщинам постменопаузального возраста перед инвазивной косметической процедурой или пластической операцией [106]. Трофические эффекты эстрогенов на кожу, сосуды кожи у женщины после менопаузы позволяют косметологу не только добиться хорошего эффекта терапии, но и провести ее с меньшим количеством побочных эффектов [2].

Выбор метода омоложения в настоящем исследовании также был обусловлен тем, что ФДТ уже является обоснованным методом лечения онкологических заболеваний, в частности АК [87, 88, 150].

Кроме того, ФДТ – хорошо зарекомендовавший себя неинвазивный метод омоложения, который показал такие желаемые эффекты, как уменьшение мелких морщин, диспигментации и других симптомов фотостарения кожи [92]. Уменьшение старческих изменений зоны декольте при помощи ФДТ приводило к снижению выраженности признаков фотоповреждения, смягчало выраженность пятнистой пигментации, уменьшало ритиды по сравнению с таковыми признаками у пациенток группы контроля, не получавших ФДТ. Улучшалась общая текстура кожи ($p < 0,05$). Исследователи отмечают отсутствие рубцов или побочных эффектов на фоне применения ФДТ [94].

В исследовании G. Monfrecola и соавт., 2021 отмечается, что за последние 30 лет топическая ФДТ исследовалась как метод лечения широкого спектра косметических, воспалительных и инфекционных состояний кожи с переменными и часто контрастирующими результатами [119]. Часто затруднительна оценка эффектов такой терапии, поскольку используются разные сенсibilизаторы, концентрации, составы, источники света и протоколы облучения. Кроме того, многие из этих исследований имеют некачественный дизайн, либо относятся к неконтролируемым, либо представляют собой отчеты о клинических примерах. Тем не менее обзорное исследование данных литературы от 1990 г. свидетельствует о том, что многие специалисты явно отдают предпочтение аминолевулиновой кислоте и МАЛ-ФДТ при лечении распространенных кожных заболеваний, таких как акне, бородавки, кондиломы и кожная инфекция

Leishmania, а также для фотоомоложения, т.е. при коррекции возрастных изменений и фотостарения кожи [119].

Глубокое раскрытие механизмов влияния ФДТ на процессы способствовало выбору именно этого метода коррекции инволюционных изменений кожи лица. По данным Z. Yang и соавт., 2018 ФДТ способствует усилению дифференцировки, пролиферации и миграции эпителиальных стволовых клеток, тем самым усиливая реэпителизацию и ангиогенез. ФДТ ингибирует воспалительную инфильтрацию и экспрессию провоспалительных цитокинов, повышая при этом секрецию факторов роста и модулируя гомеостаз кожи [131].

Наше исследование позволило получить конкретные показатели коррекции инволюционных изменений кожи. Пациенты, получившие ФДТ, отмечали улучшение внешнего вида, контура овала лица, увеличение однородности цвета лица, уменьшение дермальных заломов. Последнее показано при помощи объективных методов: УЗИ и анализа изображения дермальных заломов в среде ImageJ.

В повседневной практике дерматолога и косметолога УЗИ кожи занимает прочное место, позволяя не применять биопсию и другие агрессивные методы во время косметологических процедур. УЗИ кожи представляет собой удобный и безопасный метод диагностики различных поражений кожи и подкожной клетчатки, сопоставимый по точности с методом биопсии кожи [25]. По данным ультразвукового сканирования у пациенток после ФДТ отмечалось увеличение толщины дермы с 1003,2 до 1115,5 мкм ($p = 0,009$) в группе до 60 лет и с 982,1 до 1070,4 мкм в группе старше 60 лет ($p = 0,036$). Через 12 мес. разница, отмеченная после окончания терапии, нивелировалась в обеих возрастных группах. Важным наблюдением оказалось уменьшение частоты выявления субэпидермальной полосы пониженной эхогенности после ФДТ. В группе до 60 лет частота выявления этого ультразвукового маркера снизилась с 90 до 63 % после коррекции, в группе старше 60 лет – с 100 до 83 %. Как отмечают А.П. Безуглый и соавт., 2011 наличие этого ультразвукового признака говорит в пользу нарушения микроциркуляции в коже и может быть связано с фотоповреждением. Как правило, адекватно

подобранные процедуры коррекции названных повреждений вызывают уменьшение или элиминацию этого маркера [39].

В подобной динамике изменялась картина ширины изображения дермального залома, полученного в среде для анализа изображений ImageJ. Пациентки продемонстрировали уменьшение дермальных заломов в области лба, носогубной складки и зоны «гусиных лапок». В группе до 60 лет эти показатели уменьшились на 25, 18 и 14 % соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях), а в группе старше 60 лет уменьшение составило 13, 11 и 12 % соответственно. В настоящем исследовании показана корреляция между данными, полученными способом ультразвукового сканирования, и данными, полученными путем анализа изображения в среде ImageJ. В отношении названного программного обеспечения накоплен богатый опыт использования, а система открытого доступа помогает развивать этот вид анализа медицинского изображения с учетом потребностей врачей разных специализаций [48].

Выявленная в настоящем исследовании зависимость корреляции от возраста пациенток согласуется с данными Ю.И. Пиголкина и соавт., 2018, которые отмечали, что множественный коэффициент корреляции (R), равный 0,965, свидетельствует о достаточно тесной линейной связи между возрастом и совокупностью рассмотренных переменных, описывающих инволюционные изменения кожи лица [17]. В упоминаемом исследовании так же, как и в нашем, «в различных возрастных группах сила связи исследуемых признаков с возрастом оказалась различной» [17].

