

BIOMEDICAL

PHOTONICS

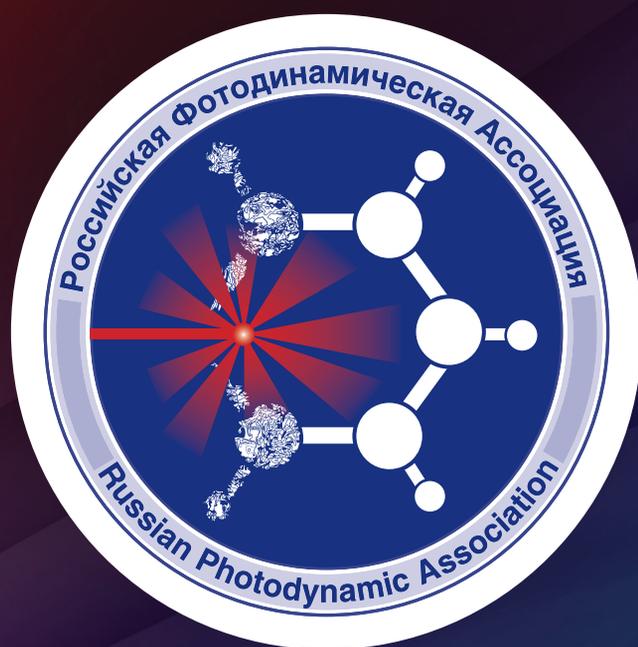
Том 8, № 4, 2019

В НОМЕРЕ:

- Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый
- Микробиологическое исследование эффективности обработки корневого канала эрбиевым лазером
- A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy
- Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них
- Новые подходы к формированию клиничко–статистических групп для оплаты лучевой и химиолучевой терапии на основе клинических рекомендаций с использованием стандартизированных модулей медицинской помощи

BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-дисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЕ».

Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Выпускающий редактор	Мачинская Е.А.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Меркулова О.Е.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

Тел. 8 (495) 945–86–60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ

№ ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Российская Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией Государственного научного центра «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей», (Москва, Россия)

Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН (Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии Государственного научного центра лазерной медицины ФМБА (Москва, Россия)

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Chem.), professor, principal researcher in the V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) of RAS (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientific organizational in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Stranadko E.F., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and vascular therapy in State research centre of laser medicine of FMBA (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotina L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation

The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

The publisher «Agentstvo MORE».
Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff Ivanova-Radkevich V.I.

Science editor professor Mamontov A.S.

Literary editor Moiseeva R.N.

Managing editor Machinskaya E.A.

Translators Urlova A.N.

Romanishkin I.D.

Computer design Kreneva E.I.

Desktop publishing Merkulova O.E.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945–86–60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77–51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый

А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян,
Д.В. Багдасарова, Л.Е. Малишава,
Ф.Н. Усов, М.В. Старкова 4

Микробиологическое исследование эффективности обработки корневого канала эрбиевым лазером

С.Н. Разумова, А.С. Браго, Х.Б. Баракат,
Ю.С. Козлова, Э.В. Величко, Ю.Л. Васильев 11

A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy

Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. 17

ОБЗОРЫ

Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них

М.А. Бейманова, Н.Н. Потехаев, В.В. Петунина 28

ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**Новые подходы к формированию клинко-статистических групп для оплаты лучевой и химиолучевой терапии на основе клинических рекомендаций с использованием стандартизированных модулей медицинской помощи**

Ю.А. Ледовских, Е.В. Семакова,
В.В. Омеляновский, А.А. Кравцов,
Е.А. Прохорович, М.В. Авксентьева,
И.А. Железнякова, А.В. Петровский 36

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Многокурсовая фотодинамическая терапия при базально-клеточном раке кожи центральной зоны лица (клиническое наблюдение)

Е.В. Филоненко, А.Н. Урлова, Ю.В. Вахабова,
С.В. Медведев, О.В. Маторин, Н.И. Григорьевых,
А.Д. Каприн 47

ORIGINAL ARTICLES

Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization

Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K.,
Bagdasarova D.V., Malishava L.E.,
Usov F.N., Starkova M.V. 4

Microbiological study of the efficiency of root canal treatment with Er:YAG laser

Razumova S.N., Brago A.S., Barakat H.B.,
Kozlova Yu.S., Velichko E.V., Vasiliev Yu.L. 11

A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy

Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. 17

REVIEWS

Current state of methods of correction of involutinal changes of skin and the place of photodynamic therapy among them

Beimanova M.A., Potekaev N.N., Petunina V.V. 28

HEALTHCARE
MANAGEMENT**New approaches to formation of diagnosis-related groups for payment for radiotherapy and chemoradiotherapy based on clinical guidelines with the use of standardized modules of healthcare**

Ledovskikh Yu.A., Semakova E.V.,
Omelyanovskiy V.V., Kravtsov A.A.,
Prokhorovich E.A., Avxentyeva M.V.,
Zheleznyakova I.A., Petrovskiy A.V. 36

CASE REPORTS

Multi-course photodynamic therapy of basal cell skin cancer of the central face area (clinical study)

Filonenko E.V., Urlova A.N., Vakhabova Yu.V.,
Medvedev S.V., Matorin O.V., Grigorievykh N.I.,
Kaprin A.D. 47

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КРАСИТЕЛЯ ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЕНЬ

А.Д. Зикийходжаев, Э.К. Сарибекян, Д.В. Багдасарова, Л.Е. Малишава, Ф.Н. Усов, М.В. Старкова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты исследования биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) с помощью метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. В исследование были включены 40 больных раком молочной железы с распространенностью процесса cTis-2N0M0. 1 мл водного раствора красителя индоцианин зеленый вводили периареоларно внутривенно и подкожно со стороны опухоли в дозе активного вещества 5 мг. В ближайшие минуты наблюдали движение красителя по лимфатическим путям в виде «дорожки» способом флуоресценции в инфракрасном спектре с помощью специальной камеры с передачей изображения на экран компьютера. После того, как дорожка достигала подмышечной области и обрывалась, производили разрез кожи и подкожной клетчатки в подмышечной области, рассекали поверхностную фасцию. Выделяли первые контрастированные лимфатические узлы. Частота выявления СЛУ составила 92,5%, из них метастазы выявлены в 20% случаях. В среднем на этап идентификации и удаления СЛУ уходило 17,6 мин. У 7 больных комбинировали применение метода флуоресцентного (краситель ICG) определения СЛУ с радиоизотопным (коллоид Технефит ^{99m}Tc) – во всех случаях идентифицировали одни и те же СЛУ. Применение лимфотропного красителя индоцианин зеленого с последующим выявлением СЛУ методом флуоресценции позволяет с высокой степенью точности диагностировать состояние СЛУ, а также сопоставимо по эффективности с изотопным методом. Выявлены особенности лимфооттока в молочной железе с помощью флуоресцентной лимфографии: обратная зависимость скорости лимфооттока от индекса массы тела и размера молочной железы, отсутствие зависимости от степени птоза железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла, флуоресцентная лимфография, индоцианин зеленый.

Для цитирования: Зикийходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В., Малишава Л.Е., Усов Ф.Н., Старкова М.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10

Контакты: Багдасарова Д.В., e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR BREAST CANCER USING INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE VISUALIZATION

Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V., Malishava L.E., Usov F.N., Starkova M.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

We presented the preliminary results of sentinel lymph node biopsy (SLN) using the method of fluorescent visualization with the indocyanine green. The study included 40 breast cancer patients with the prevalence of the cTis-2N0M0 process. 1 ml of Indocyanine Green (ICG) aqueous solution was administered periareolarly and subcutaneously from the tumor side with total drug dose of 5 mg. In the following few minutes the ICG trail along the lymphatic vessels was observed by its fluorescence in the infrared spectral range using a special camera with image transmitted to a computer screen. After the trail reached the axillary region and broke off, skin and subcutaneous tissue incision in axillary area was made, and the superficial fascia was dissected. The first contrasted lymph nodes were extracted. The incidence of SLN was 92.5%. Metastases were detected in 20% of cases. On average, it took 17.6 minutes to identify and remove the SLN. In 7 patients the use of the fluorescent SLN detection method was combined with radioisotope (Technetium ^{99m}Tc colloid) – in all cases the same SLN was identified. The use of the ICG lymphotropic dye with the subsequent detection of SLN by the fluorescence method makes it possible to diagnose

the status of SLN with a high degree of accuracy and can be comparable in effectiveness with the isotopic method. The specificities of lymphatic drainage were found out with the use of fluorescence lymphography: inverse dependence of the lymphatic drainage rate on the body mass index and breast size, and absence of dependence on degree of ptosis of breast.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, fluorescence lymphography, indocyanine green.

For citations: Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V., Malishava L.E., Usov F.N., Starkova M.V. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 4–10. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–4–10

Contacts: Bagdasarova D.V., e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

Введение

Биопсия сторожевого лимфатического узла является объективным диагностическим критерием, позволяющим оценить степень распространенности злокачественного процесса и играющим ключевую роль в лечении больных ранним раком молочной железы [1]. Под «сторожевым» лимфатическим узлом (СЛУ) понимают узел, который первым находится на пути лимфооттока от исследуемого органа, термин этот ввел британский ученый L.R. Braithwaite в 1923 г. [2]. Наличие или отсутствие метастазов в нем определяет необходимый объем лимфодиссекции. Отсутствие метастаза в СЛУ позволяет более чем в 90% случаев прогнозировать отсутствие метастазов и в остальных лимфатических узлах подмышечной и подключичной клетчатки и не выполнять регионарную лимфаденэктомию в полном объеме, проведение которой часто осложняется длительной лимфореей, присоединением вторичной инфекции, лимфедемой руки, нарушениями функции конечности и развитием постмастэктомического синдрома [3, 4].

В настоящее время существуют два основных метода выявления и идентификации СЛУ, использующих различную технологию лимфографии: с применением радиофармпрепарата или флуоресцирующего красителя. Возможно комбинированное применение данных методов [5, 6]. Изотопный метод определения СЛУ при раке молочной железы (РМЖ) применяют с конца 1990 г. [7, 8]. Данный метод хорошо изучен и представлен во многих публикациях, как зарубежных, так и русскоязычных [9–13]. В основе метода лежит избирательная способность неизменных ретикуло-эндотелиальных клеток лимфатических узлов захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с лимфой из тканевого депо после их введения. Как правило используют раствор натрия пертехнетата, ^{99m}Tc из генератора технеция-99м и лиофилизата, 1 мл которого вводят перитуморально или периареолярно в зону проекции опухоли. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск «сторожевых» лимфатических узлов проводят посредством обзорной сцинтигра-

фии с использованием стандартной томографической гамма-камеры. При интраоперационном поиске СЛУ используют портативный гамма-сканер (GammaFinder II или др.) с возможностью контактного определения уровня радиоактивности искомых лимфоузлов. После идентификации СЛУ его удаляют и проводят срочную диагностику гистологическим или цитологическим методами [14]. Метод использования радиоизотопного коллоида обладает достаточно высокими показателями детекции СЛУ, которые варьируют от 91% до 97% [15]. А показатели чувствительности, специфичности, точности составляют 83,3%, 100%, 94% соответственно [16]. Согласно одному из основных метаанализов, опубликованному в 2006 г. и включившему в себя данные 8059 пациентов, которым выполнили биопсию СЛУ с использованием только радиоизотопного метода, средний показатель обнаружения СЛУ составил 97%, а средний показатель ложноотрицательного результата – 7,4% [15]. При использовании комбинации методов радиоизотопного коллоида и синего красителя отмечено улучшение показателей детекции (ОШ = 2.03, 95% ДИ 1.53–2.69, $P < 0.05$). А показатель ложноотрицательного результата при комбинации двух методов значительно не изменяется и составляет 7,5% (95% ДИ 4.8–11.5%) [16].

Метод определения СЛУ с помощью флуоресцентной лимфографии является относительно новым: первая публикация о его применении появилась в 1999 г. [17]. Биопсия СЛУ с использованием флуоресцирующего красителя является удобным и безопасным интраоперационным методом оценки состояния лимфатических узлов, основным недостатком которого является быстрая скорость прохождения красителя, что предъявляет большие требования к опыту хирурга. В качестве красителя в настоящее время применяют флуоресцирующий препарат – индоцианин зеленый (indocyanine green (ICG)), распределение которого по лимфатическим путям определяют методом флуоресценции в инфракрасном спектре излучения. В метаанализе, опубликованном T. Sugie et al. в 2016 г., было подтверждено, что показатели точности

определения СЛУ при использовании метода ICG и метода с радиоизотопным коллоидом не отличаются [18].

В России имеется небольшой опыт применения ICG, который представлен работой С.М. Портного с соавт. В исследование была включена 81 пациентка с РМЖ 0–III стадий. СЛУ были выявлены у 75 больных – 93%, не найдены в 6 наблюдениях. В первой группе, включавшей 8 больных РМЖ cTisN0M0, СЛУ был найден у 7, у всех – без метастатического поражения. Во второй группе, включавшей 56 больных РМЖ cT1–4N0M0, СЛУ обнаружен у 54 (96%) больных, из них метастазы в СЛУ выявлены в 15 (28%) случаях. Ложноотрицательный результат получен в 2 (4%) случаях из 54. В третьей группе, состоявшей из 17 больных РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с неопределяемыми регионарными метастазами, СЛУ определен у 14 (82%) больных, при этом в 5 (36%) случаях обнаружены метастазы в СЛУ. Ложноотрицательный результат у 2 (14%) из 14 больных. Флуоресценцию проводили с помощью аппарата Photodynamic eye (Hamamatsu, Япония) [19].

В данном исследовании мы изучили возможность определения СЛУ с помощью методики флуоресцентной лимфографии с применением красителя индоцианин зеленый с помощью аппарата SPY 2000. Отличие применяемой методики от других систем флуоресцентной интраоперационной навигации заключается в использовании лазерного источника излучения, работающего в узком диапазоне 805 нм на пике поглощения флуоресцентного контраста.

Исследование и биопсия сторожевого лимфоузла в настоящее время является необходимой процедурой в лечебно-диагностическом процессе, что соответствует международным клиническим рекомендациям (NCCN, ESSMO и др.), а также рекомендациям Ассоциации онкологов России. Применение метода флуоресцентной лимфографии с красителем имеет существенное преимущество по сравнению с изотопным методом в связи с отсутствием угрозы облучения, а также необходимости соблюдения многих норм, условий и материально-технических затрат, обязательных при работе с источниками радиоизлучения.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациенток, из которых 7 человек с распространенностью процесса cTisN0M0, 20 человек – cT1N0M0, 13 человек – cT2N0M0. Возраст больных варьировал от 34 до 80 лет и составил в среднем 52,8 лет. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела больного (кг), h – рост больного (м). Значения ИМТ определялись соответственно общепринятой градации: 18,5–25 кг/м² – нормальный ИМТ,

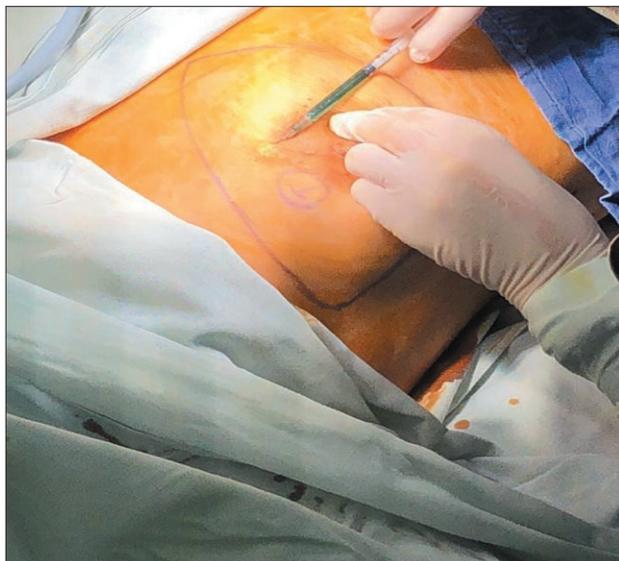


Рис. 1. Периареолярное введение раствора индоцианина зеленого

Fig. 1. Periareolar injection of Indocyanine green

25–29,9 кг/м² – избыточный вес, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения; 35–39,9 кг/м² – II степень ожирения; более 40 кг/м² – III степень ожирения. Индекс массы тела пациенток, включенных в исследование, составил от 18,0 до 38,9, при этом дефицит массы тела зарегистрирован у 2 человек, норма – у 21, избыточная масса – у 10, ожирение I–III степени – у 7. В зависимости от размера молочных желез (по номеру бюстгалтера) женщины распределились следующим образом: маленький размер молочной железы (N1,2) – 12 женщин, средний размер (N3,4) – 22, большой размер (N5,6) – 6 женщин. Всем больным первым этапом лечения выполняли хирургическое лечение в объеме органосохраняющей операции или подкожной ма-



Рис. 2. Флуоресцентная «дорожка» на экране аппарата SP-2000

Fig. 2. Fluorescent “trace” on the screen of SP-2000

стэктомии с реконструкцией эндопротезом с биопсией СЛУ. В качестве красителя применяли индоцианин зеленый (Indocyanine green (ICG)). Препарат испускает флуоресцентное излучение под воздействием света в ближнем инфракрасном диапазоне около 820 нм. Краситель поставляется во флаконе по 25 мг.