Говоря о возможностях среды ImageJ для анализа, следует отметить, что во многих областях медицины она признана стандартом, имеющим преимущество перед «ручными методами оценки изменения» объектов: гематом, послеоперационных рубцов, очагов канцерогенеза [100, (Gómez Martín C., Martínez Grau G., 2021). G. Nicoletti и соавт., 2018 использовали возможности этой программы для оценки скорости реэпителизации острых ран кожи человека *in vivo*; J.C. Bladen и соавт., 2018 использовали возможности программы ImageJ для оценки иммунофлуоресцентного анализа и перевода его данных в полуколичественное

выражение при наблюдении с узловой базально-клеточной карциномой век; научная группа А. Соаклея и соавт., 2020 показала, что программы с открытым кодом не уступают коммерческим продуктам для решения задачи количественной оценки на примере количественного определения CD8+ Т-клеток в биоптатах кожи пациентов с псориазом [51, 63, 76]. В российской же практике эстетической медицины этот анализ был использован впервые.

В литературе не так много упоминаний о рецидивах НМРК. Как подчеркивают исследователи, данные о рецидивах после удаления опухоли скудны и требуется более тщательное катамнестическое наблюдение [142]. Разница в публикациях о частоте рецидивирования значительная: от 6,6 до 44 % [120, 149]. Отмечается, что до 50% пациентов в пятилетнем катамнезе сталкиваются с развитием очага новообразования *de novo* [149]. Полученные нами данные о рецидивах согласуются с данными литературы и помогают пополнить знания о катамнестических показателях.

Вопросы качества жизни, связанные со здоровьем, у пациентов со злокачественными новообразованиями кожи привлекают исследователей ввиду мотивации тяжелого бремени, которым такая когорта является для дерматологической службы. Систематический анализ баз данных Embase, MEDLINE OvidSP, PubMed Publisher и Cochrane Central выявил лишь четыре исследования, посвященные проблемам качества жизни пациентов с АК. Общий профиль воздействия болезни в Великобритании [UKSIP], краткая форма обследования состояния здоровья SF-36, функциональная оценка общей терапии рака [FACT-G]) и специфичный для дерматологии дерматологический индекс качества жизни [DLQI] и Skindex-29, -16, -17 практически не продемонстрировали ухудшения качества жизни. Однако наблюдаемый результат скорее отражает отсутствие в вопросах таких категорий, как «эмоции», «внешний вид» и «беспокойство» [152]. Как указано в литературе, наблюдение за раком кожи является значительным бременем для амбулаторных учреждений. Лишь в нескольких исследованиях изучались мнения пациентов о наблюдении в периоде, следующем за удалением новообразования. Между тем до 97 % пациентов считают

последующее наблюдение полезным, для них важна врачебная преемственность. Треть пациентов чувствовали некоторую степень беспокойства перед последующим наблюдением. Число тревожных больных было достоверно больше при наличии в анамнезе меланомы по сравнению с НМРК. Женский пол, проживание с партнером и возраст моложе 50 лет были связаны с повышенным уровнем тревожности [144]. На наш взгляд, наблюдаемый феномен может базироваться на личном страхе потери внешней привлекательности. При этом нами показано, что коррекция инволюционных изменений кожи у женщин нивелирует именно такой страх.

Отмечено, что включение в программу коррекции инволюционных изменений средства, содержащего ФС, приводит к более выраженным изменениям не только кожных покровов, но и психологического состояния пациенток. Подобные исследования, описывающие дневной свет и фотодинамическую терапию, нельзя назвать единственными. Так, С.Н. Lee и соавт., 2020 показали, что д-ФДТ (ФДТ, использующая дневной свет в качестве альтернативного источника света для ФДТ) эффективна при лечении актинического кератоза и других поражений кожи [78]. Для этого типа терапевтических воздействий используется видимый свет (длина волны от 380 до 700 нм). Его длина волны отличается от длины волны УФ-излучения (от 100 до 380 нм). Подчеркивается, что д-ФДТ также более удобна, так как ее могут проводить сами пациенты в домашних условиях. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что пациенты были готовы выполнять д-ФДТ дома, при этом 82 % были довольны или очень довольны процедурой из-за минимальных побочных эффектов, хорошей эффективности и косметического результата [78, 118]. Минимальное световое воздействие в ФДТ со светодиодами продемонстрировало эффективное преодоление фотостарения кожи лица. Показано не только общее благотворное влияние на фотостарение, рубцы и диспигментацию, но и по данным гистологического анализа выявлено увеличение коллагеновых волокон и уменьшение эластиновых волокон после ФДТ с использованием светодиодов [92].