Перед проведением процедуры содержимое флакона растворяли в 5 мл воды для инъекции. Далее иглой толщиной G30 забирали 1 мл полученного раствора в инсулиновый шприц U100. После введения пациентки в наркоз периареолярно подкожно вводили 1 мл раствора препарата ICG (5 мг/мл) (рис. 1). Далее в течение 10 с проводили мануальный массаж молочной железы (5–7 круговых движений) в месте введения, что обеспечивало увеличение давления в тканях и способствовало более быстрому проникновению препарата в лимфатические сосуды. Спустя несколько минут при выключенном освещении в операционной определяли движение красителя по лимфатическим путям методом флуоресценции в инфракрасном спектре с лазерным источником излучения с длиной волны 805 нм аппаратом SPY 2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) со специальной камерой, благодаря которой изображение флуоресцентной «дорожки» наблюдали на экране компьютера (рис. 2). После того, как «дорожка» подходила к подмышечной области и обрывалась, производили разрез кожи и подкожной клетчатки в проекции «обрыва» в подмышечной области, рассекали поверхностную фасцию и выделяли хирургическими инструментами контрастированные лимфатические узлы (рис. 3, 4). Выделенные лимфатические узлы удаляли, разрезали по длиннику в 2–3 параллельных плоскостях в зависимости от их размера (рис. 5). Брали соскобы с поверхностей лимфатических узлов на стекла, окрашивали стекла гематоксилин-эозином с последующим проведением срочного цитологического исследования, по результатам которого решали вопрос о необходимости выполнения лимфодиссекции. При обнаружении метастазов выполняли регионарную (подмышечную) лимфаденэктомию. Проводили ревизию клетчатки подключичной зоны. При отсутствии подозрительных участков подключичную клетчатку с лимфатическими узлами сохраняли. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом StatSoft, Inc. (2014) STATISTICA.

Результаты

Методика определения СЛУ с применением препарата ICG была выполнена у 40 больных. Частота выявления СЛУ составила 92,5% случаев (37 больных) ($p < 0,0047$). Метастазы выявлены в 20% случаев (8 больных) ($p < 0,0016$), из них в 6 случаях – по результатам срочного интраоперационного цитологи-



Рис. 3. Разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в аксиллярной области
Fig. 3. Skin and subcutaneous tissue incision in axillary area



Рис. 4. Сторожевой лимфатический узел с накопленным индоцианином зеленым
Fig. 4. Sentinel lymph node with accumulated Indocyanine green



Рис. 5. Сторожевой лимфатический узел на разрезе
Fig. 5. Dissected sentinel lymph node

ческого исследования, в 2 случаях – при плановом гистологическом исследовании (ложноотрицательный результат). Всем пациентам с выявленным метастазом выполнена лимфодиссекция I-II уровня. Метастатический очаг выглядел как белесоватый участок на зеленой плоскости прокрашенного лимфатического узла. В 4 наблюдениях (10%) флуоресценция красителя имела не только в СЛУ, но и в обычном участке подмышечной клетчатки. Пигментация кожи в месте введения красителя сохранялась от нескольких часов до 2 дней. Местных и общих реакций со стороны организма не отмечено. В среднем, на этап идентификации и удаления СЛУ уходило 17,6 мин, причем, после освоения методики оно дополнительно сократилось. Ожидание срочного цитологического ответа составляло 15–20 мин. Отдельное внимание уделено времени появления и развития «дорожки» движения красителя. В подавляющем большинстве случаев (92%) распространение красителя происходило по одной радиарной магистральной дорожке, идущей в направлении от ареолы к области подмышечного коллектора. Редко встречался сетчатый тип лимфооттока (4%) с доминирующим направлением в подмышечную область.

В 3 (7,5%) наблюдениях не удалось проследить путь лимфооттока, в связи с отсутствием доминирующей дорожки. Из них в 1 случае выявлен маркированный СЛУ, несмотря на отсутствие направляющей к нему дорожки красителя. Еще в 1 наблюдении флуоресцирующий очаг в подмышечной области оказался участком подмышечной клетчатки без лимфоузла. Расстояние от места введения ICG до подмышечной области варьировало от 9 до 24 см, в среднем 15,2 см. В 65% наблюдений дорожка развивалась и доходила до подмышечной области от 2 до 6 мин. Максимальное время составило 21 мин. Скорость распространения ICG коррелировала в обратной зависимости от индекса массы тела (6,1 мин – при нормальной массе тела против 8,3 мин – при избыточной,) и размера молочной железы ($p < 0,005$), практически не зависела от длины пути – расстояния от ареолы до подмышечной области и от степени птоза молочной железы. Другими словами, ICG медленнее доходил и накапливался у женщин с избыточным развитием жировой клетчатки, т.е. в случаях, когда можно предположить менее развитую лимфодренажную систему. У 8 произвольно выбранных пациенток с целью двойного одновременного контроля комбинировали применение метода флуоресцентного (краситель ICG) определения СЛУ с радиоизотопным (коллоид Технефит ^{99m}Tc). Во всех наблюдениях идентифицировали одни и те же СЛУ. В одном случае не удалось идентифицировать СЛУ, так как не выявлено накопления ни радиофармпрепарата, ни красителя. Данный случай представляет особый интерес, дополнительно под-

тверждающий объективность и сопоставимость обоих методов определения СЛУ.

Обсуждение

Высокая точность определения СЛУ с помощью флуоресцирующего красителя представляет метод выбора. Существенным преимуществом ICG по сравнению с более распространенным альтернативным радиоизотопным методом является отсутствие радиоактивности и упрощение процедуры в связи с отсутствием необходимости соблюдения многих норм санитарно-эпидемиологической станции: наличие специального помещения, использование персоналом защитных фартуков и пр. Некоторым недостатком является необходимость строгого соблюдения последовательности этапов операции: выполнения отдельного разреза в проекции предполагаемого СЛУ, так как повреждение лимфатических путей до их впадения в СЛУ вызовет быстрое диффузное прокрашивание тканей и невозможность идентифицирования СЛУ. Кроме того, для регистрации датчиком изотопного препарата практически не имеет значение глубина залегания СЛУ. При применении же ICG избыточно развитый в подмышечной области подкожно-жировой слой требует от хирурга работы в необходимом скоростном режиме, так как в случае замедления возможно прокрашивание оставшихся не сторожевых лимфатических узлов и идентифицировать истинный СЛУ становится весьма затруднительным. Учитывая высокую точность и флуоресцентной лимфографии (92,5%) и радиоизотопного методов идентификации СЛУ (91–97% по данным литературы), мы не видим особой необходимости их совмещения в связи с усложнением и удлинением процедуры, не говоря о значительном удорожании применения комбинации обеих методик.

Заключение

Применение лимфотропного красителя индоцианин зеленый для выявления СЛУ методом флуоресценции в инфракрасном диапазоне спектра позволяет с высокой степенью точности диагностировать состояние СЛУ и сопоставимо по эффективности с изотопным методом в группе больных без избыточного веса. Ограничением является поверхностная визуализация путей лимфооттока, что затрудняет или не позволяет применять данную методику у больных с избыточным весом.

Также стоит отметить, что использование метода флуоресцентной лимфографии позволило нам изучить особенности лимфооттока в молочных железах в зависимости от некоторых клинко-конституциональных параметров, не представленных в мировой литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35(5). – P. 561–564.
2. Braithwaite L.R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer // *Br J Surg*. – 1923. – Vol. 11. – P. 7–26.
3. Shaw J.H., Rumball E.M. Complications and local recurrence following lymphadenectomy // *Br J Surg*. – 1990. – Vol. 77. – P. 760–764.
4. Kissin M.W., Querci della Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer // *Br J Surg*. – 1986. – Vol. 73. – P. 580–584.
5. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer // *Br J Surg*. – 2013. – Vol. 100(8). – P. 1037–1044.
6. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (99m) Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study // *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*. – 2015. – Vol. 39(12). – P. 255–266.
7. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // *Ann Surg*. – 1994. – Vol. 220(3). – P. 391–8.
8. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // *Surg Oncol*. – 1993. – Vol. 2(6). – P. 335–9.
9. Дашян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015. – 44 с.
10. Старкова М.В., Зикирходжаев А.Д., Грушина Т.И., Суркова В.С., Славнова Е.Н., Леонтьев А.В. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 422–427.
11. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R., et al. Morbidity results from the NSABP-B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection // *J Surg Oncol*. – 2010. – Vol. 102(2). – P. 111–18.
12. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer // *Br J Surg*. – 2001. – Vol. 88(12). – P. 1644–1648.
13. Edge J., Lloyd N., van der Velde C., Whittaker J. Sentinel lymph node biopsy: An audit of intraoperative assessment after introduction of a cytotechnology service // *South African Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 53(2). – P. 47.
14. Ермаков А.В., Зикирходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., Усов Ф.Н. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (Литературный обзор) // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – Т. 4. – С. 5–13
15. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106(1). – P. 4–16.
16. He P.S., Li F., Li G.H., et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 107.

REFERENCES

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., Perkins C.L., Weaver D.L., Giuliano A.E. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2017, vol. 35(5), pp. 561–564.
2. Braithwaite L.R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer, *Br J Surg*, 1923, vol. 11, pp. 7–26.
3. Shaw J.H., Rumball E.M. Complications and local recurrence following lymphadenectomy, *Br J Surg*, 1990, vol. 77, pp. 760–764.
4. Kissin M.W., Querci della Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer, *Br J Surg*, 1986, vol. 73, pp. 580–584.
5. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., van der Hiel B., van der Vorst J.R., Liefers G.J., Frangioni J.V., van de Velde C.J., van Leeuwen F.W., Vahrmeijer A.L. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Br J Surg*, 2013, vol. 100(8), pp. 1037–1044.
6. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (99m) Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study, *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*, 2015, vol. 39(12), pp. 255–266.
7. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*, 1994, Vol. 220(3), pp. 391–8.
8. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, 1993, vol. 2(6), pp. 335–9.
9. Dashyan G.A., Krivorot'ko P.V., Novikov S.N. *Biopsiya signal'nykh limfaticeskikh uzlov pri rake molochnoy zhelezy: uchebno-metodicheskoe posobie dlya obuchayushchih v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya* [Signal lymph node biopsy for breast cancer: teaching aid for students in higher and continuing professional education]. Sankt-Peterburg, NII onkologii im. N.N. Petrova Publ., 2015. 44 p.
10. Starkova M.V., Zikiryhadzhaev A.D., Grushina T.I., Surkova V.S., Slavnova E.N., Leont'ev A.V. Diagnostic significance of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer, *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2019, vol. 8, no. 6, pp. 422–427. (in Russian)
11. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R., Julian T.B., Anderson S.J., Brown A.M., Skelly J.M., Harlow S.P., Weaver D.L., Mamounas E.P., Costantino J.P., Wolmark N. Morbidity results from the NSABP-B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection, *J Surg Oncol*, 2010, vol. 102(2), pp. 111–18.
12. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer, *Br J Surg*, 2001, vol. 88(12), pp. 1644–1648.
13. Edge J., Lloyd N., van der Velde C., Whittaker J. Sentinel lymph node biopsy: An audit of intraoperative assessment after introduction of a cytotechnology service, *South African Journal of Surgery*, 2015, vol. 53(2), p. 47.
14. Ermakov A.V., Zikiryhadzhaev A.D., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Usov F.N. Biological conceptualization of the sentinel lymph node (Literature review), *Zlokachestvennye opuholi*, 2016, vol. 4, pp. 5–13. (in Russian)
15. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis, *Cancer*, 2006, vol. 106(1), pp. 4–16.

17. Motomura K., Inaji H., Komoike Y., et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients // *Jpn J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 29(12). – P. 604–607.
18. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis // *Int J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 22. – P. 11.
19. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы. Методические особенности // *Онкогинекология.* – 2017. – № 1(21). – С. 11–18.
16. He P.S., Li F., Li G.H., Guo C., Chen T.J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review, *BMC Cancer*, 2016, vol. 16, pp. 107.
17. Motomura K., Inaji H., Komoike Y., Kasugai T., Noguchi S., Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients, *Jpn J Clin Oncol*, 1999, vol. 29(12), pp. 604–607.
18. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A., Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis, *Int J Clin Oncol*, 2017, vol. 22, p. 11.
19. Portnoy S.M., Kuznetsov A.V., Shakirova N.M., Kozlov N.A., Maslyayev A.V., Karpov A.V., Kampova-Polevaya E.B., Mistakopulo M.G., Egorov Yu.S., Anurova O.A., Shendrikova T.A., Gornostaeva A.S. Signal lymph node biopsy using fluorescence lymphography in patients with breast cancer. Methodological features, *Onkoginekologiya*, 2017, no. 1(21), pp. 11–18. (in Russian)

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАБОТКИ КОРНЕВОГО КАНАЛА ЭРБИЕВЫМ ЛАЗЕРОМ

С.Н. Разумова, А.С. Браго, Х.Б. Баракат, Ю.С. Козлова, Э.В. Величко, Ю.Л. Васильев
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

Механическая и медикаментозная обработка корневого канала – важнейшие составляющие успеха эндодонтического лечения. В статье представлены результаты исследования эффективности дезинфекционной обработки корневого канала 17%-ым раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в сочетании с эрбиевым лазером (Er:YAG) *in vitro* и в клинических исследованиях. Исследование *in vitro* выполнено на интактных удаленных зубах, инфицированных штаммами *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguinis* и *Candida albicans*. Опытную группу зубов обрабатывали медикаментозно по стандартному протоколу с использованием 3%-го раствора гипохлорита натрия и 17%-го раствора ЭДТА с последующим облучением эрбиевым лазером. Обработку контрольной группы зубов проводили аналогичным образом, но без облучения лазером. Эффективность обработки оценивали по уменьшению титра КОЕ. В контрольной группе титр КОЕ после механической и медикаментозной обработки снизился в 4 раза, а в опытной группе была достигнута полная стерилизация корневого канала. В клинические исследования были включены две группы пациентов по 35 человек с диагнозом хронический пародонтит. В опытной группе пациентов на последнем этапе лечения проводили обработку корневого канала эрбиевым лазером в течение одной минуты эндодонтической насадкой с энергией 40 мДж с длиной волны 2940 нм, при частоте импульса 10 Гц с 17%-ым раствором ЭДТА и obturировали. В контрольной группе проводили лечение периодонтита без обработки лазером. В контрольной группе пациентов титр КОЕ после механической и медикаментозной обработки снизился в 3–6 раз, а в опытной группе была достигнута полная стерилизация корневого канала. Полученные результаты доказывают, что модификация протокола обработки корневого канала излучением эрбиевого лазера является перспективным направлением в эндодонтии.

Ключевые слова: эрбиевый лазер (Er:YAG), лазерная обработка, эндодонтическое лечение, микробиологическое исследование, корневой канал.

Для цитирования: Разумова С.Н., Браго А.С., Баракат Х.Б., Козлова Ю.С., Величко Э.В., Васильев Ю.Л. Микробиологическое исследование эффективности обработки корневого канала эрбиевым лазером // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 11–16. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-11-16

Контакты: Разумова С.Н., e-mail: razumova_sv@mail.ru

MICROBIOLOGICAL STUDY OF THE EFFICIENCY OF ROOT CANAL TREATMENT WITH ER:YAG LASER

Razumova S.N., Brago A.S., Barakat H.B., Kozlova Yu.S., Velichko E.V., Vasiliev Yu.L.
Peoples Friendship University of Russia (RUDN university), Moscow, Russia

Abstract

Mechanical and drug treatment of the root canal are the most important components of the success of endodontic treatment. This work presents the results on the effectiveness of the root canal disinfection using an erbium laser in combination with a 17% solution of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) *in vitro* and in clinical studies. An *in vitro* study was carried out on removed intact teeth infected with strains of *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguinis*, and *Candida albicans*. An experimental group of teeth was treated medically according to a standard protocol using 3% solution of sodium hypochlorite and 17% solution of EDTA followed by irradiation with erbium laser. The control group was treated similarly but without laser irradiation. The treatment effectiveness was evaluated by the reduction of CFU. After the treatment, in the control group after the mechanical and drug treatment, the CFU amount lowered by 4 times, while the complete sterilization was observed in the experimental group. The clinical studies included two groups of 35 patients each diagnosed with chronic periodontitis. In the experimental group of patients, at the final stage, treatment with erbium laser for 1 min using endodontic piece (40 mJ power, 2940 nm wavelength, 10 Hz pulse rate) and a 17% EDTA solution was performed before filling. Periodontitis treatment in the control group was carried out without the laser treatment. The control group of patients saw the reduction on CFU after the mechanical and drug treatment by 3–6 times, while the experimental group achieved the complete sterilization of the root canals. The obtained results prove that the modification of the root canal treatment by the inclusion of erbium laser irradiation is a promising direction in endodontics.