Нами систематизирована самооценка пациенток, проходивших курс коррекции с использованием ФДТ и с включением в этот курс межпроцедурного средства с ФС. Использованные нами ВАШ – достаточно распространенный инструмент для оценки симптоматики и ее субъективной выраженности [97]. Так, в исследовании G.S. Pansar и соавт., 2020, изучавших выраженность зуда после лазерной фотоэпиляции в течение 3 и 6 мес., ВАШ была признана адекватным инструментом, отражающим оценку лечения пациентами [121]. Нами показано, как и в работе G.S. Pansar и соавт., 2020, что с течением времени стираются значимые различия в восприятии процедур коррекции пациентками. Не исключено, что для разного возраста свою субъективную ценность имеют определенные критерии оценки эффективности: для пациенток старше 61 года это общее состояние кожи и цвет лица, а для пациенток 50–60 лет – глубина морщин. Количественное изучение самооценки не часто приводится в доступной литературе, однако этот простой метод может лечь в основу разработки критериев оценки эффективности процедур коррекции, особенно когда последние включают самостоятельное применение средств пациентами в режиме домашнего ухода [142].

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 уменьшилась 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 по поводу потери привлекательности и возможности рецидива онкологической патологии пациенток 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5-АЛА – 5-аминолевулиновая кислота
- SLEB – субэпидермальная полоса пониженной экзогенности
- АК – актинический кератоз
- аппарат «Латус-Т» (Маска) – аппарат фотодинамической терапии
- АФК – активные формы кислорода
- БКК – базальноклеточная карцинома
- ВИЧ-инфекция – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
- Вт/см² – световой поток в единицу площади
- Дж/см² – удельная доза облучения
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- М-режим – режим метода исследования
- МАЛ – метиламинолевулинат (фотосенсибилизатор)
- мВт/см² – плотность мощности
- МГц – мегагерц, единица измерения частоты
- НМРК – немеланомный рак кожи
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОР – отношение рисков
- рН-метрия – определение водородного показателя
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- УЗ-признаки – ультразвуковые признаки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение
- ФДТ – фотодинамическая терапия
- ФС – фотосенсибилизатор
- Хлодерм – торговое название фотосенсибилизатора
- ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2
- D – площадь светового пучка

DermLite DL4 – модель дерматоскопа

DLPC – дилауроилфосфатидилхолин

DOPE – диолеоилфосфатидилэтанолламин

DUB Skinscanner 22–75 (TPM, Германия) – модель ультразвукового аппарата

Er:glass лазер – лазер на эрбиевом стекле

Er:YAG лазер – твердотельный лазер, его активной лазерной средой является алюмоиттриевый гранат (Er:Y₃Al₅O₁₂), легированный ионами эрбия

ex vivo – вне организма

grayscale morphology – фильтр контрастирования в программе ImageJ

HPD – hematoporphyrin derivative, гематопорфирин

ImageJ – программа анализа изображений Image Processing and Analysis in Java

in vivo – внутри организма

IPL – интенсивный импульсный свет

M-ОКА – M-режим оптической когерентной ангиографии

m-THPC – m-tetra(hydroxyphenyl)chlorin, тетра(м-гидроксифенил)хлорин

МАРК – mitogen-activated protein kinase, митогенактивируемая протеинкиназа

p – уровень значимости различий

PEG2000-DSPE – дистеароилфосфоэтанолламин-N-[полиэтиленгликоль2000]

PigmentBoostPlus – светодиоды оранжевого света

RF-лифтинг

RF-микронидлинг

split-face – процедура с разделением лица

λ – длина волны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская, Е. Р. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 102-109.
2. Батыршина, С. В. Кожа и женские половые гормоны. Влияние заместительной гормональной терапии на состояние кожи / С. В. Батыршина // Практическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 86.
3. Безуглый, А. П. Современная диагностика кожи и доказательная косметология / А. П. Безуглый, О. В. Жукова, В. В. Петунина // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 8.- № 5. – С. 110–112.
4. Бейманова, М. А. Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них / М. А. Бейманова, Н. Н. Потеев, В. В. Петунина // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8. - № 4. – С. 28–35.
5. Бейманова, М. А. Перспективные направления разработки фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии / М. А. Бейманова, В. В. Петунина // Фарматека. – 2021. – Т. 28. - № 8. – С. 72–76.
6. 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.
7. Бондаренко, И. Н. Ультразвуковое применяется для высокоточной обработки при диагностике контуров пластики / И. Н. Бондаренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 32-42.
8. Боровкова, Е. С. Фотодинамическая терапия: перспективы применения / Е. С. Боровкова, А. Г. Байда, А. С. Федулов // Фундаментальная наука в

современной медицине 2014: материалы сателл.-конф. молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск: БГМУ, 2014. – С. 16–22.

9. Бурмистрова, Н. В. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте / Н. В. Бурмистрова, М. А. Каплан, Г. В. Малыгина // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2. - № 3. – С. 33.

10. Власенко, А. Б. Фотодинамическая терапия: от прошлого к будущему / А. Б. Власенко, А. М. Дорохина, В. В. Бахметьев // Известия СПбГТИ (ТУ). – 2020. – № 53. – С. 44–51.

11. Власова, А.В. Тенденции в развитии медицинской помощи / А. В. Власова, А. А. Мартынов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013. - № 11-12. С. 34-38.

12. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии / О. В. Шептий, Л. С. Круглова, О. В. Жукова и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 6. – С. 39–44.

13. Иен, Ч. Т. Х. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей / Ч. Т. Х. Иен, Г. В. Раменская, Н. А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 99–105.

14. Карабут, М. М. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) / М. М. Карабут, Н. Д. Гладкова, Ф. И. Фельдштейн // Современ. технол. мед. – 2016. – № 2. – С. 98–109.

15. Кацалап, С. Н. Фотодинамическая терапия рецидивной базалиомы / С. Н. Кацалап, О. С. Панова // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24. - № 3. – С. 84–92.

16. Койчубеков, Б. К. Определение размера выборки при планировании научного исследования / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 71–74.

17. Комплексная оценка возрастных изменений кожи / Ю. И. Пиголкин, С. Б. Ткаченко, Г. В. Золотенкова и др. // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61. - № 3. – С. 15–18.
18. Круглова, Л. С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе / Л. С. Круглова, Е. С. Понич // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – № 6. – С.41-47.
19. Лакин, Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 293 с.
20. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2010. – 485 с.
21. Лукьянец, Е. А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии / Е. А. Лукьянец // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2. - № 3. – С. 3–16.
22. Меерович, И. Г. Применение липосом в фотохимиотерапии: липосомы в ФДТ / И. Г. Меерович, Н. А. Оборотова // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 3–9.
23. Мониторинг накопления фотосенсибилизаторов в опухоли методом диффузионной флюоресцентной томографии / Е. В. Загайнова, М. В. Ширманова, М. А. Сироткина и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – № 4. – С. 30–36.
24. Морфотипы старения кожи как критерий отбора на программы сомато-когнитивной профилактики преждевременного старения / А.Н. Ильницкий, М. В. Масная, В. Д. Исманова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. - №2. - С.61-72.
25. Омурзакова, А. Т. Ультразвуковая анатомия кожи: обзор / А. Т. Омурзакова, В. А. Изранов // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. – 2019. – № 4. – С. 105–109.

26. Основные направления фотодинамической терапии в медицине / Р. М. Салмин, А. А. Стенько, И. Г. Жук, М. Ю. Брагов // Новости хирургии. – 2008. – № 3. – С. 155–162.

27. Патент № 2276976 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/409, А61К 47/26, А61К 47/30, А61КР 35/00. Фотосенсибилизатор и способ его получения: № 20004124218/15: заявл. 08.10.2004: опубл. 27.05.2006 / Г. В. Пономарев, Л. Д. Тавровский, А. М. Зарецкий [и др].

28. 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.

29. 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.

30. Перспективы применения фотодинамической терапии в дерматокосметологии / Н. Н. Потекаев, Э. М. Дзыбова, Л. С. Круглова [и др.] // Физиотерапевт. – 2015. – № 2. – С. 57–70.

31. Поняев, А. И. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор) / А. И. Поняев, Я. С. Глухова, Я. С. Черных // Известия СПбГТИ (ТУ). – 2017. – Т. 67. - № 41. – С. 71–79.

32. Применение хлорин еб-фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи / В. Н. Капинус, М. А. Каплан, Е.В. Ярославцева-Исаева [и др.] // Res. Practical Med. J. – 2021. – № 4. – С. 33–43.

33. Радиоволны высокой частоты – инновационный подход к коррекции возрастных изменений кожи: клиническое, иммуногистохимическое исследование / В. Д. Труфанов, Е. А. Коган, Я. А. Юцковская [и др.] // Современ. технол. мед. – 2016. – № 1. – С. 106–117.

34. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии / Ю. Ю. Штиршнайдер, А. В. Миченко, О. Р. Катунина, А. Р. Зубарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 41–52.
35. Современные диагностические технологии в дерматовенерологии (клиническая лекция) / Н. Н. Потекаев, Н. В. Фриго, О. Л. Новожилова, Л. С. Круглова // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. - № 1. – С. 104–114.
36. 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.
37. Сухова, Т. Е. Сравнительная оценка эффективности фотодинамической терапии базальноклеточного рака с внутриочаговым введением Радахлорина и Фотодитазина / Т. Е. Сухова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. - № 1. – С. 78–87.
38. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихонова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – № 3. – С. 57–65.
39. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога / А. П. Безуглый, Н. Н. Бикбулатова, Е. А. Шугинина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 142–152.
40. Утц, С. Р. Методы неинвазивной оценки барьерных свойств кожи / С. Р. Утц, А. В. Каракаева, Е. М. Галкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10/ - № 3. – С. 495–498.
41. Филоненко, Е. В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии / Е. В. Филоненко // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – № 2. – С. 85–85а.
42. 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.

43. Фотобиомодуляция как альтернативный подход к коррекции физиологически измененных состояний живой ткани / С. Л. Малиновская, О. В. Другова, В. В. Борзиков, А. П. Баврина // *Медицинский альманах*. – 2021. – Т. 69. - № 4. – С. 6–17.

44. Фотодинамическая терапия в онкодерматологии и косметологии / М. Л. Гельфонд, О. С. Панова, Е. К. Словоходов [и др.] // *Аппаратная косметология*. – 2017. – № 2. – С. 36-44.

45. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей / Е. В. Санарова, А. В. Ланцова, М. В. Дмитриева [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – № 3. – С. 109–118.

46. Чесноков, Ю. В. Устойчивость растений к патогенам (обзор иностранной литературы) / Ю. В. Чесноков // *Сельхозбиология*. – 2007. – № 1. – С. 16–36.

47. Шепитько, В. И. Возрастные аспекты строения кожи лица человека / В. И. Шепитько, Г. А. Ерошенко, О. Д. Лисаченко // *Мир медицины и биологии*. – 2013. – № 3–2. – С. 40.

48. Шилов, Б. ImageJ программа для изучения медико-биологических изображений: рук-во для исследователя / Б. Шилов, Н. Энглевский. – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. – 312 с.