Keywords: erbium laser (Er:YAG), laser-activated irrigation, endodontic treatment, microbiological study, root canal.

For citations: Razumova S.N., Brago A.S., Barakat H.B., Kozlova Yu.S., Velichko E.V., Vasil'ev Yu.L. Microbiological study of the efficiency of root canal treatment with Er:YAG laser, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 11–16 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–11–16

Contacts: Razumova S.N., e-mail: razumova_sv@mail.ru

Введение

Основными задачами механической и медикаментозной обработки корневого канала наряду с приданием формы удобной для выбранной методики obturации являются удаление инфицированного дентина и дезинфекция корневого канала.

Существующее многообразие методик обработки корневого канала свидетельствует об отсутствии универсального подхода к этой процедуре.

Основным антисептическим препаратом и одновременно лубрикантом является 3–5%-ый раствор гипохлорита натрия. Его недостатком является быстрая инактивация при обработке и нагревании, что требует постоянного орошения обрабатываемой области новой порцией раствора. Кроме того, гипохлорит не активен в отношении некоторых форм микроорганизмов, например, *Enterococcus faecalis*. Для расширения антибактериального спектра в современных протоколах чаще рекомендуется применять 2%-ый раствор хлоргексидина или гидроксид кальция в виде паст для временного пломбирования на 10–14 сут. После применения гидроксида кальция рекомендована повторная обработка корневого канала 3%-ым раствором гипохлорита натрия с последующей промывкой. Далее перед obturацией корневой канал необходимо обработать 17%-ым раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для удаления смазанного слоя. Затем требуется дезинфицировать канал, высушить и obturировать. По данным различных авторов антибактериальная эффективность подобной методики составляет 50–70% [1–3]. Повышение эффективности медикаментозной обработки может быть достигнуто активацией растворов для более глубокого их проникновения в инфицированные области системы корневых каналов. Для этого используются физические методы активации растворов: звуковые, ультразвуковые, гидродинамические и лазерные методики.

Экспериментальные и клинические разработки по применению лазерных технологий в стоматологии и, в частности, в эндодонтии ведутся с 1988 г. и к настоящему времени накоплен большой клинический опыт по применению диодных лазеров в протоколе эндодонтической обработки корневого канала [4–6]. Эрбиевое лазерное излучение применяется в клинической стоматологии в качестве альтернативы механического метода препарирования твердых тканей

зуба с 1997 г. [7, 8]. Возможности использования Er:YAG лазерного излучения (2940 нм) включают лечение кариеса и его осложнений, герметизацию фиссур, проведение резекции верхушек корней при хронических периодонтитах, а также лоскутных операций в оперативной пародонтологии [8].

При традиционном применении лазера в эндодонтии происходит абляция остатков тканей, уничтожение бактерий и удаление смазанного слоя [7, 8].

Таким образом, цель данного исследования заключалась в изучении эффективности дезинфекционной обработки корневого канала эрбиевым лазером (Er:YAG) после стандартной механической и медикаментозной обработки канала.

Материалы и методы

Исследование эффективности механической и медикаментозной обработки корневого канала эрбиевым лазером было проведено с использованием 20 однокорневых зубов, удаленных по поводу заболеваний пародонта. Зубы были дезинфицированы, трепанированы и обработаны по стандартному протоколу механически (ручные инструменты: К-файлы, К-римеры, Н-файлы; машинные инструменты: профайлы, M two) и медикаментозно, с использованием 3%-го раствора гипохлорита натрия и 17%-го раствора ЭДТА с пассивной ультразвуковой активацией растворов. Затем зубы были продезинфицированы в 75%-ом спиртовом растворе, промыты стерильной дистиллированной водой и инфицированы штаммами *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguinis* и *Candida albicans*. После инкубации в течение 7 суток были взяты соскобы дентина со стенок корневого канала. Далее зубы были обработаны механически с использованием ручных и машинных инструментов и медикаментозно с использованием 3%-го раствора гипохлорита натрия и 17%-го раствора ЭДТА с пассивной ультразвуковой активацией ирригантов. После обработки ЭДТА все зубы случайным образом были разделены на две группы. В опытной группе корневые каналы были обработаны 17%-ым раствором ЭДТА в сочетании с эрбиевым лазером в течение 1 мин с энергией 40 мДж, с длиной волны 2940 нм, при частоте импульса 10 Гц. Зубы контрольной группы проходили такую же обработку, но без лазерного воздействия. До медикаментозной обработки

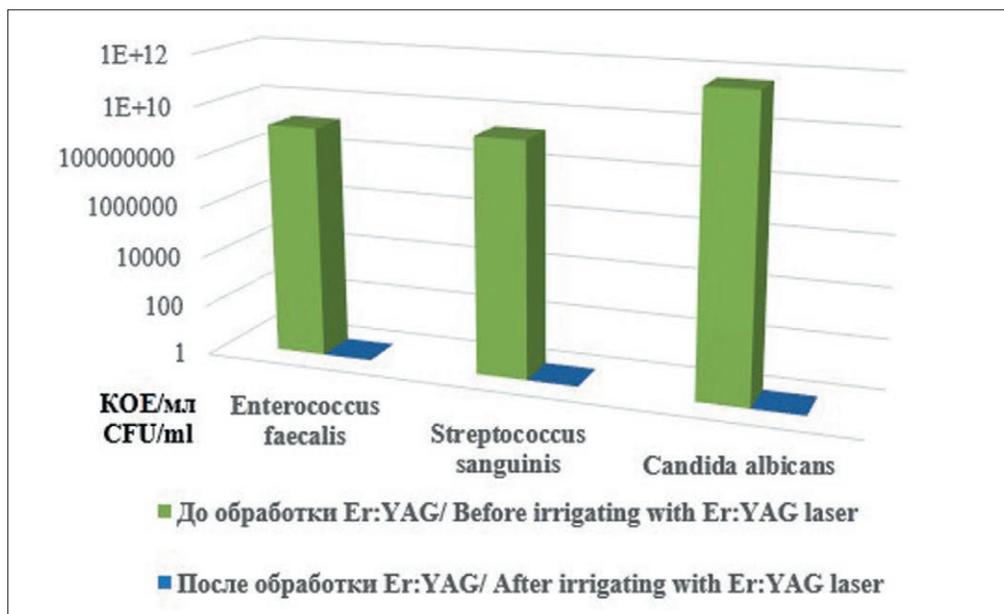


Рис. 1. Микробиологическое исследование в опытной группе на удаленных зубах с применением эрбиевого лазера в сочетании с 17%-ым раствором ЭДТА

Fig. 1. Microbiological study on group 1 extracted teeth using Er:YAG laser

корневого канала и непосредственно после ее окончания были взяты соскобы дентина на микробиологическое исследование. Забор дентина производили со стенок корневого канала стерильным Н-файлом. Дентинные опилки из корневого канала помещали в транспортную среду. Посев содержимого корневого канала осуществляли на плотные питательные среды. Культивировали в аэробном инкубаторе (Binder, Германия) и CO₂-инкубаторе (Lamsystems, Россия) в соответствии с требованиями по условиям инкубации для различных микроорганизмов. Количественную оценку по результату посева проводили по методу Гоулда. Результаты учитывали методом времяпролетной МАСС-спектрометрии (MALDI-TOF), Myla-MS (BioMerieux, Франция).

В клинические исследования антибактериальных свойств эрбиевого лазера были включены 70 пациентов в возрасте 35–60 лет с диагнозом хронический периодонтит (K04.5 хронический апикальный периодонтит. Апикальная гранулема). Опытную группу составили 35 пациентов (19 женщин и 16 мужчин). Эндодонтическое лечение проводили по стандартной методике. Операционное поле очищали щетками с пастой и 2%-ым раствором хлоргексидина и изолировали коффердамом. Удаляли старую реставрацию стерильным бором. Далее заменяли бор, раскрывали полость зуба, механически и медикаментозно обрабатывали корневые каналы ручными и машинными инструментами. Ирригацию корневого канала проводили 3%-ым раствором гипохлорита натрия с пассивной ультразвуковой активацией раствора. На заключительном этапе канал обрабатывали 17%-

ым раствором ЭДТА с эрбиевым лазером в течение 1 мин эндодонтической насадкой с энергией 40 мДж, с длиной волны 2940 нм, при частоте импульса 10 Гц. Световод лазера вводили в устье корневого канала, не касаясь его стенок. Пломбирование корневого канала проводили в это же посещение. Контрольная группа состояла из 35 (20 женщин и 15 мужчин) пациентов, которым проводили такую же обработку корневого канала, но без использования эрбиевого лазера.

Результаты

В исследовании *in vitro* в опытной группе удаленных зубов (группа с обработкой эрбиевым лазером) до медикаментозной обработки корневого канала высеяны высокие титры штаммов *Enterococcus faecalis* (1,42·10⁹ КОЕ/мл), *Streptococcus sanguinis* (2·10⁹ КОЕ/мл) и *Candida albicans* (4,55·10¹¹ КОЕ/мл). После проведения механической и медикаментозной обработки корневых каналов с 17%-ым раствором ЭДТА в сочетании с эрбиевым лазером во всех испытанных образцах рост колоний не зафиксирован. Это свидетельствует о стерилизации корневого канала (рис. 1).

В контрольной группе удаленных зубов (без обработки эрбиевым лазером) установлено достоверное снижение титра штаммов *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguinis* и *Candida albicans*. После проведенной механической и медикаментозной обработки корневых каналов на удаленных зубах зафиксировано достоверное снижение титра колоний вышеперечисленных микроорганизмов в 4 раза ($p < 0,05$) (рис. 2). Титры микроорганизмов после обработ-

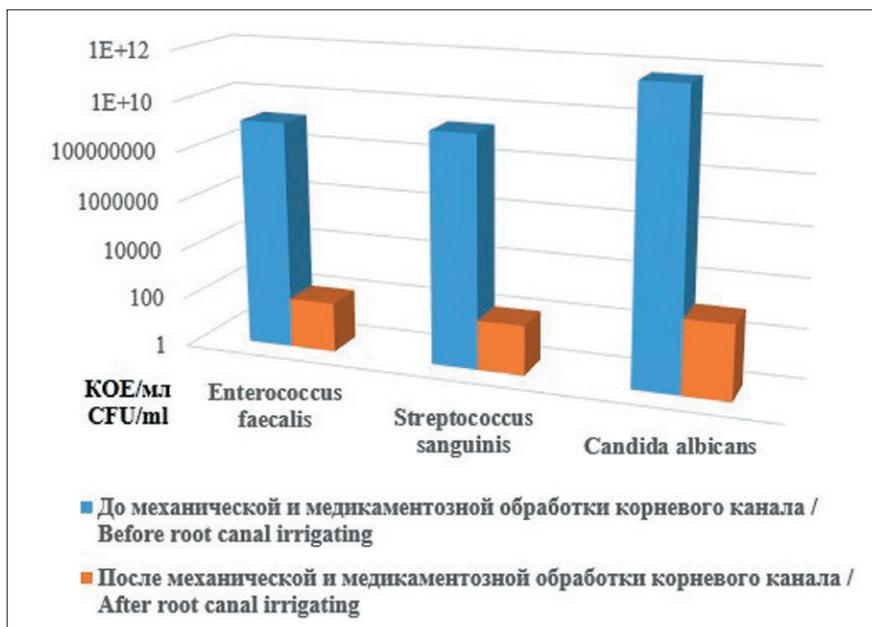


Рис. 2. Микробиологическое исследование в контрольной группе на удаленных зубах без применения эрбиевого лазера
Fig. 2. Microbiological examination in control group on extracted teeth without using ER:YAG laser

ки канала составили: *Enterococcus faecalis* (10^2 КОЕ/мл), *Streptococcus sanguinis* (10^2 КОЕ/мл) и *Candida albicans* (10^3 КОЕ/мл).

Таким образом, проведенные испытания *in vitro* показали, что механическая и медикаментозная обработка корневого канала позволяет снизить количество микроорганизмов до титров 10^2 и 10^3 КОЕ/мл. Дополнительное применение эрбиевого лазера в течение 1 мин с энергией 40 мДж при частоте импульса 10 Гц приводит к полной стерилизации корневого канала.

В исследование эффективности обработки корневых каналов эрбиевым лазером в клинических условиях были включены две группы пациентов с диагнозом хронический периодонтит (K04.5 хронический апикальный периодонтит. Апикальная гранулема) в возрасте от 35 до 60 лет. На этапах эндодонтического лечения были взяты заборы материала для микробиологического исследования: до и после механической, медикаментозной обработки корневого канала, а также после применения эрбиевого лазера.

В опытной группе пациентов сразу после механической обработки корневых каналов (без проведения медикаментозной обработки) высеяны высокие титры *Enterococcus Haemolyticus*, *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus mutans* от 10^5 до 10^8 КОЕ/мл среды. После проведения медикаментозной обработки корневого канала зарегистрировано достоверное снижение титра микроорганизмов в четыре раза до 10^2 КОЕ/мл ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 1. В корневых каналах после обработки эрбиевым лазером в сочетании с 17%-ым раствором

ЭДТА во всех испытанных образцах рост колоний не зафиксирован. Это свидетельствует о стерилизации корневого канала.

В контрольной группе пациентам проводили эндодонтическое лечение по аналогичному протоколу, но без воздействия лазером. Забор материала выполняли до и после медикаментозной обработки корневого канала. Полученные данные представлены в табл. 2. До обработки корневого канала, как и в опытной группе, зафиксированы высокие титры *Enterococcus Haemolyticus*, *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus mutans* от 10^5 до 10^8 КОЕ/мл среды. После медикаментозной обработки выявлено достоверное снижение титра микроорганизмов до 10^2 – 10^3 КОЕ/мл ($p < 0,05$) и не зафиксировано роста только *Streptococcus mitis* (табл. 2).

Обсуждение

Качество медикаментозной обработки корневого канала, осуществляемой по принятым в РФ протоколам проведения эндодонтического лечения, не является достаточным для достижения долговременного клинического эффекта. Модификация протокола обработки корневого канала излучением эрбиевого лазера длиной волны 2940 нм, мощностью 40 мДж, частотой импульса 10 Гц показала высокое качество стерилизации корневого канала. Сходные результаты по изучению Er, Cr: YSGG лазера с длиной волны 2780 нм показаны в исследованиях Т.В. Фурцева и соавт. [9]. Ряд авторов, Л.Ю. Орехова и соавт. [10], И.И. Малов и соавт. [11], С.Л. Блашкова и соавт. [12] в своих исследо-

Таблица 1

Результаты микробиологического исследования основной группы пациентов на этапах эндодонтического лечения

Table 1

Results of a microbiological study of the main group of patients at various stages of endodontic treatment

Опытная группа Main group	Enterococcus Faecalis КОЕ/мл CFU/ml	Staphylococcus Haemolyticus КОЕ/мл CFU/ml	Staphylococcus epidermalis КОЕ/мл CFU/ml	Streptococcus mitis КОЕ/мл CFU/ml	Streptococcus mutans КОЕ/мл CFU/ml
До обработки канала Before irrigation	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁵ – 10 ⁸	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁷
После медикаментозной обработки канала After root canal irrigation	10 ³	10 ²	10 ²	10 ²	10 ²
После медикаментозной обработки канала и обработки лазером After root canal irrigation and Er:YAG laser	Нет роста No growth	Нет роста No growth	Нет роста No growth	Нет роста No growth	Нет роста No growth

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования пациентов группы сравнения на этапах эндодонтического лечения

Table 2

The results of a microbiological study of the control group of patients at the stages of endodontic treatment

Контрольная группа Control group	Enterococcus Faecalis КОЕ/мл CFU, cell/ml	Staphylococcus Haemolyticus КОЕ/мл CFU, cell/ml	Staphylococcus epidermalis КОЕ/мл CFU, cell/ml	Streptococcus mitis КОЕ/мл CFU, cell/ml	Streptococcus mutans КОЕ/мл CFU, cell/ml
До обработки канала Before root canal irrigation	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁵ -10 ⁸	10 ⁷ - 10 ⁸	10 ⁷
После медикаментозной обработки канала After root canal irrigation	10 ³	10 ²	10 ²	Нет роста No growth	10 ²
Значение критерия р P-value	0.009	0.009	0.04	0.000	0.009

ваниях, подтверждают высокую эффективность применения лазеров в эндодонтии. Аналогичные нашим исследованиям данные опубликованы Е. Henninger и соавт. [13]: авторы изучали эффективность излучения эрбиевого лазера на штаммах *Streptococcus gordonii* в сочетании с *Actinomyces oris* или *Fusobacterium nucleatum* и показали эффективность этой обработки при эндодонтических инфекциях. Исследователи различных стран показывают высокую эффективность обработки корневых каналов как диодным, так и эрбиевым лазером [14–16].