49. Шляхтин, С. В. Возможности и перспективны использования производных хлорофилла для создания эффективных и безопасных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. Обзор литературы / С. В. Шляхтин, Т. В. Трухачева // *Вестник фармации*. – 2010. – Т. 48. - № 2. – С. 1–20.

50. Юсова, Ж. Ю. Инволюционные изменения кожи: классификация и ультразвуковые изменения / Ж. Ю. Юсова // *Перспективы развития современной медицины: сб. науч. тр. междунар. науч.-практич. конф.* – Воронеж: Инновационный центр развития образования и науки, 2014. – С. 47–49.

51. A comparison of imaging software and conventional cell counting in determining melanocyte density in photodamaged control sample and melanoma in situ biopsies / A. Coakley, T. J. Orłowski, A. Muhlbauer [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2020. – Vol. 47. - № 8. – P. 675–680.

52. A new light-emitting, fabric-based device for photodynamic therapy of actinic keratosis: protocol for a randomized, controlled, multicenter, intra-individual, phase II noninferiority study (the Phosistos Study) / A. S. Vignion-Dewalle, H. Abi Rached, E. Thecua [et al.] // *JMIR Res. Protoc.* – 2019. – Vol. 8. - № 4. – P. e12990.

53. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin / L. Torezan, Y. Chaves, A. Niwa [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2013. – Vol. 39. - № 8. – P. 1197–1201.

54. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage / G. Sanclemente, L. Medina, J. F. Villa [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 25. - № 1. – P. 49–58.

55. Abrahamse, H. New photosensitizers for photodynamic therapy / H. Abrahamse, M. R. Hamblin // *Biochem J.* – 2016. – Vol. 473. - № 4. – P. 347–364.

56. Addor, F. A. S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging / F. A. S. Addor // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 437–443.

57. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy / E. Kohl, L. A. Torezan, M. Landthaler, R. M. Szeimies // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. - № 11. – P. 1261–1269.

58. Alexander, H. Determining skin thickness with pulsed ultra sound / H. Alexander, D. L. Miller // *J. Invest. Dermatol.* – 1979. – Vol. 72. - № 1. – P. 17–19.

59. Askalsky, P. C. Transcranial photobiomodulation for the management of depression: current perspectives / P. C. Askalsky, D. V. Iosifescu // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 3255–3272.

60. Bayerl, C. Skin aging and evidence-based topical strategies / C. Bayerl // *Hautarzt*. – 2016. – Vol. 67. - № 2. – P. 140–147.
61. Bhatt, N. Risk factors and self-perception for facial aging among Nepalese population / N. Bhatt, S. Agrawal, K. Mehta // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2019. – Vol. 18. - № 6. – P. 1794–1799.
62. Biomarker signatures of aging / P. Sebastiani, B. Thyagarajan, F. Sun [et al.] // *Aging Cell*. – 2017. – Vol. 16. - № 2. – P. 329–338.
63. Bladen, J. C. Analysis of hedgehog signaling in periocular sebaceous carcinoma / J.C. Bladen, M. Moosajee, D. Tracey-White [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 256. №4. – P. 853–860.
64. Bland, M. *An Introduction to Medical Statistics*. – 3rd. ed. – Oxford: Oxford University Press, 2000. – 267 p.
65. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines / A. N. Davies, F. Elsner, M. J. Filbet [et al.] // *BMJ Support Palliat. Care*. – 2018. – Vol. 8. - № 3. – P. 241–249.
66. Broeke, J. *Image Processing with ImageJ* / J. Broeke, J. M. Mateos-Perez, J. Pascau. – 2nd ed. – Packt Publishing, 2015. – 256 p.
67. Bruschi, M. L. Photodynamic Therapy of Psoriasis Using Photosensitizers of Vegetable Origin / M. L. Bruschi, J. B. da Silva, H. C. Rosseto // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25. - № 20. – P. 2279–2291.
68. Bullous, A. J. Photosensitizer-antibody conjugates for photodynamic therapy / A. J. Bullous, C. M. Alonso, R. W. Boyle // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2011. – Vol. 10. - № 5. – P. 721–750.
69. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? / Y. Y. Huang, S. K. Sharma, T. Dai [et al.] // *Nanotechnol. Rev.* – 2012. – Vol. 1. - № 2. – P. 111–146.
70. Cancer, aging and immune reconstitution / S. Zanussi, D. Serraino, R. Dolcetti [et al.] // *Anticancer Agents. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. - № 9. – P. 1310–1324.

71. Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris / X. Chen, H. Song, S. Chen [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. 2015. – Vol. 10. - №3. – P. 1194–1198.
72. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy / R. M. Szeimies, L. Torezan, A. Niwa [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. - № 1. – P. 150–159.
73. Collins, T. J. ImageJ for microscopy / T.J. Collins // *BioTechniques* – 2007. – Vol. 43. - № 1S. – P. S25–S30.
74. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer / S. R. Lucena, N. Salazar, T. Gracia-Cazaña [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. - № 10. – P. 25912–25933.
75. Comment on “The ultrastructure of type I collagen at nanoscale: large or small D-spacing distribution? / J. M. Wallace, H. N. Su, L. Y. Ran, Z. H. Chen et al. // *Nanoscale*. – 2014.–Vol. 6. – P. 8134” / J. M. Wallace // *Nanoscale*. – 2015. – Vol. 7. - № 3. – P. 1233–1234.
76. Correlation Between the Sites of Onset of Basal Cell Carcinoma and the Embryonic Fusion Planes in the Auricle / G. Nicoletti, M. M. Tresoldi, A. Malovini [et al.] // *Clin. Med. Insights Oncol.* – 2018. – Vol. 12. – P. 1179554918817328.
77. Current and Future Trends in Molecular Biomarkers for Diagnostic, Prognostic, and Predictive Purposes in Non-Melanoma Skin Cancer / T. K. Nikolouzakis, L. Falzone, K. Lasithiotakis et al. // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. - № 9. – P. 2868.
78. Daylight Photodynamic Therapy: An Update / C. N. Lee, R. Hsu, H. Chen, T.W. Wong // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. - №21. – P. 5195.
79. Dermatological and Epidemiological Profiles of Patients with Albinism in São Paulo, Brazil, between 2010 and 2017: A Cross-Sectional Study / C. R. Marçon, J. C. Moraes, M. A. de Olivas Ferreira, C. B. Oliari // *Dermatology*. – 2019. – Vol. 236. - № 3. – P. 219–227.
80. Dougherty, G. Digital image processing for medical applications / G. Dougherty. – Cambridge: Cambridge University Press, 2009. – 485 p.

81. Drug Delivery Systems for Phthalocyanines for Photodynamic Therapy / J. Rak, P. Pouckova, J. Benes, D. Vetvicka // *Anticancer Res.* – 2019. – Vol. 39. - № 7. – P. 3323–3339.
82. Early Prediction of Corpus Luteum Functionality Using an Imaging Software / A. Salzano, M. Russo, G. Anglani [et al.] // *Front. Vet. Sci.* – 2020. – Vol. 7. – P. 299.
83. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis / M. V. Heppt, T. Steeb, U. Leiter, C. Berking // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – Vol. 33. - № 5. – P. 863–873.
84. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy / A. K. Shetty, M. Kodali, R. Upadhy, L. N. Madhu // *Aging Dis.* – 2018. – Vol. 9. - № 6. – P. 1165–1184.
85. Emerging noninvasive treatments of nonmelanoma skin cancers / E. Tongdee, C. E. Psomadakis, P. Paka [et al.] // *Cutis.* – 2020. – Vol. 105. - № 3. – P. 138–142.
86. Enhanced photodynamic antitumor effect on gastric cancer by a novel photosensitive stealth liposome / Y. Namiki, T. Namiki, M. Date [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2004. – Vol. 50. - № 1. – P. 65–76.
87. Epigallocatechin Gallate Enhances MAL-PDT Cytotoxic Effect on PDT-Resistant Skin Cancer Squamous Cells / D. León, K. Buchegger, R. Silva [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. - № 9. – P. 3327.
88. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses / C. A. Morton, R. M. Szeimies, N. Basset-Séguin [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020. – Vol. 34. - № 1. – P. 17–29.
89. Evaluation for *in vitro* photodynamic activity of chlorin e6-artesunate conjugates by irradiation with different wavelengths of light source / X. Guo, Y. Li, S. Wang et al. // *Макрогетероциклы.* – 2018. – № 4. – С. 378–382.

90. Evaluation of photodynamic therapy in pericoronitis: Protocol of randomized, controlled, double-blind study / T. O. Schalch, M. Palmieri, P. L. Longo et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98. - № 17. – P. e15312.
91. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis / Y. N. Chaves, L. A. Torezan, S. V. Lourenço, C. F. Neto // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2017. – Vol. 33. - № 1. – P. 14–21.
92. Facial rejuvenation using photodynamic therapy with a novel preparation of ALA and hyaluronic acid in young adults / A. Huang, J. K. Nguyen, E. Austin [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2020. – Vol. 312. - № 8. – P. 567–573.
93. Flatt, T. Horizons in the evolution of aging / T. Flatt, L. Partridge // *BMC Biol.* – 2018. – Vol. 16. - № 1. – P. 93.
94. Fractional 1,927 nm Thulium Laser Plus Photodynamic Therapy Compared and Combined for Photodamaged Décolleté Skin: A Side-by-Side Randomized Controlled Trial / K. Hendel, M. Mogensen, E. Wenande [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2020. – Vol. 52. - № 1. – P. 44–52.
95. Friedmann, D. P. Photodynamic Therapy for Cutaneous Photoaging: A Combination Approach / D. P. Friedmann, M. P. Goldman // *Dermatol. Surg.* – 2016. – Vol. 42. - Suppl. 2. – P. S157–S160.
96. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble / V. Kontis, J. E. Bennett, C. D. Mathers [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. - № 10076. – P. 1323–1335.
97. Gait biomechanics in patients with intra-articular tibial plateau fractures – gait analysis at three months compared with age- and gender-matched healthy subjects / A. Fändriks, R. Tranberg, J. Karlsson [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22. - № 1. – P. 702.
98. Gignac, M. A. Adaptation to disability: applying selective optimization with compensation to the behaviors of older adults with osteoarthritis / M. A. Gignac, C. Cott, E. M. Badley // *Psychol. Aging.* – 2002. – Vol. 17. - № 3. – P. 520–524.
99. Glass, G. E. Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy / G. E. Glass // *Aesthet. Surg. J.* – 2021. – Vol. 41. - № 6. – P. 723–738.