Заключение

Таким образом, обработка корневого канала эрбиевым лазером с длиной волны 2940 нм с энергией 40 мДж, частотой импульса 10 Гц, мощностью 0,5–8,4 Вт после стандартного медикаментозного лечения повышает антибактериальную эффективность и позволяет добиться полной стерилизации корневых каналов. Модификация ирригационного протокола при эндодонтическом лечении, в частности, хронического периодонтита K04.5, воздействием излучения эрбиевого лазера является эффективным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рисованная О.Н. Изучение влияния бактериотоксической светотерапии на патогенные возбудители воспалительных заболеваний полости рта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 4. – С. 25–30.
2. Рисованный С.И., Рисованная О.Н. Фотоактивируемая дезинфекция в эндодонтии // Дентал Юг. – 2006. – № 6/41. – С. 22–25.
3. Митронин А.В., Чунихин А.А., Митронин В.А. и соавт. Современные технологии в эндодонтическом лечении // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3., № 13. – С. 40–43.
4. Манак Т.Н., Исапур П.Н., Палий Л.И. Применение лазера в эндодонтии // Военная медицина. – 2015. – № 3 (36). – С. 127–136.
5. Митронин А.В., Беляева Т.С., Жекова А.А. Лазерные технологии в эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита: сравнительная оценка антибактериальной эффективности // Эндодонтия Today. – 2016. – № 2. – С. 27–29.
6. Спиридонова О.И., Куприянова Л.Ю., Никитина М.В. Применение лазера в эндодонтии Сравнительная характеристика с традиционными методами лечения корневых каналов // News of Science and Education. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 003–006.
7. Gutknecht N., Hassan N.A., Martins M.R., et al. Bactericidal effect of 445-nm blue diode laser in the root canal dentin on *Enterococcus faecalis* of human teeth // *Laser Dent Sci.* – 2018. – Vol. 2. – P. 247–254.
8. Asnaashari M., Safavi N. Disinfection of Contaminated Canals by Different Laser Wavelengths, while Performing Root Canal Therapy // *Journal of Lasers in Medical Sciences.* – 2013. – Vol. 4, No. 1. – P. 8–16.
9. Фурцев Т.В., Казановская А.А., Прудникова С.В. Сравнительные результаты антибактериальной обработки корневых каналов по стандартному протоколу с применением гипохлорита натрия (NAOCL) Ии лазера ER, CR: YSGG длиной волны 2780 НМ // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 184–187.
10. Орехова Л.Ю., Порхун Т.В., Вашнева В.Ю. и соавт. Сравнительный анализ степени механической очистки стенки корневого канала при использовании различных лазерных систем и фотосенсибилизаторов // Эндодонтия Today. – 2018. – № 4. – С. 67–69.
11. Малов И.И., Карпунина А.В., Семенова Н.В. и соавт. Сравнительная характеристика современных и традиционных методов дезинфекции корневого канала // Проблемы научной мысли. – 2019. – Т. 5., № 3. – С. 31–34.
12. Блашкова С.Л., Крикун Е.В., Гараев М.М. Сравнительные характеристики поверхности дентина корневого канала при деконтаминации диодным лазером в зависимости от ирригационного раствора // Эндодонтия Today. – 2018. – № 2. – С. 11–14.
13. Henninger E., Berto L.A., Eick S., et al. In Vitro Effect of Er:YAG Laser on Different Single and Mixed Microorganisms Being Associated with Endodontic Infections // *Photobiomodul, Photomed Laser Surg.* – 2019. – Vol. 37. – P. 369–375.
14. Todea D.C.M., Luca R.E., Bălăbuc C.A., et al. Scanning electron microscopy evaluation of the root canal morphology after Er:YAG laser irradiation // *Rom J Morphol Embryol.* – 2018. – Vol. 59(1). – P. 269–275.
15. Tokuc M., Ozalp S., Topcuoglu N., Kulekci G. Bactericidal Effect of 2780nm Er,Cr:YSGG Laser Combined with 940nm Diode Laser in *Enterococcus faecalis* Elimination: A Comparative Study // *Photobiomodul, Photomed Laser Surg.* – 2019. – Vol. 37(8). – P. 489–494.
16. Dragidella A. et al. Antimicrobial efficacy of erbium laser in the endodontic treatment of infected root canals // *Romanian archives of microbiology and immunology.* – 2018. – Vol. 77, Is. 1. – P. 41–49.

REFERENCES

1. Risovannaya O.N. Study of the effect of bacteriotoxic light therapy on pathogens of inflammatory diseases of the oral cavity, *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2005, no. 4, pp. 25–30. (in Russian)
2. Risovannyy S.I., Risovannaya O.N. Photoactivated disinfection in endodontics, *Dental Yug*, 2006, no. 6/41, pp. 22–25. (in Russian)
3. Mitronin A.V., Chunihin A.A., Mitronin V.A., Basova A.A., Abaev Z.M. Actual technologies in endodontic treatment, *Meditsinskiy alfavit*, 2014, vol. 3., no. 13, pp. 40–43. (in Russian)
4. Manak T.N., Isapur P.N., Paliy L.I. Laser application in endodontics, *Voennaya meditsina*, 2015, no. 3 (36), pp. 127–136. (in Russian)
5. Mitronin A.V., Belyaeva T.S., Zhekova A.A. Laser technologies in the endodontic treatment of chronic apical periodontitis: a comparative assessment of antibacterial effectiveness, *Endodontiya Today*, 2016, no. 2, pp. 27–29. (in Russian)
6. Spiridonova O.I., Kupriyanova L.Yu., Nikitina M.V. Laser application in endodontics Comparative characteristic with traditional root canal treatment methods, *News of Science and Education*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 003–006. (in Russian)
7. Gutknecht N., Hassan N.A., Martins M.R., et al. Bactericidal effect of 445-nm blue diode laser in the root canal dentin on *Enterococcus faecalis* of human teeth, *Laser Dent Sci*, 2018, vol. 2, pp. 247–254.
8. Asnaashari M., Safavi N. Disinfection of Contaminated Canals by Different Laser Wavelengths, while Performing Root Canal Therapy, *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 8–16.
9. Furtsev T.V., Kazanovskaya A.A., Prudnikova S.V. Comparative results of antibacterial treatment of root canals according to the standard protocol using sodium hypochlorite (NAOCL) and laser ER, CR: YSGG wavelength of 2780 nm, *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 184–187. (in Russian)
10. Orekhova L.Yu., Porhun T.V., Vashneva V.Yu., Rubezhova E.A. Comparative analysis of the degree of mechanical cleaning of the root canal wall using various laser systems and photosensitizers, *Endodontiya Today*, 2018, no. 4, pp. 67–69. (in Russian)
11. Malov I.I., Karpunina A.V., Semenova N.V., Matveeva A.S., Yastrebova O.Yu. Comparative characteristics of modern and traditional root canal disinfection methods, *Problemy nauchnoy mysli*, 2019, vol. 5., no. 3, pp. 31–34. (in Russian)
12. Blashkova S.L., Krikun E.V., Garaev M.M. Comparative characteristics of the dentin surface of the root canal during decontamination with a diode laser depending on the irrigation solution, *Endodontiya Today*, 2018, no. 2, pp. 11–14. (in Russian)
13. Henninger E., Berto L.A., Eick S., Lussi A., Neuhaus K.W. In Vitro Effect of Er:YAG Laser on Different Single and Mixed Microorganisms Being Associated with Endodontic Infections, *Photobiomodul, Photomed Laser Surg*, 2019, vol. 37, pp. 369–375.
14. Todea D.C.M., Luca R.E., Bălăbuc C.A., Miron M.I., Locovei C., Mocuța D.E. Scanning electron microscopy evaluation of the root canal morphology after Er:YAG laser irradiation, *Rom J Morphol Embryol*, 2018, vol. 59(1), pp. 269–275.
15. Tokuc M., Ozalp S., Topcuoglu N., Kulekci G. Bactericidal Effect of 2780 nm Er,Cr:YSGG Laser Combined with 940 nm Diode Laser in *Enterococcus faecalis* Elimination: A Comparative Study, *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, vol. 37(8), pp. 489–494.
16. Dragidella A. et al. Antimicrobial efficacy of erbium laser in the endodontic treatment of infected root canals, *Romanian archives of microbiology and immunology*, 2018, vol. 77, is. 1, pp. 41–49.

A DIFFUSION EQUATION BASED ALGORITHM FOR DETERMINATION OF THE OPTIMAL NUMBER OF FIBERS USED FOR BREAST CANCER TREATMENT PLANNING IN PHOTODYNAMIC THERAPY

Ismael F.S.¹, Amasha H.M.^{1,2}, Bachir W.H.^{1,3}

¹Damascus University, Damascus, Syria

²Syrian Private University, Damascus, Syria

³Al-Sham Private University, Damascus, Syria

Abstract

It is essential in interstitial Photodynamic therapy (iPDT) treatment planning to ensure a homogeneous distribution within a tumor volume using cylindrical diffusing fibers while keeping the surrounding tissue intact. Light distribution is simulated through two algorithms based on the diffusion equation assuming diffusers as light sources. The first algorithm analyzes the diffusion equation and studies the effects of different variables (optical properties, delivered power, diffuser length, and position). Next, optical properties of breast were applied to estimate the volume that receives accepted light dose from one diffuser. In the second algorithm, multiple diffusers were simulated in order to find the relation between the volume and the number of required diffusers which are needed to cover cubical or cylindrical volume with sufficient light dose. Throughout this study, real values of optical properties, clinical laser power, and treatment time were considered to evaluate sufficient light doses. This study is in agreement with previous works in that optical properties are the major factors influencing light distribution in iPDT. It is shown that for a homogeneous phantom mimicking breast cancer and cubical or cylindrical shape, the number of required fibers N equal $W \times L$ or D^2 respectively.

Keywords: iPDT, diffusion equation, cylindrical diffuser fiber, sufficient light dose, breast cancer.

For citations: Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 17–27. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–17–27

Contacts: Ismael F.S., e-mail: fatimah.esm@gmail.com

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ЧИСЛА ВОЛОКОН ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ВНУТРИТКАНЕВОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ДИФФУЗИОННОГО УРАВНЕНИЯ

Ismael F.S.¹, Amasha H.M.^{1,2}, Bachir W.H.^{1,3}

¹Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

²Частный университет Сирии, Дамаск, Сирия

³Частный университет Аль-Шам, Дамаск, Сирия

Резюме

При планировании внутритканевой фотодинамической терапии (iPDT) с использованием цилиндрических диффузных волокон важно обеспечить однородное распределение света по всему объему опухоли, сохранив при этом целостность окружающей ткани. Авторы данной статьи смоделировали распределение света с помощью двух алгоритмов, основанных на уравнении диффузии, в которых в качестве источников света используются цилиндрические диффузоры. Первый алгоритм анализирует уравнение диффузии и изучает влияние различных переменных (оптических свойств источника, применяемой мощности, длины диффузора и его положения). Затем были использованы параметры оптических свойств молочной железы для оценки объема, который рассчитывает световую дозу от одного диффузора. Во втором алгоритме было смоделировано несколько рассеивателей для нахождения соотношения между объемом и количеством рассеивателей, необходимых для покрытия кубического или цилиндрического объема достаточной световой дозой. На протяжении всего этого исследования рассматривались реальные значения оптических свойств, клинической мощности лазера и времени лечения для оценки достаточных световых доз. Это исследование согласуется с предыдущими работами в том, что оптические свойства являются основными факторами, влияющими на распределение света

при iPDT. Показано, что, для однородного фантома, имитирующего рак молочной железы, кубической или цилиндрической формы, количество требуемых волокон N равно $W \times L$ или D^2 , соответственно.

Ключевые слова: внутритканевая фотодинамическая терапия, уравнение диффузии, волокно с цилиндрическим диффузором, достаточная световая доза, рак молочной железы.

Для цитирования: Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 17–27. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–17–27

Контакты: Ismael F.S., e-mail: fatimah.esm@gmail.com

Introduction

Photodynamic therapy (PDT) combines a light sensitive compound (photosensitizer) with light to generate reactive oxygen species, which, in sufficient quantities, lead to tissue destruction [1]. The development of photoactive compounds that absorb light at longer wavelengths, with greater penetration in tissue, has led to the development of treatments for larger, deep-seated tumors [2].

The diffusion approximation to modeling light transport works well for biological tissues at near-infrared PDT treatment wavelengths, where light scattering dominates over absorption. In addition, numerical solution of the diffusion equation, as used here, allow for the modeling of light transport in systems with time frames that are feasible for clinical application. Also, diffusion theory enables quick estimation of the fluence rate distribution in a homogeneous medium [3].

Recently, computer simulations suggested that cylindrical diffusing fibers (CDFs) are more effective than flat-cut fibers in delivering the therapeutic light in iPDT especially for bulky tumors [4, 5]. B. Farina et al. [6] simulated cylindrical diffuser as linear array of ideal point sources to extract fluence rate distribution in hollow organ. Baran and Foster [7] used GPU for simulation. They modeled the diffuser based on TiO_2 particles. This model predicts a fluence distribution similar to that modeled by B Farina et al. They compared the radial degradation of fluence from the diffuser for both models and demonstrated that a model based on a linear of point sources is sufficient for determining fluence distribution. Baran and Foster in Ref [5], used the same diffuser modeled by them to make comparison between numbers of cylindrical diffusing fibers and flat cleaved ones.

A number of research groups have focused their efforts on optimizing the fiber placements. T.M. Baran et al. [5] demonstrated optimization of six CDFs positions in order to create treatment plans for iPDT of (6.1×7.5×7 cm) in brain. M.D. Altschuler et al. [8] used twelve CDFs in (2.5×3×5 cm). E. Oakley et al. [9] also demonstrated a treatment plan using finite element method and eleven CDFs to deliver an accepted light dose to (5×4×4 cm) in

head and neck cancer. Those studies did not indicate to the ability of single CDF to deliver accepted light doses around it. In the current study, benefits from analyzing the diffusion equation were taken to determine the whole volume with optical properties of breast cancer that has accepted light dose of all its points. This simulation study contains two codes which are regarded as important prior steps for practical procedure that we are planning to do in the laboratory. First code provides programming description of single CDF using diffusion equation. Four available CDFs in the laboratory were simulated in the second code. Results of this study clarifies interaction between external laser power, CDF length and medium optical properties and how it could be useful to determine the required number and full length of fiber tip to cover full volume with suitable fluence rate.

Materials and Methods

Tissue model and software algorithm

Following diagrammatic analysis of equation 2 assumes a cube (5^3 cm^3), divided into fractional (0.5^3 cm^3) cubes, fractional cubes could be smaller if requested. CDF position is the central cube (x, y, z) = (2.5, 2.5, 5). While assuming that the decrement of CDF length starts from the top surface of the cube, the coordinate (z) must be equal to the full length of the corresponding cube. Figure 1 represents the tissue model. The core of the PDT treatment planning simulation is the calculation of the light intensity (fluence rate) distribution in tissue generated by a CDF. Therefore, first code is made as flexible as to calculate the fluence rate $\varphi(r)$ as a function of each variable ($h, l, s, \mu_{\text{eff}}, \mu_a$) independently in every point (pixel) in the cube. The second code allows choosing CDFs number (maximum is four). In addition to changing $l, s, \mu_{\text{eff}}, \mu_a, t, \text{ volume}$ and *distance between pixels*. Figure 2 displays the schematic of the codes. The light distribution, diffusion equation and tissue model were modeled in Matlab (2016a).

Throughout the paper, each observing point receives N rays. N represents the number of source points along the CDF. The points located at equal distances away from

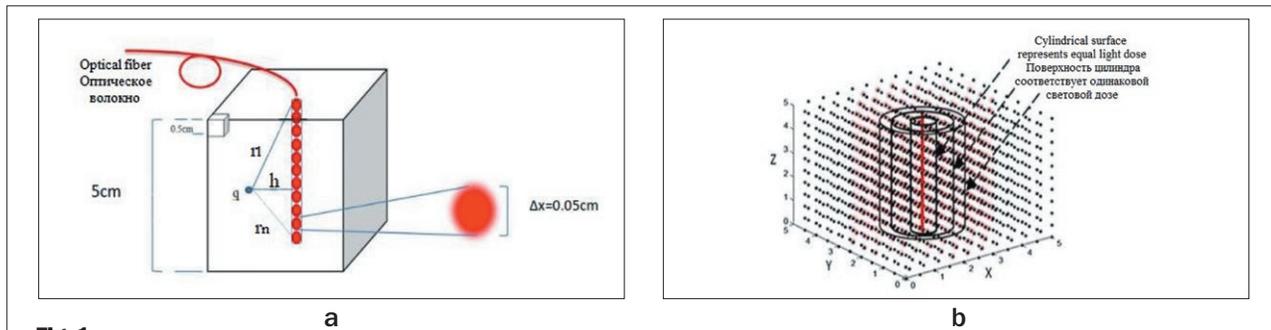


Fig. 1.

a – Cube, fractional cubes, CDF, point source and observing points are the components of the tissue model. Each point receives N rays. N is the number of total source points along the CDF (Dimensions are for clarification and they are not no scale);
 b – Cylindrical surfaces represent points that have equal fluence rate

Рис. 1.

a – Куб, дробные кубы, оптическое волокно с цилиндрическим диффузором (CDF), точечный источник и точки наблюдения являются компонентами модели ткани. Каждая точка получает N лучей. N – это общее количество точек-источников вдоль CDF (размеры даны для пояснения, и они не в масштабе);
 б – Цилиндрические поверхности представляют точки с одинаковой скоростью потока

CDF receive equal light dose and form a cylindrical surface around CDF (fig. 1b).

Laser treatment fiber

This study provides profiling of optical fiber which is made from RD-ML50 (Medlight S.A, Switzerland). Treatment fiber specifications are as follows: transmission of 630–760 nm, overall diameter 1 mm, illumination length of 50 mm, maximum (CW) power density (in air) of 0.5 W/cm, absolute maximum input power of 2.0 W (CW). Treatment regions: breast, prostate, brain, heart, lung and diaphragm. The diffuser length is 5 cm or less (in increments of 0.5 cm); density power, W/cm and energy, J/cm were specified for each fiber) [10].

Diffusion theory

Cylindrical diffuser fiber was modeled in two geometries. Two equations can be found in the literature that estimate the fluence rate emitted from a light source of a length *l* in heterogeneous/homogeneous media (equations 1 and 2). Equation 1 discretizes the diffusing part of the optical fiber as a sum of several point light sources [11–13]. Equation 2 considers the whole fiber as a finite line light source with 2D cylindrical light emission characteristics [14]. The first equation 1 is considered as complex equation to estimate the fluence rate, on the basis that the calculation of the fluence rate at a distance *r* from the fiber is the sum of each light source contribution. Whereas equation 2 computes the fluence rate values using the minimal distance *r* from the fiber.

$$\varphi(r) = \frac{3 s l \mu'_s}{4\pi} \cdot \frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N \frac{e^{-\mu_{eff} r_i}}{r_i} \quad (1)$$

$$\varphi(r) = P \sqrt{\frac{2\delta}{\pi r}} \cdot \frac{e^{-r/\delta}}{2\pi \cdot \mu_a \cdot \delta^2} \quad (2)$$

Where *P* is power of one point, $D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$, δ is the optical penetration depth in m and is equal

to $\sqrt{D/\mu_a}$, *s* is the power of the point source in mW/cm; $\varphi(r)$ is the fluence rate in mW/cm; the quantity $\mu_{eff} = \sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu'_s)}$ is the effective attenuation coefficient in tissues. The differential $\Delta x = l/(N-1)$ is the length of the elemental (discretized) source segment. The odd integer *N* is the number of points used in the summation over the source, with one point always placed in the middle of the CDF. The distance between the *i*_{th} point of the linear light source and the observing point is $r_i = \sqrt{x_i^2 + h^2}$, where $x_i = [(i-1)-(N-1)/2] \cdot \Delta x$ is the cylindrical coordinate along the fiber from the center of the linear source. *h* is the distance between the observing point and the fiber axis as it is shown in fig. 1a. The numerical value of the summation should be independent of *N* (or Δx) if *N* is large enough. Accurate results of the summation can be obtained if $\Delta x = 0.05$ cm. In this study, summing *N* = 101 is available [8, 15]. Obviously, equation 2 is simpler than 1. Depending on geometrical optics equation 1 could be regarded as more accurate method than the equation 2. That is why fluence rate is estimated using the equation 1 throughout this study. For simplicity, we use the light fluence (fluence rate × exposure time) for the PDT dose throughout the paper. The illumination time, through this study, was not fixed (300 sec in the first algorithm and 150 sec in the second algorithm). Final light dose at each point is the summing of light doses that were received from all diffusers. Specifically, tissue necrosis occurs above a threshold light dose [16]. The higher threshold of target dose is determined by minimizing damage to surrounding tissue. To make this study closer to reality, thresholds light dose are assumed to be 20–50 J/cm² and 90–300 J/cm² with optical properties of breast and prostate cancer, respectively [8, 17].

Optical properties of the studied tissues and patient's prostate

Optical properties at 732 nm in human prostate before and after PDT are taken from Altschuler et al. [8] and listed in table 1. While Optical properties of heart, breast,

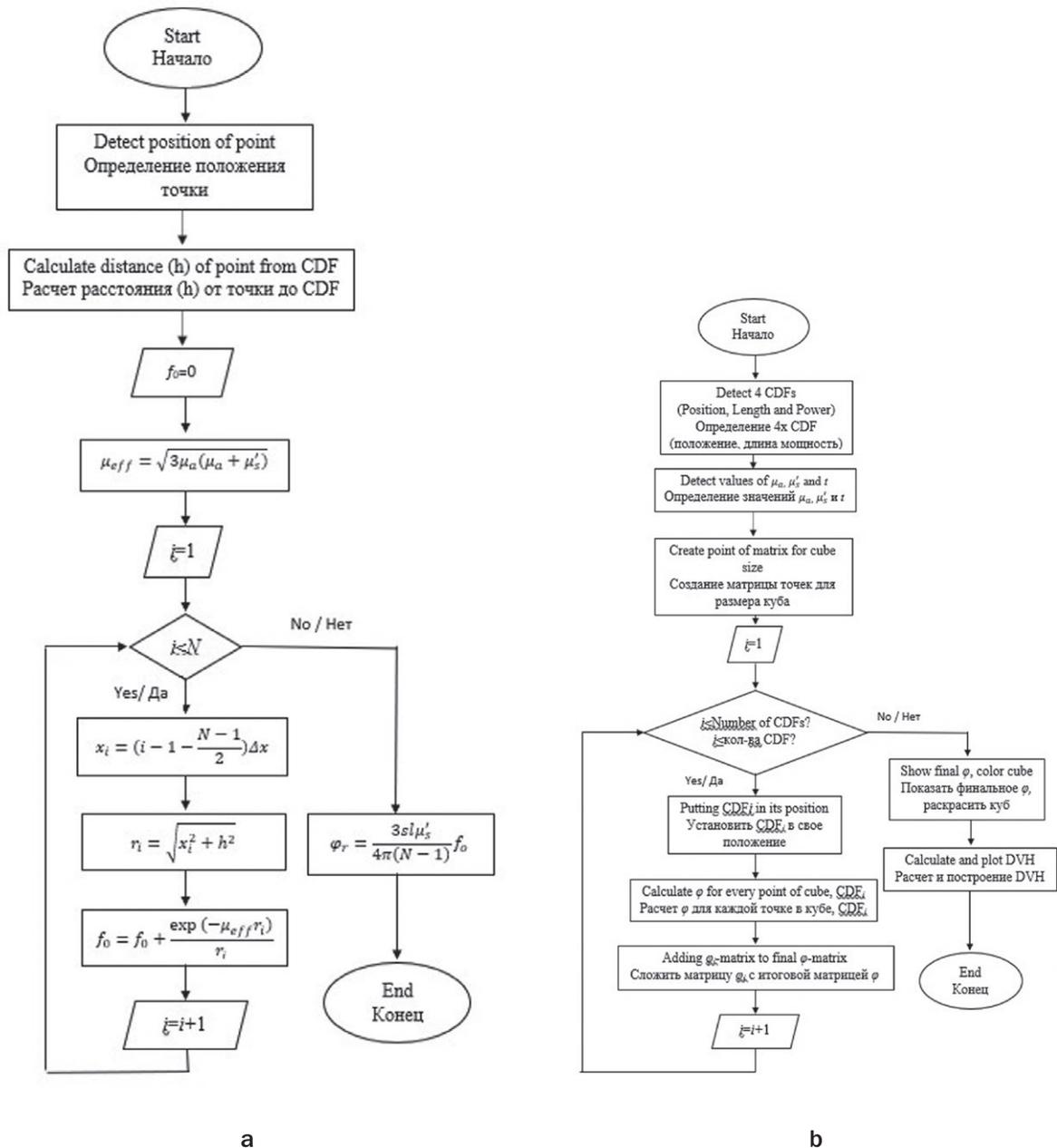


Fig. 2. The block diagram illustrating two software planning algorithms:
 a – Algorithm code for analyzing diffusion theory and CDF specification;
 b – Algorithm code to calculate total fluence light and plotting color cube and Dose Volume Histogram (DVH)

Рис. 2. Блок-схема, иллюстрирующая два алгоритма программы:
 а – Алгоритм кода для анализа теории диффузии и спецификации цилиндрических диффузоров (CDF);
 б – Алгоритм кода для расчета общей плотности света и построения цветного куба и гистограммы доза-объем (DVH)

Table 1

Optical properties at 732 nm in human prostate gland (before and after PDT) for patient number 3 and 5 [8]

Таблица 1

Оптические свойства предстательной железы (до и после ФДТ) для 732 нм пациентов 3 и 5 [8]

Patient Number Номер пациента	Before PDT До ФДТ		After PDT После ФДТ	
	μ_a, cm^{-1}	μ_s', cm^{-1}	μ_a	μ_s', cm^{-1}
3	0.15	22.0	0.07	33.4
5	0.21	11.8	0.13	7.18

Table 2

Optical properties of human heart, breast, lung, diaphragm tissues [11]

Таблица 2

Оптические свойства тканей сердца, молочной железы, легких, диафрагмы человека [11]

Tissue Ткань	λ, nm	μ_a, cm^{-1}	Average Усредненное	μ_s', cm^{-1}	Average Усредненное
Heart Сердце	661	[0.18–0.12]	0.15	[5.22–90.80]	48
Breast (normal) Молочная железа (норма)	660	[0.037–0.11]	0.074	[11.4–13.5]	12.45
Breast (tumor) Молочная железа (опухоль)	690	[0.07–0.1]	0.085	[14.7–17.3]	16
Lung Легкое	661	[0.49–0.88]	0.68	[21.14–22.52]	21.83
Diaphragm Диафрагма	661	[0.15–1.08]	0.62	[9.65–21.7]	15.7

lung, diaphragm tissues are taken from Julia J.L. Sandell and T.C. Zhu review [11] and given in table 2.

Results and discussion

The present study was independent of allowed illumination/dark time or oxygen consumption. Each factor in equation 1 has a different effect. Throughout this part increment in distance is 0.125 cm. Illumination treatment time is 5 min. Source power is 0.5 mW/cm. The following discussion presents four effects.

Distance perpendicular to the fiber axis (*h*)

Figure 3a shows the variation of calculated light fluence distribution for different distances in the same prostate gland (optical properties are taken from table 1). The average optical properties were very different between the upper and lower line. The light fluence rate at 0.5 cm far away from the CDF varied from 64.59 J/cm² (before PDT) to 30.5 J/cm² (after PDT). Significant change of optical properties was observed before and after PDT treatment in the same patient number 3. Figure 3b shows the variation of calculated light fluence distribution for different distances in heart, breast, lung and diaphragm (optical properties are mentioned in the table 2). As a result, closed values of fluence rate were observed when

optical properties approximately the same (of lung and diaphragm). Absorption coefficient of breast is the smallest, so it allows higher distribution light ($\varphi=50 \text{ J/cm}^2$ at 0.5 cm away from CDF). From figure 3b; the values of φ are 50 J/cm² at 0.375 cm for heart, and 50 J/cm² at 0.5 cm for breast. Thus, practically two CDFs are required to deliver 100 J/cm² for points at those distances. In contrast, for lung or diaphragm two CDFs deliver accepted fluence rate 90 J/cm² at 0.125 cm only. More explanation is provided in following absorption and scattering coefficients effects.

Absorption and scattering coefficients effects

Remarkable advances were made in the last two decades to determine the *in vivo* optical properties in humans in a variety of organs. The absorption coefficient varies largely over the visible spectrum, while the scattering coefficient of tissue decreases monotonically as the wavelength increases [18]. The presence of chromophores affects the absorption coefficient. Although the actual range of the *in vivo* optical properties is tissue type dependent, generally varied in the ranges $\mu_a=0.03\text{--}1.6 \text{ cm}^{-1}$ and $\mu_s'=1.2\text{--}40 \text{ cm}^{-1}$ [11]. Since equation 1 is a nonlinear equation of two parameters μ_a and μ_s' , it was very difficult to separate effects of μ_s' and μ_a from

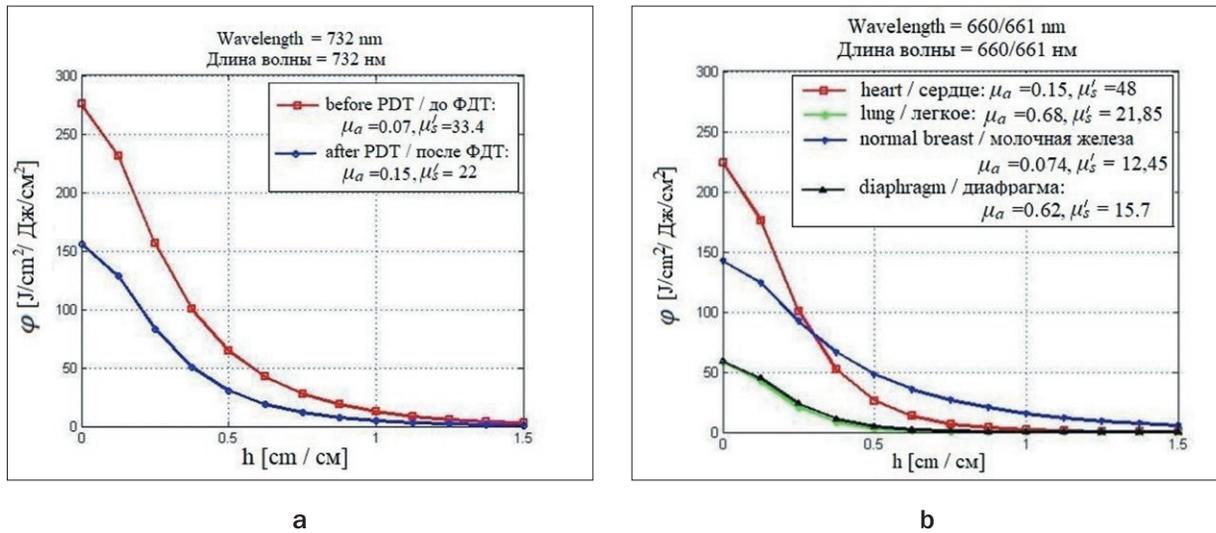


Fig. 3. Fluence rate curve plotted at different distances:
 a – in prostate gland;
 b – for other organs
Рис. 3. Кривая светового потока на разных расстояниях:
 a – в предстательной железе;
 b – для других органов