100. Gómez Martín, C. Use of ImageJ as an image processing method for the assessment of post-surgical bruises / C. Gómez Martín, G. Martínez Grau // *Skin Res. Technol.* – 2021. – Vol. 27. - № 5. – P. 655–667.
101. Harris, M. *Medical statistics made easy* / M. Harris, G. Taylor. – London: Taylor and Francis, 2006. – 114 p.
102. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder / C. A. Depp, C. E. Davis, D. Mittal [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67. - № 2. – P. 215–221.
103. Hennessy, M. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm / M. Hennessy, M. R. Hamblin // *J. Opt.* – 2017. – Vol. 19. - № 1. – P. 013003.
104. How to spot a basosquamous carcinoma: a study on demographics, clinical-dermatoscopic features and histopathological correlations / D. Sgouros, Z. Apalla, M. Theofili [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2021. – Vol. 31. - № 6. – P. 779–784.
105. Huang, A. Light-Emitting Diode-Based Photodynamic Therapy for Photoaging, Scars, and Dyspigmentation: A Systematic Review / A. Huang, J.K. Nguyen, J. Jagdeo // *Dermatol Surg.* – 2020. – Vol. 46. - №11. – P. 1388–1394.
106. Influence of pharmacological preconditioning on the results of lifting operations efficiency / N. E. Manturova, V. A. Stupin, G. O. Smirnova, E. V. Silina // *Heliyon.* – 2018. – Vol. 4. - № 8. – P. e00758.
107. Josefsen, L. B. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers / L. B. Josefsen, R. W. Boyle // *Met. Based. Drugs.* – 2008. – Vol. 2008. – P. 276109.
108. Kahana, E. Patient proactivity enhancing doctor-patient-family communication in cancer prevention and care among the aged / E. Kahana, B. Kahana // *Patient. Educ. Couns.* – 2003. – Vol. 50. - № 1. – P. 67–73.
109. Kammeyer, A. Oxidation events and skin aging / A. Kammeyer, R. M. Luiten // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – Vol. 21. – P. 16–29.
110. Kobus, K. Remarks on perfection in plastic surgery of the face / K. Kobus, K. Kobus-Zaleśna // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5835167.

111. Kuznetsova, E. V. Assessment of skin photoaging in middle-aged and elder patients with non-melanoma skin cancers / E. V. Kuznetsova, S. B. Tkachenko, E. S. Snarskaya // *Adv. Gerontol.* – 2016. – Vol. 29. - № 5. – P. 806–815.
112. Laser Resurfacing: Full Field and Fractional / J. N. Pozner, B. E. DiBernardo // *Clin. Plast. Surg.* – 2016. – Vol. 43. - № 3. – P. 515–525.
113. Light-emitting diodes in photodynamic therapy in non-melanoma skin cancers – own observations and literature review / A. Erkiert-Polguj, A. Halbina, I. Polak-Pacholczyk, H. Rotsztein // *J. Cosmet. Laser Ther.* – 2016. – Vol. 18. - № 2. – P. 105–110.
114. Local photodynamic action of methylene blue favorably modulates the postinterventional vascular wound healing response / J. Heckenkamp, F. Adili, J. Kishimoto [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 31. - № 6. – P. 1168–1177.
115. Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes / S.H. Karakus, B. Basarir, E.Y. Pinarci [et al.] // *Eye (Lond).* – 2013. – Vol. 27. - № 5. – P. 612–620.
116. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss / P. Avci, G.K. Gupta, J. Clark [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2014. – Vol. 46. - № 2. – P. 144–151.
117. Matsumura, Y. New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs / Y. Matsumura, H. A. Maeda // *Cancer Res.* – 1986. – Vol. 46. – P. 6387–6392.
118. . Daylight photodynamic therapy: Patient willingness to undertake home treatment / L. J. Huang, McLellan, P. O’Mahoney, S. Logan [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 181. – P. 834–835.
119. Monfrecola, G. A Critical Reappraisal of Off-Label Use of Photodynamic Therapy for the Treatment of Non-Neoplastic Skin Conditions / G. Monfrecola, M. Megna, C. Rovati [et al.] // *Dermatology.* – 2021. – Vol. 237. №2. – P. 262–276.

120. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines / C. Newlands, R. Currie, A. Memon [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2016. – Vol. 130. - № S2. – P. S125–S132.
121. Pancar, G. S. The effects of 755 nm alexandrite laser on skin dryness and pruritus / G. S. Pancar, G. Kalkan, O. Eyupoglu // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2020. – Vol. 37. - №1. – P. 29–33.
122. Phelan, E. A. "Successful aging" – where next? / E. A. Phelan, E. B. Larson // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50. - № 7. – P. 1306–1308.
123. Philipp-Dormston, W. G. Photodynamic therapy for esthetic-cosmetic indications / W. G. Philipp-Dormston // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 153. – P. 817–826.
124. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products / B. Mansoori, A. Mohammadi, M. Amin Doustvandi [et al.]// *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2019. – Vol. 26. – P. 395–404.
125. Photodynamic therapy for infections: clinical applications / G. B. Kharkwal, S. K. Sharma, Y. Y. Huang [et al.] // *Lasers. Surg. Med.* – 2011. – Vol. 43. - №7. – P. 755–767.
126. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy / S. Karrer, E. Kohl, K. Feise [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2013. – Vol. 11. - № 2. – P. 137–148.
127. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography / M. A. Sirotkina, L. A. Matveev, M. V. Shirmanova [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 41506.
128. Photodynamic therapy using intense pulsed light for treating actinic keratoses and photoaged skin of the dorsal hands: a randomized placebo-controlled study / E. Kohl, C. Popp, F. Zeman [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 176. - № 2. – P. 352–362.