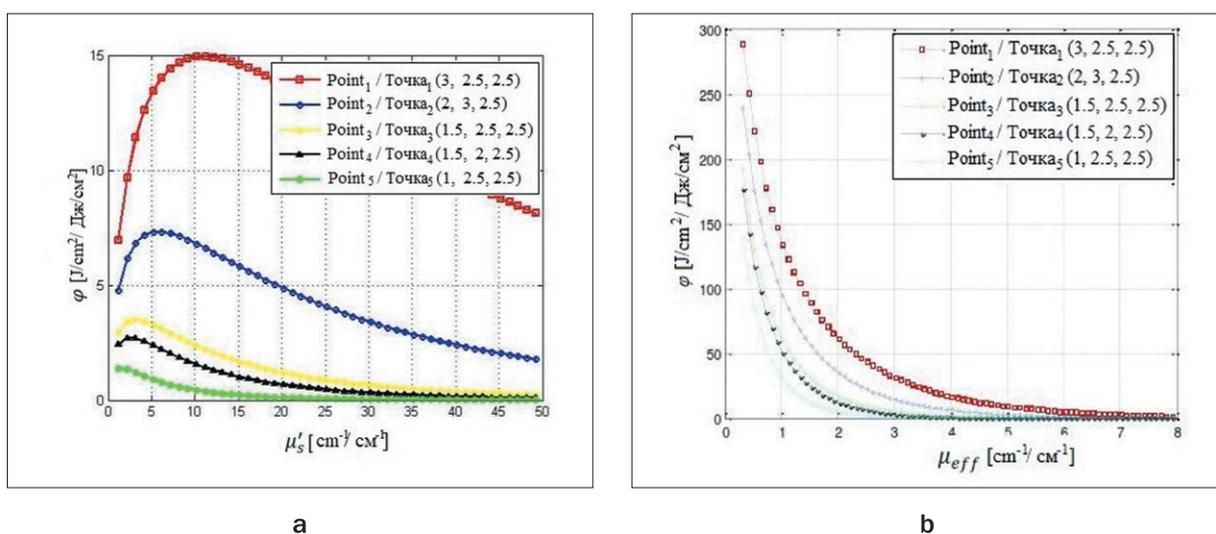
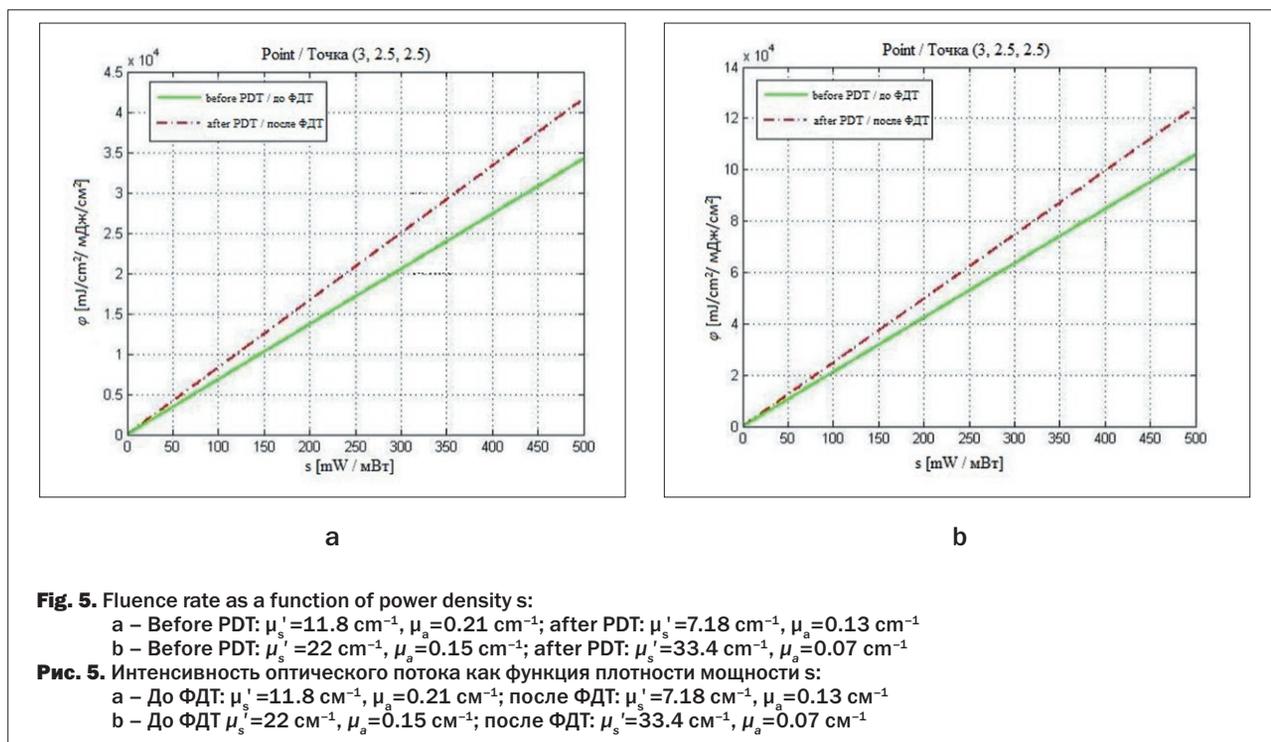


Fig. 4. The dependence of light fluence rate at different points from:
 a – μ'_s ;
 b – μ_{eff}
Рис. 4. Зависимость интенсивности светового потока в разных точках от:
 a – μ'_s ;
 b – μ_{eff}

each other. Now, the studied medium is supposed to be heterogeneous, and five observing points are considered. Therefore, to understand the effective attenuation coefficient effect, it is required to fix μ'_s at 20.6 cm^{-1} (is the average of its range) and μ_{eff} is changing along 0.33–14.13 cm^{-1} . We used these values to understand the expected standard behavior of optical properties, and to anticipate

the variation in tissue constitution that yields the tissue optical properties at any desired wavelength [19]. In the opposite case, μ'_s is changed along its range and μ_{eff} is fixed at value (7.23 cm^{-1}); the average of its range. To explain μ_{eff} and μ'_s effects, five observing points were taken at the distances ($h_1=0.5, h_2=0.7, h_3=1, h_4=1.12, h_5=1.5$) cm away from CDF. These five points represent



the nearest five cylindrical surfaces. Figure 4 shows the relationship between the light fluence rate and the optical properties.

Figure 4a shows that the fluence rate (for point 1) rapidly increases between 1.2 and 10 cm⁻¹, then approximately fixed between 10 and 15 cm⁻¹. As a result, reduced scattering coefficient does not cause increase in fluence rate after value 10 cm⁻¹. For point 2, decline in fluence rate occurs after 7 cm⁻¹. Although the difference in distance is only 2 mm between point 1 and 2, there is a large difference in fluence rate between them. For other points higher values of fluence rate are along 1.2–5 cm⁻¹. As a result, in experimental phantom, for higher distances, it is good to make $\mu'_s \leq \sim 10\text{ cm}^{-1}$. For larger distances (0.7, 1, 1.12, 1.5 cm), it is better to make $\mu'_s \sim 5, 3.2, 3.2, 1.2\text{ cm}^{-1}$, respectively. Figure 4b shows the relationship between the light fluence rate and the effective attenuation coefficient as exponential decay curves. As shown in figure, it is clear that values corresponding to point 1 (0.5 cm) have higher fluence rate values, while lower lines represent other points respectively. For $\varphi(r)$ that was lower than 90 J/cm²; μ_{eff} is 1.53 cm⁻¹ for h_1 . For other points μ_{eff} was 1, 0.73, 0.6, 0.5 cm⁻¹, respectively. Two algorithms allow to change ranges and values of μ'_s and μ_{eff} to get accepted light dose and could be useful in preparing phantoms at laboratories. As a result, knowledge of optical properties of tissues is of great importance for interpretation and quantification of the diagnostic data. Fluence rate at virtual diffuser points depends on optical properties of studied medium. It was $\sim 87.7\text{ J/cm}^2$ with prostate optical properties $\mu'_s=14.3$, $\mu_a=0.3\text{ cm}^{-1}$. While it became

199.5 J/cm² when μ_a decreases by ten times. It is well known that absorption coefficient is included in μ_{eff} expression. From our findings and for the optical properties of all biological tissues studied in ref. [11], it was found that the absorption coefficient μ_a has a more significant influence on light fluence rate distribution than reduced scattering coefficient μ'_s . It is noteworthy to say that our results are valid for wavelength range 600–800 nm at certain wavelengths of human tissues that was also mentioned in ref. [11].

Power density effects (s)

Source catheters are used for both light delivery and measurement of optical properties. Usually, the light dose is given in terms of external power density delivered by the light system. As it is noted in fiber specifications, s is 0.5 mW/cm at maximum allowed input power 2W. The power is considered to be 0.5 mW/cm through all previous study. Consequently, power of full diffuser length is 2.5 W. Maximum power density (in air) is 500 mW/cm (CW) as mentioned in the technical specifications of Medlight CDFs [10], so the power is varied between 0 and 500 mW/cm through the two codes. Optical properties of patients were taken from ref. [8]. As can be seen in figure 5a, optical properties of patient number 5 were $\mu'_s=11.8\text{ cm}^{-1}$, $\mu_a=0.21\text{ cm}^{-1}$ (before PDT). After PDT, the values changed to $\mu'_s=7.18\text{ cm}^{-1}$, $\mu_a=0.13\text{ cm}^{-1}$. Fluence rate became larger after PDT [8].

Figure 5b shows linear relationship between s and $\varphi(r)$ that to deliver accepted fluence rate 90 J/cm², applied power should equal at least $\sim 432\text{ mW/cm}$, while after PDT it decreased to 369 mW/cm. If s is limited at 250, flu-

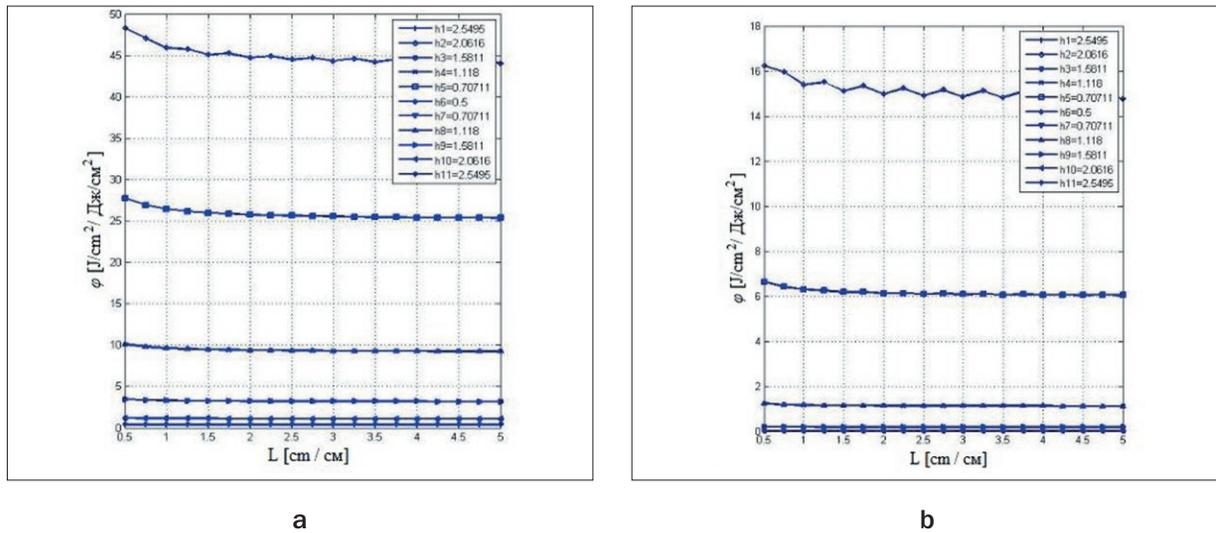


Fig. 6. Fluence rate as function of diffuser length L . $s = 0.5 \text{ mW/cm}$, $\mu_s' = 14 \text{ cm}^{-1}$, $t = 5 \text{ min}$:

- a - $\mu_a = 0.09 \text{ cm}^{-1}$
- b - $\mu_a = 0.3 \text{ cm}^{-1}$

Рис. 6. Интенсивность оптического потока как функция длины диффузора L . $s = 0.5 \text{ мВт/см}$, $\mu_s' = 14 \text{ см}^{-1}$, $t = 5 \text{ мин}$.

- a - $\mu_a = 0.09 \text{ см}^{-1}$
- b - $\mu_a = 0.3 \text{ см}^{-1}$

ence rate is 50 J/cm^2 (before) and 61.5 (after). It was clear that fluence rate became higher after the PDT. Results for patients 2, 4, 12 and 9 [8] confirm that μ_a has a significant effect on light fluence rate distribution.

Cylindrical diffuser length effect

Returning to equation 1; the fluence rate clearly appears proportional to the tip length. Increasing the fluence rate is related to the density of number of source points over the diffuser (N). As a result, the fluence rate at certain point is not affected by varying tip length. This result is illustrated by figure 6.

Figure 6 shows the relationship between ϕ and L . The CDF was positioned at cube center, each line represented two opposite distances. Distances furthest from CDF were shown in small rectangle. As it was expected, light fluence rate was not affected by increasing length, for similar inputs and distances, but if μ_a is changed to 0.3 cm^{-1} , then fluence rate will decrease to about 15 J/cm^2 at $h = 0.5 \text{ cm}$ while it is about 45 J/cm^2 with $\mu_a = 0.09 \text{ cm}^{-1}$.

Clearly there is a big difference between $\phi(h6)$ and $\phi(h5)$. As a result, there is major attenuation in fluence rate as distance increases.

Fluence rate calculations were done using basic diffusion equation (eq. 1). As it is well known, the generating of matrixes in order to calculate fluence rate at each point is a cumbersome procedure. Conditions were determined to accept fluence rate. This condition could be changed as required for a given tissue, photosensitizer or wavelength. Our results agreed with prior works where optical properties have considerable effect on light distribution in any given medium [11]. However, in real

clinical producers, CDF length cannot be changed and practically, due to fixed distances between slots used for guiding PDT fibers inside the tissue which equal 0.5 cm on average [8], distance between tow CDFs could not be less than 0.5 cm .

Volume versus number of CDFs

Actual input parameters had been taken into following consideration. Optical properties of breast cancer are $\mu_a = 0.085 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s' = 16 \text{ cm}^{-1}$ [11]. First algorithm is used to

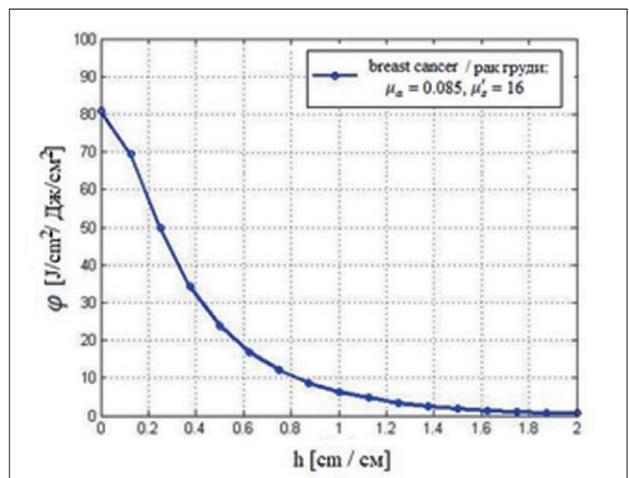


Fig. 7. Fluence rate is as a function of distance for breast cancer tissue. Input parameters are: $s = 50 \text{ mW/cm}$, $t = 150 \text{ sec}$. Light dose at $h = 0.5 \text{ cm}$ is 24 J/cm^2 for breast

Рис. 7. Интенсивность светового потока как функция расстояния для ткани рака молочной железы. Входные параметры: $s = 50 \text{ мВт/см}$, $t = 150 \text{ сек}$. Световая доза при $h = 0.5 \text{ см}$ равна 24 Дж/см^2 для молочной железы

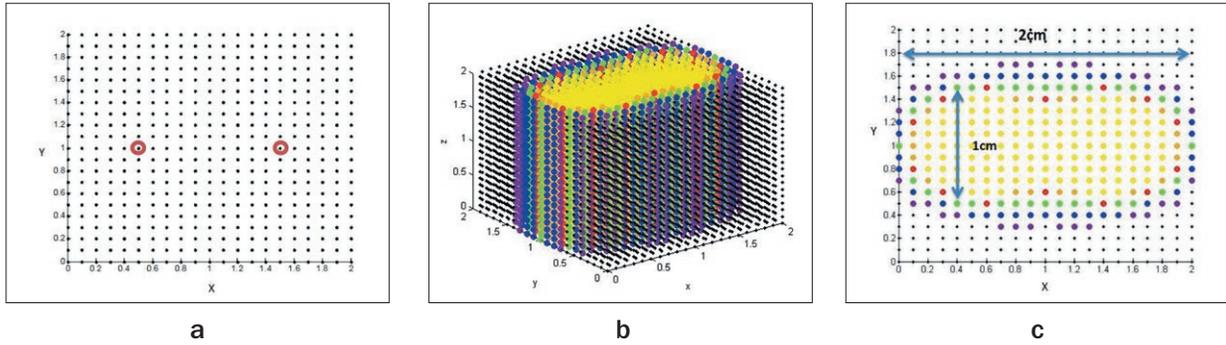


Рис. 8. Light distribution resulted from two CDFs with $s = 50 \text{ mW/cm}^2$, $t = 150 \text{ sec}$, $\mu_a = 0.085 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s' = 16 \text{ cm}^{-1}$:
 a – Top-down view shows positions of CDFs placed at $(0.5, 1, 2)$, $(1.5, 1, 2)$;
 b – Yellow points have accepted dose and form volume $1 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$;
 c – Top-down view of cube after light distribution: light dose in red points is less than 20 J/cm^2 and more than 15 J/cm^2 , green points represent pixels which have dose that is less than 15 J/cm^2 and more than 10 J/cm^2 , blue/ violet points have the dose that is less than 10 J/cm^2

Рис. 8. Распределение света, полученное при использовании двух CDF при $s = 50 \text{ мВт/см}^2$, $t = 150 \text{ с}$, $\mu_a = 0,085 \text{ см}^{-1}$, $\mu_s' = 16 \text{ см}^{-1}$:
 а – Положение CDF, размещенных в точках $(0.5, 1, 2)$, $(1.5, 1, 2)$ (вид сверху);
 б – Желтым цветом выделены точки, получившие необходимую световую дозу. Их объем составляет $1 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$.
 с – Распределение света (вид сверху): доза света в красных точках составляет менее 20 Дж/см^2 и более 15 Дж/см^2 , зеленые точки представляют пиксели с дозой менее 15 Дж/см^2 и более 10 Дж/см^2 , синие/фиолетовые точки имеют дозу менее 10 Дж/см^2

estimate fluence rate along 2.5 cm far away from single CDF (full length of tip is 5 cm) is placed at center of cube ($5 \times 5 \times 5 \text{ cm}$). Initial position of CDF is ($x=2.5 \text{ cm}$, $y=2.5 \text{ cm}$, $z=5 \text{ cm}$); since x, y can be changed along X and Y axes from 0.5 cm to 5 cm, while z must be set at the full length of CDF.

Figure 7 shows that sufficient light dose is reached for approximately 0.25–0.5 cm around CDF. Higher threshold of 50 J/cm^2 is exceeded at $h \leq 0.25 \text{ cm}$. As a result, for optical properties of breast cancer, accepted light dose reaches to volume of one cylinder with full diameter of $D = 1 \text{ cm}$. Figure 8 is the result of second algorithm. Figure 8a shows two CDFs in a line. As can be seen from figure 8a, two CDFs can cover two centimeters in one direction of volume. While approximately only one centimeter in the vertical orientation could be covered with light dose of $20\text{--}50 \text{ J/cm}^2$.

Length of CDFs must be near the height of the volume. For the breast cancer tissue, the covered volume equals approximately $1 \times N \times L \text{ (cm)}$ as represented in figure 8c. N is the number of CDFs, L is the length of diffusers. The volume (with accepted light dose) is $1 \times 2 \times 2 = 4 \text{ cm}^3$. To cover full cube size which is $2 \times 2 \times 2 \text{ (cm)}$, four CDFs must be placed at $(0.5, 0.5, 2)$, $(0.5, 1.5, 2)$, $(1.5, 1.5, 2)$, $(1.5, 0.5, 2)$ (fig. 9a). The maximum covered volume with accepted light dose equals four times of cylinder c_1 (cylinder c_1 is indicated in figure 9b).

It can be concluded that for delivering sufficient light dose ($20\text{--}50 \text{ J/cm}^2$) to any phantom which has cuboid or cylindrical shape and has optical properties of breast cancer, it is needed to place ($W \times L$) or (D^2) CDFs respectively

with distance (1 cm) between each two CDFs. Where, W, L are the rectangular sides and D is the cylinder diameter. Practically, optimization theories are applied to optimize places of a lower number of CDFs [5, 8]. Finding an algorithm to choose suitable powers represents another practical solution to reduce required fibers.

Dose-volume histogram

A DVH, more properly called a cumulative dose volume histogram, expresses the percentage of an organ that has received more than a given dose [20]. It is useful to summarize the volumetric distribution of light doses. Second code allows plotting DVH (fig. 9c) that corresponds to figure 9b. For higher accuracy; distance between pixels has been reduced to 0.05 cm. Consequently, number of slices is 40 slices ($2/0.05 \text{ cm}$); total considered points are $40 \times 40 \times \text{number of slices}$. Plotting the prism with finer voxels causes much longer time to get φ_{total} matrix (final fluence rates resulting from four CDFs), while the time needed to calculate the DVH is only a second or so because no feasibility procedures are involved. Using DVH, it is possible to estimate percentage of points which accumulated sufficient light doses. With optical properties of breast cancer, sufficient light doses are attained in more than 95% of all cube points. Figure 9c shows DVH. Another case is studied with optical properties of brain cancer ($\mu_a = 0.2 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s' = 5 \text{ cm}^{-1}$) [5] (all other inputs are fixed). Results indicate that percentage of the covered volume with accepted light dose is reduced to 10% of the number of pixels with brain cancer ($\mu_a = 0.2 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s' = 5 \text{ cm}^{-1}$). Low level of percent coverage imposes using much more CDFs. T.M. Baran and

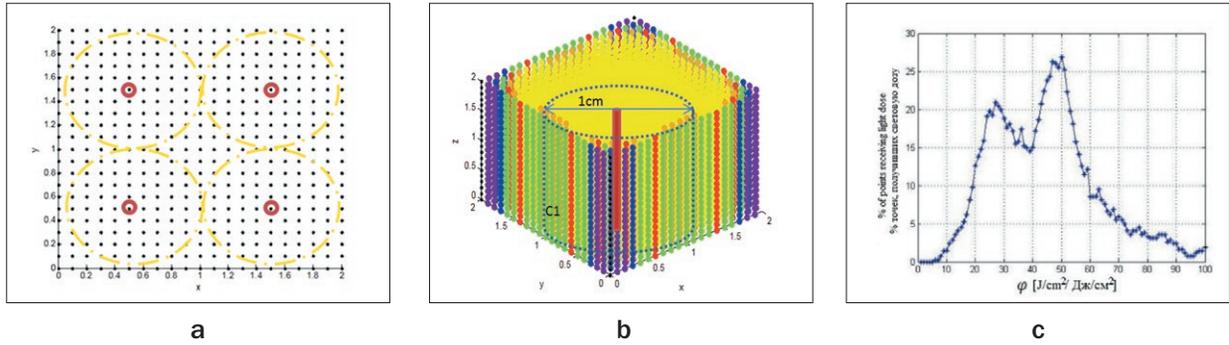


Рис. 9. Light distribution from four CDFs with $s = 50 \text{ mW/cm}$, $t = 150 \text{ sec}$, $\mu_a = 0.085 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s' = 16 \text{ cm}^{-1}$:
 a – Four CDFs placed at (0.5, 0.5, 2), (0.5, 1.5, 2), (1.5, 1.5, 2), (1.5, 0.5, 2);
 b – The distributed light forms a volume that is approximately 2x2x2 cm. Colors are the same as in figure 8;
 c – The Dose-volume histogram for the results of four CDFs with 40x40x40 pixels. The vertical axis is the percent of total pixels that receive light doses. Summing the number of points showed that more than 63000 pixels out of 64000 received sufficient light dose

Рис. 9. Распределение света, полученное при использовании четырех CDF при $s = 50 \text{ мВт/см}$, $t = 150 \text{ с}$, $\mu_a = 0,085 \text{ см}^{-1}$, $\mu_s' = 16 \text{ см}^{-1}$:
 а – Положение четырех CDF, размещенных в точках (0,5, 0,5, 2), (0,5, 1,5, 2), (1,5, 1,5, 2), (1,5, 0,5, 2);
 б – Распределение света образует объем, который составляет примерно 2x2x2 см. Цвета такие же, как на рисунке 8.
 в – Гистограмма «Объем-доза» для результатов четырех CDF с 40x40x40 пикселей. Вертикальная ось – процент от общего количества пикселей, которые получают световые дозы. Суммирование общего количества пикселей показало, что более 63000 пикселей из 64000 получили достаточную световую дозу

T.H. Foster et al. [7] used eight CDFs to deliver 2270–2350 J (333–1178 J/cm²) to accumulate 90 J/cm² in 90% of tumor volume that was 5 cm³ approximately. By raising the delivered power (s) or time treatment the percentage of coverage rises as well. In this regard, consumption of oxygen and the kind of photosensitizer must be considered in *in vivo* studies according to the treated organ.

Conclusion

This study is considered as the first inclusive description of cylindrical diffuser fibers using basic equation of diffusion theory (eq. 1). It was found that optical properties and distance away from CDF had the major effects on light distribution. For light absorbing media (i.e. prostate) which is virtually made of blood, high power is required in order to attain adequate light distribution

in the tissue. On the other hand, for highly scattering media such as breast tissue, increasing the number of CDF fibers with lower power is highly recommended to avoid thermal collateral damage. Moreover, the study provides a guideline for proper localization of optical detectors inside tissue for investigating fluorescence during PDT. In addition, this simulation was very accurate in calculating the light doses at each point because of small size of voxels. Using specific colors for each range of light dose allowed estimating the whole volume covered by the sufficient light dose without referring to the matrixes. This simulation would be flexible regarding changes in variables in equation 1 including time, distance between points and the size of volume structure.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy // *J Natl Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90(12). – P. 889–905.
2. Wilson B.C., Patterson M.S., Lilge L. Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a New paradigm // *Lasers Med Sci.* – 1997. – Vol. 12(3). – P. 182–99.
3. Haskell R.C., Svaasand L.O., Tsay T.T. et al., Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer // *Journal of the Optical Society of America A.* – 1994. – Vol. 11(10). – P. 2727–2741.
4. Shafirstein G., Bellnier D., Oakley E., et al. Interstitial Photodynamic Therapy—A Focused Review // *Cancers.* – 2017. – Vol. 9(2). – E12. doi:10.3390/cancers9020012.

REFERENCES

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy, *J Natl Cancer Inst*, 1998, vol. 90(12), pp. 889–905.
2. Wilson B.C., Patterson M.S., Lilge L. Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a New paradigm, *Lasers Med Sci*, 1997, vol. 12(3), pp. 182–99.
3. Haskell, R.C., Svaasand L.O., Tsay T.T., Feng T.C., McAdams M.S., Tromberg B.J. Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer, *Journal of the Optical Society of America A*, 1994, vol. 11(10), pp. 2727–2741.
4. Shafirstein G., Bellnier D., Oakley E., Hamilton S., Beeson K., Parilov E., Potasek M. Interstitial Photodynamic Therapy—A Focused Review, *Cancers*, 2017. – vol. 9(2), e12. doi:10.3390/cancers9020012.

5. Baran T.M., Foster T.H. Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy // *Med. Phys.* – 2014. – Vol. 41(2). – 022701. doi: 10.1118/1.4862078.
6. Farina B., Saponaro S., Pignoli E., Tomatis S., Marchesini R. Monte Carlo simulation of light fluence in tissue in a cylindrical diffusing fiber geometry // *Phys Med Biol.* – 1999. – Vol. 44(1). – P. 1–11.
7. Baran T.M., Foster T.H. New Monte Carlo model of cylindrical diffusing fibers illustrates axially heterogeneous fluorescence detection: simulation and experimental validation // *J Biomed Opt.* – 2011. – Vol. 16(8). – 085003. doi: 10.1117/1.3613920.
8. Altschuler M.D., Zhu T.C., Li J., Hahn S.M. Optimized interstitial PDT prostate treatment planning with the Cimmino feasibility algorithm // *Med. Phys.* – 2005. – Vol. 32. – P. 3524–3536.
9. Oakley E., Bellnier D.A., Hutson A., et al. Surface Markers for Guiding Cylindrical Diffuser Fiber Insertion in Interstitial Photodynamic Therapy of Head and Neck Cancer // *Lasers Surg Med.* – 2017. – Vol. 49(6). – P. 599–608.
10. Cylindrical light diffuser Model RD. Available at: http://www.med-light.com/pdf/Doc_RD_0801E.pdf. (accessed 28.11.2019)
11. Sandell J.L., Zhu T.C. A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT // *Journal of Biophotonics.* – 2011. – Vol. 4(11–12). – P. 773–87.
12. Dimofte A., Finlay J.C., Liang X., Zhu T.C. Determination of optical properties in heterogeneous turbid media using a cylindrical diffusing fiber // *Physics in Medicine and Biology.* – 2012. – Vol. 57(19). – P. 6025–46.
13. Dimofte A., Finlay J.C., Zhu T.C. A method for determination of the absorption and scattering properties interstitially in turbid media // *Physics in Medicine and Biology.* – 2005. – Vol. 50(10). – P. 2291–311.
14. Jacques S.L., Pogue B.W. Tutorial on diffuse light transport // *Journal of Biomedical Optics.* – 2008. – Vol. 13(4). – P. 041302.
15. Liang X., Wang K.K., Zhu T.C. Feasibility of interstitial diffuse optical tomography using cylindrical diffusing fibers for prostate PDT // *Physics in Medicine and Biology.* – 2013. – Vol. 58(10). – P. 3461–80.
16. Patterson M.S., Madsen S.J., Wilson B.C. Experimental tests of the feasibility of singlet oxygen luminescence monitoring in vivo during photodynamic therapy // *J Photochem Photobiol B.* – 1990. – Vol. 5(1). – P. 69–84.
17. Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of Intraoperative Photodynamic Therapy For Treatment Of Locally Advanced Breast Cancer // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Vol. 5, No. 1. – P. 9–14. doi: 10.24931/2413–9432–2016–5–1–9–14.
18. Nakai T., Nishimura G., Yamamoto K., Tamura M. Expression of optical diffusion coefficient in high-absorption turbid media // *Phys. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 42. – P. 2541–2549.
19. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review // *Phys. Med. Biol.* – Vol. 58(11). – P. 37–61.
20. Rendon A., Beck J.C., Lilge L. Treatment planning using tailored and standard cylindrical light diffusers for Photodynamic therapy of the prostate // *Phys Med Biol.* – 2008. – Vol. 53(4). – P. 1131–1149.
5. Baran T.M., Foster T.H. Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy, *Med. Phys.*, 2014, vol. 41(2), 022701. doi: 10.1118/1.4862078.
6. Farina B., Saponaro S., Pignoli E., Tomatis S., Marchesini R. Monte Carlo simulation of light fluence in tissue in a cylindrical diffusing fiber geometry, *Phys Med Biol*, 1999, vol. 44(1), pp. 1–11.
7. Baran T.M., Foster T.H. New Monte Carlo model of cylindrical diffusing fibers illustrates axially heterogeneous fluorescence detection: simulation and experimental validation, *J Biomed Opt*, 2011, vol. 16(8), 085003. doi: 10.1117/1.3613920.
8. Altschuler M.D., Zhu T.C., Li J., Hahn S.M. Optimized interstitial PDT prostate treatment planning with the Cimmino feasibility algorithm, *Med. Phys.*, 2005, vol. 32, pp. 3524–3536.
9. Oakley E., Bellnier D.A., Hutson A., Wrazen B., Arshad H., Quon H., Shafirstein G. Surface Markers for Guiding Cylindrical Diffuser Fiber Insertion in Interstitial Photodynamic Therapy of Head and Neck Cancer, *Lasers Surg Med*, 2017, vol. 49(6), pp. 599–608.
10. Cylindrical light diffuser Model RD. Available at: http://www.med-light.com/pdf/Doc_RD_0801E.pdf. (accessed 28.11.2019)
11. Sandell J.L., Zhu T.C. A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT, *Journal of Biophotonics*, 2011, vol. 4(11–12), pp. 773–87.
12. Dimofte A., Finlay J.C., Liang X., Zhu T.C. Determination of optical properties in heterogeneous turbid media using a cylindrical diffusing fiber, *Physics in Medicine and Biology*, 2012, vol. 57(19), pp. 6025–46.
13. Dimofte A., Finlay J.C., Zhu T.C. A method for determination of the absorption and scattering properties interstitially in turbid media, *Physics in Medicine and Biology*, 2005, vol. 50(10), pp. 2291–311.
14. Jacques S.L., Pogue B.W. Tutorial on diffuse light transport, *Journal of Biomedical Optics*, 2008, vol. 13(4), pp. 041302.
15. Liang X., Wang K.K., Zhu T.C. Feasibility of interstitial diffuse optical tomography using cylindrical diffusing fibers for prostate PDT, *Physics in Medicine and Biology*, 2013, vol. 58(10), pp. 3461–80.
16. Patterson M.S., Madsen S.J., Wilson B.C. Experimental tests of the feasibility of singlet oxygen luminescence monitoring in vivo during photodynamic therapy, *J Photochem Photobiol B*, 1990, vol. 5(1), pp. 69–84.
17. Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of Intraoperative Photodynamic Therapy For Treatment Of Locally Advanced Breast Cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 9–14. doi: 10.24931/2413–9432–2016–5–1–9–14.
18. Nakai T., Nishimura G., Yamamoto K., Tamura M. Expression of optical diffusion coefficient in high-absorption turbid media, *Phys. Med. Biol.*, 1997, vol. 42, pp. 2541–2549.
19. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review, *Phys. Med. Biol.*, vol. 58(11), pp. 37–61.
20. Rendon A., Beck J.C., Lilge L. Treatment planning using tailored and standard cylindrical light diffusers for Photodynamic therapy of the prostate, *Phys Med Biol*, 2008, vol. 53(4), pp. 1131–1149.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ И МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ НИХ

М.А. Бейманова¹, Н.Н. Потехаев^{1,2}, В.В. Петунина²

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме

Данная работа представляет собой обзор современных научных данных о процессах старения кожи, а также о перспективе использования метода фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений кожи у возрастного населения. Приводятся данные прогнозируемого увеличения продолжительности жизни и, как следствие, потенциального риска возникновения патологий, в том числе кожной локализации. Увеличение продолжительности жизни также демонстрирует и социализацию пожилого населения, вместе с тем возрастающую потребность в преобразении и коррекции инволюционных изменений кожи, но, учитывая риски в связи с наличием хронических заболеваний и возрастающей малигнизации данной когорты, следует тщательно подбирать методики, учитывая вышеперечисленные особенности. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия. Фотодинамическая терапия активно применяется в онкологии, а в последнее время все чаще показывает свою эффективность в эстетическом направлении, соответственно прогнозируемо может использоваться не только у онкологических больных, но и возрастной когорты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, коррекция инволюционных изменений, актинический кератоз.