129. Photolon, a chlorin e6 derivative, triggers ROS production and light-dependent cell death via necrosis / L. Copley, P. van der Watt, K. W. Wirtz [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 40. - № 2. – P. 227–235.
130. Photosensitizer-conjugated magnetic nanoparticles for in vivo simultaneous magnetofluorescent imaging and targeting therapy / P. Huang, Z. Li, J. Lin [et al.] // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32. № 13. – P. 3447–3458.
131. Photodynamic therapy accelerates skin wound healing through promoting re-epithelialization / Z. Yang, X. Hu, L. Zhou [et al.] // *Burns Trauma.* – 2021. – Vol. 9. – P. tkab008.
132. Preoperative mapping of nonmelanoma skin cancer using spatial frequency domain and ultrasound imaging / D. J. Rohrbach, D. Muffoletto, J. Huihui [et al.] // *Acad. Radiol.* – 2014. – Vol. 21. - № 2. – P. 263–270.
133. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In Baltes P.B., Baltes M.M, editors. (Eds.), *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences.* – United Kingdom: Cambridge University Press, 1990. – P. 1–34.
134. Schikowski, T. Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and skin aging / T. Schikowski, J. Krutmann // *Hautarzt.* – 2019. – Vol. 70. - № 3. – P. 158–162.
135. Seynnes, O. R. Simple Muscle Architecture Analysis (SMA): An ImageJ macro tool to automate measurements in B-mode ultrasound scans / O. R. Seynnes, N. J. Cronin // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. - № 2. – P. e0229034.
136. Shah, A. R. The Aging Face / A. R. Shah, P. M. Kennedy // *Med. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 102. - № 6. – P. 1041–1054.
137. Shay, P. Improved techniques and future advances in plastic surgery in global health / P. Shay, P. J. Taub, L. Silver // *Ann. Glob. Health.* – 2016. – Vol. 82. - № 4. – P. 644–648.
138. Siewert, B. The photoactivity of natural products – An overlooked potential of phytomedicines? / B. Siewert, H. Stuppner // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 60. – P. 152985.

139. Sorbellini, E. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update / E. Sorbellini, M. Rucco, F. Rinaldi // *Lasers Med. Sci.* – 2018. – Vol. 33. - № 7. – P. 1431–1439.
140. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011 / E. A. L. Enninga, J. C. Moser, A. L. Weaver [et al.] // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6. - № 10. – P. 2203–2212.
141. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates / C. Franceschi, P. Garagnani, C. Morsiani [et al.] // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 12. - № 5. – P. 61.
142. The Danish Nonmelanoma Skin Cancer Dermatology Database / A. L. Lamberg, H. Sølvsten, U. Lei et al. // *Clin Epidemiol.* 2016. – Vol. 8. – P. 633–636.
143. The personal and social context of planning for end-of-life care / B. Kahana, A. Dan, E. Kahana [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2004. – Vol. 52. - № 7. – P. 1163–1167.
144. Themstrup, L. Patients highly value routine follow-up of skin cancer and cutaneous melanoma / L. Themstrup, G. E. Jemec, J. Lock-Andersen // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60. - № 10. – P. A4713.
145. Tobin, D. J. Introduction to skin aging / D. J. Tobin // *J. Tissue Viability.* – 2017. – Vol. 26. - № 1. – P. 37–46.
146. Toward understanding the high PDT efficacy of chlorin e6–polyvinylpyrrolidone formulations: Photophysical and molecular aspects of photosensitizer–polymer interaction in vitro / H.A. Isakau, M.V. Parkhats, V.N. Knyukshto [et al.] // *J. Photochemistry and Photobiology.* – 2008. – Vol. 92. - № 3. – P. 165–174.
147. Treatment of lip florid papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety / Y. Gao, H. L. Wang, W. S. Wang [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2016. – Vol. 15. – P. 83–87.
148. Ultra-High Frequency Ultrasound, A Promising Diagnostic Technique: Review of the Literature and Single-Center Experience / R. Izzetti, S. Vitali, G. Aringhieri [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2021. – Vol. 72, № 3. – P. 418–431.

149. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management / M. Trakatelli, C. Morton, E. Nagore [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 24. - № 3. – P. 312–329.
150. Use of dermograph for improvement of PpIX precursor's delivery in photodynamic therapy: Experimental and clinical pilot studies / M. B. Requena, P. E. Russignoli, J. D. Vollet-Filho [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2020. – Vol. 29. – P. 101599.
151. Vijg, J. Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span / J. Vijg, E. Le Bourg // *Gerontology.* – 2017. – Vol. 63. - № 5. – P. 432–434.
152. Waalboer-Spuij, R. A review on quality of life in keratinocyte carcinoma patients / R. Waalboer-Spuij, T. E. Nijsten // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2013. – Vol. 148. - № 3. – P. 249–254.
153. Wortsman, X. Diagnosis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa / X. Wortsman // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319. - № 15. – P. 1617–1618