Для цитирования: Бейманова М.А., Потехаев Н.Н., Петунина В.В. Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 28–35. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–28–35

Контакты: Бейманова М.А., e-mail: beimanova@mail.ru

CURRENT STATE OF METHODS OF CORRECTION OF INVOLUTIONAL CHANGES OF SKIN AND THE PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY AMONG THEM

Beimanova M.A.¹, Potekaev N.N.^{1,2}, Petunina V.V.²

¹Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

This work is a review of modern scientific data on the process of aging, as well as the prospect of using photodynamic therapy for correction of involutional skin changes in the age cohorts, cohorts with a burdened medical history, including cancerous and precancerous skin neoplasms. The data on the predicted increase in life expectancy and, as a consequence, the potential risk of pathologies, including those with skin localization, progression of malignancy processes, as well as the formation of *de novo* elements, is presented. The increase in life expectancy also demonstrates the socialization of the elderly population, along with the increasing need for correction of involutional skin changes. However, considering the risks associated with the chronic diseases and increased malignancy in this cohort, methods have to be carefully selected. One such technique is photodynamic therapy (PDT). PDT is actively used in oncology, and recently has been increasingly showing its aesthetic effectiveness. It can be predictably used not only on cancer patients, but also in an age cohort.

Keywords: photodynamic therapy, correction of involutional changes, actinic keratosis.

For citations: Beimanova M.A., Potekaev N.N., Petunina V.V. Current state of methods of correction of involutional changes of skin and the place of photodynamic therapy among them, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 28–35. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–28–35

Contacts: Beimanova M.A., e-mail: beimanova@mail.ru

За последние годы отмечено стремительное развитие медицины по многим направлениям; не исключением стала так называемая «наука о коже» (cutaneous science). Благодаря OMICS-революции исследователи пришли к пониманию того, что кожа является одним из основных звеньев ключевых нейро-иммуно-эндокринных осей организма. Стратификация кожных заболеваний и отдельных состояний кожного покрова позволяет реализовывать целевые и эффективные методы лечения. Пристальное внимание к состоянию кожи обусловлено значительным увеличением средней продолжительности жизни человека, а также тревожным ростом числа пациентов с такими диагнозами, как диабет, рак кожи и других хронических заболеваний. Вместе с тем, наблюдаемые во всем мире демографические тенденции повышают актуальность поиска клинических решений для многочисленных возрастных (инволюционных) нарушений кожи, вызванных внешними и внутренними факторами. На фоне глубокого изучения темы старения кожи человека, подчеркивается, что поддержание функциональной активности в этом сложном многоклеточном органе является ключевым для сохранения качества жизни в пожилом возрасте [1].

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

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 серый, а доминирующими инволюционными признаками являются морщины. Характерны: выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, морщинистость верхнего и нижнего века, «гофре» в области верхней губы и области подбородка. Наблюдаются атрофические изменения, дисциркуляция в дерме. При ультразвуковом исследовании 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 понижение упругости, тургора и формирование «усталого лица». Внешними признаками этого типа старения являются пастозность, выраженная носогубная складка, со временем опущение углов рта. Выявляется также купероз и розацеа, сглаживание овала лица, обвисание щек, двойной подбородок, складки на шее. Морщины для этого типа старения менее выражены и не являются

ведущим признаком. Нарушение микроциркуляции наблюдается и при данном типе старения, но за счет снижения венозного кровотока и формирования отека в тканях. Ультразвуковая картина характеризуется неоднородной гипозоногенной структурой, плотным эпидермисом, включением межклеточной жидкости.

3. *Старение по смешанному типу* представляет собой сочетанное старение по выше двум описанным типам. Особенностью можно считать сочетание как морщин, так и пастозности, однако у лиц со смешанным типом старения кожи выявляются гиперкератоз, пигментация, характерно истончение кожи и комплексные нарушения микроциркуляции: нарушен как приток крови в дерме, так и венозный отток. Ультразвуковое исследование выявляет в отдельных участках УЗ-признаки первого и второго типов старения кожи: в области подбородка и щек до косметической коррекции визуализируется неоднородная, гипозоногенная структура с плотным эпидермисом и участками разволокнения, в периорбитальной области субэпидермальной гипозоногенной полосой, истончением и уменьшением плотности дермы [2].

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 основного индуктора старения, однако у пожилых людей следует учитывать множество дополнительных факторов, выходящих за рамки условий окружающей среды. Факторы образа жизни, такие как диета, сон, курение, в настоящее время тщательно анализируются, как и общие возрастные состояния (менопауза, диабет, сердечно-легочные заболевания). Все эти факторы могут ускорить естественное ухудшение структуры и функций кожи, что может повлиять на эффективность лечения инволюционных изменений. В настоящее время все актуальнее становится поиск новых подходов в управлении старением кожи [3].

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 (NO_2) 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 на лице в ответ на воздействие мелкодис-

сперсных 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 арилу-гледородного рецептора, эффективно для предотвращения или уменьшения развития пигментации кожи. В реальной ситуации воздействие на кожу человека оказывают оба фактора окружающей среды одновременно: солнечное излучение и механистическое раздражение. Соответствующие эпидемиологические исследования показывают, что твердые частицы, присутствующие в тропосфере, и солнечное ультрафиолетовое излучение взаимодействуют друг с другом. Это позволяет говорить об экологическом старении кожи [4].

С учетом скорости неблагоприятных изменений экологической обстановки, необходимо признать факт, что старение лица – одна из наиболее популярных тем современной «науки о коже». Изменения человеческого лица неизбежно прогрессируют со временем; тем не менее, существует множество методов, как хирургических, так и нехирургических, позволяющих уменьшить стигматизацию при старении и обеспечить пациентов желаемой внешностью [5].

Модификация взглядов на возрастные изменения в коже в аспекте тренда здорового образа жизни нашла свое отражение в формировании программ общественного здравоохранения в ряде стран. Поскольку морщины на лице можно рассматривать как маркер внутреннего старения, есть стимул мотивировать людей к принятию ряда здоровых моделей поведения в пожилом возрасте [6].

Механизмы старения кожи включают действия активных форм кислорода (АФК), мутации митохондриальной ДНК и укорочения теломер, а также гормональные изменения [1]. Скорость старения кожи или ткани в целом определяется переменным преобладанием дегенерации ткани над регенерацией ткани. Разделяют механизмы внутреннего и внешнего (фото-) старения. Особо подчеркивается влияние воздействия ультрафиолета (УФ) на возникновение признаков старения кожи и его переменное влияние в зависимости от глобального местоположения конкретного человека и его типа кожи. 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 явлений, несмотря на недавно

признанные адаптивные реакции на окислительный стресс [7].

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 [8]. В нее укладывалось содействие сохранению здоровья и достижению внешнего благополучия. Е. Kahana и В. Kahana сделали акцент на социально-психологические ресурсы человека, профилактические и корректирующие приспособления, психологическое, экзистенциальное и социальное благополучие [9, 10]. Далее продвинулись в развитии теории «успешного старения» С.А. Depp и D.V. Jeste, показавшие, что даже при наличии инвалидности возможно сохранение физического и когнитивного функционирования и удовлетворенности жизнью в целом [11, 12].

Активное долголетие в настоящее время пропагандируется 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. Существует 90%-ная вероятность того, что ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди южнокорейских женщин в 2030 г., будет выше 86,7 лет, что соответствует самой высокой в мире средней продолжительности жизни в 2012 г., 57%-ная – что она достигнет возраста 90 лет. Прогнозируемая продолжительность жизни женщин в Южной Корее следует за показателями во Франции, Испании и Японии. Существует более, чем 95%-ная вероятность того, что ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди мужчин в Южной Корее, Австралии и Швейцарии превысит 80 лет в 2030 г., и более, чем 27%-ная вероятность – 85 лет. Более половины прогнозируемого увеличения 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, социальных услуг и пенсий [13–15].

Улучшение качества жизни вследствие роста терапевтических возможностей лечения хронических заболеваний – это один из индукторов развития коррекции инволюционных изменений кожи. Перспективы дальнейшего расширения диапазона здоровья – периода, свободного от возрастной нетрудоспособности и болезней – оцениваются критически. Понимание старения человека является серьезной проблемой для физиологических наук. Это становится

все более неотложным вопросом из-за увеличения доли людей, доживающих до преклонного возраста, и из-за изменения основных причин продолжающегося увеличения продолжительности жизни. Предыдущее ее увеличение было почти полностью вызвано предотвращением смертности в первые и средние годы жизни. Этот процесс достиг такого успеха, что в развитых странах остается мало возможностей для значительного дальнейшего увеличения от этой границы. Недавний рост продолжительности жизни населения обусловлен чем-то новым. Мы достигаем старости, как правило, с более крепким здоровьем, и сейчас смертность в пожилом возрасте снижена. В то же время биологией установлено, что почти наверняка не существует фиксированной программы старения, которая вызвана накоплением ущерба на протяжении всей жизни. Становится очевидным, что процесс старения гораздо более податлив, чем мы привыкли думать. Это заставляет исследователей выискивать факторы, которые регулируют эту податливость, и выявлять взаимосвязи между, с одной стороны, внутренними биологическими процессами, вызывающими многие хронические заболевания и нарушения, для которых возраст является безусловно самым большим фактором риска, а с другой стороны, социальные факторы и образ жизни, которые влияют на наши индивидуальные траектории здоровья в пожилом возрасте [16].

Большинство исследователей склонны считать социализацию пожилых людей одним из ключевых направлений развития антивозрастных технологий. В этом аспекте неинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи – наиболее перспективная область дерматологии и косметологии, о чем говорит разнообразие методик, предложенных для коррекции возрастных изменений кожи.

Основные неинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи лица

1. CO₂-лазер (λ 10,6 мкм)

CO₂-лазер является лазером, который работает на газовых смесях. Излучение данного лазера поглощается молекулами воды тканей и клеток, что приводит к процессу vaporization (испарения) и как следствие выбросам тканевых структур с образованием зоны повреждения (абляционный кратер). Минусом CO₂-лазера является выделение тепловой энергии в ткани вокруг участка абляции. Если мощность повышается, то увеличивается скорость удаления ткани, снижая при этом глубину термического воздействия. Длина волны (λ) 10,6 мкм соответствует длинноволновому излучению и позволяет проникать на значительную глубину в отличие от других лазеров [17].

Выделяют 2 режима:

1. Фракционный: а) омоложение, б) коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи

2. Непрерывный: а) удаление новообразований кожи, б) хирургия.

2. 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 CO₂-лазера, что соответствует более быстрому заживлению обрабатываемой поверхности. [18]

Более поверхностное воздействие в отличие от CO₂-лазера:

- омоложение (лазерный пилинг)
- коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи.

3. 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 неоколлагенез и репаративные процессы. Длина волны 1540 (1550нм), затрагивает инфракрасный диапазон излучения, используется для еаблятивного фракционного фототермолиза [19].

Область применения:

- коррекция инволюционных изменений кожи
- коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи
- стоматология
- офтальмология

4. Интенсивный импульсный свет (IPL)

Интенсивный импульсный свет (IPL) 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 желтый спектры – на средние слои кожи, а инфракрасные – на глубокие. Зеленый свет достигает уровня сосочкового слоя дермы и воздействует на сосуды, залегающие в данной области [20, 21].

Красный спектр используется для эпиляции темных волос, зеленый спектр для сосудистых мальформаций и коррекции гиперпигментаций.

5. Воздействие радиоволн высокой частоты

Морфологические изменения при воздействии радиоволнами высокой частоты происходят в глубоких слоях дермы и прилегающей жировой клетчатке. При этом ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса дермы вызывает расширение глубоких слоев дермы с накоплением коллагенов 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 мес после однократного воздействия [22]. Существует RF-микронидлинг и RF-лифтинг в коррекции инволюционных изменений кожи.

6. Фотодинамическая терапия (ФДТ)

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения: одним из компонентов служит фотосенсибилизатор (ФС), другим – свет низкоэнергетического лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения ФС. Сущность ФДТ состоит в избирательной деструкции патологических тканей, достигающейся за счет разности концентрации ФС в патологической и нормальной тканях, а также локальному использованию светового источника.

Применение ФДТ в современной дерматологии и косметологии связаны с различными направлениями. Некоторые видят в этой методике новые возможности для терапии микробных инфекций, осложненных резистентностью микроорганизмов. Клинический опыт применения ФДТ в области дерматологии для терапии инфекций связан, в основном, с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и с использованием модификаций фенотиазина в стоматологии. Ожидается, что в ближайшие годы будет внедрено применение ФДТ для лечения сложных инфекций с использованием современных противомикробных ФС, таргетированных в отношении микробных клеток [23]. Лечение папилломатозов при помощи сочетания хирургического метода и ФДТ 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 [24].

Все чаще перспективы и результаты применения ФДТ обсуждаются на различных международных конференциях экспертами в области медицинской косметологии. ФДТ может способствовать коррекции пигментации, уменьшению шероховатости кожи, коррекции мелких морщин и улучшению цвета лица, а также уменьшению актинического эластоза. Омолаживающее воздействие различных методик ФДТ при применении различных режимов с разными ФС документально подтверждается в публикациях. В частности, доказано, что топическая ФДТ «купирует» некоторые признаки старения кожи: уменьшается выраженность мелких морщин, пятнистой гиперпигментации, тактильной неровности и желтого цвета. Иммуногистохимически подтверждено, что ФДТ способствует улучшению регуляции выработки коллагена, усиливает эпидермальную пролиферацию. Косвенно, под влиянием выработки цитокинов, сти-

мулируется неоколлагенез [25]. За счет воздействия ФДТ на кожу улучшается ее текстура, повышается упругость кожи, уменьшается количество мелких морщин, а более глубокие становятся менее выраженными и повышает упругость кожи [26]. В подтверждение вышесказанного ниже приводит результаты ряда исследований.

Наиболее часто применяемыми ФС в косметологии являются 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и ее метиловый эфир (МАЛ). Их применение значительно повышает эффективность ФДТ, как в ее классическом варианте с использованием активирующих источников света, так и при дневном свете. Проведение всего двух сеансов ФДТ кожи лица с МАЛ при использовании красного света (37 Дж/см²) приводило к значительному увеличению отложения коллагена и уменьшению признаков солнечного эластоза. Иммуногистохимическое исследование подтвердило увеличение экспрессии генов проколлагена-I и матриксной металлопротеиназы 9 [27]. Эффективность применения МАЛ в качестве ФС в сочетании с терапевтическим воздействием красного цвета была также оценена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании терапии фотостарения кожи лица. В ходе данного исследования на половину лица участника воздействовали ФДТ с проведением второго курса через 2–3 нед, а вторую половину лица облучали красным светом без применения ФС (плацебо). Первичным результатом была оценка общего фотоповреждения через 1 мес после второго сеанса. Вторичными контрольными точками была сравнительная оценка состояния кожи на предмет наличия тонких морщин, пигментации, тактильной шероховатости, желтизны, эритемы и телеангиэктазий через 1 мес после второго сеанса. Применение МАЛ показало значительно более высокую эффективность лечения фотостарения кожи лица по сравнению с плацебо. Эта терапия была признана эффективной для всех других специфических вторичных показателей, кроме телеангиэктазий [28, 29].

В отношении частоты повторяемости процедур с МАЛ: косметологи рекомендуют обычно проведение 2–3 процедур с интервалом в 3–6 мес до достижения клинически и эстетически видимых результатов эффективности терапии. Выбор интервала между проведением курсов ФДТ зависит, прежде всего, от исходных клинических показателей и индивидуальных репаративных возможностей пациента, выявляемых после первой процедуры ФДТ. Тем не менее, следует соблюдать интервал в 4 нед между отдельными курсами, или даже более длительный в случае дополнительного промежуточного воздействия на кожу (в любых его вариантах) [30].

Одним из способов повышения эффективности ФДТ актинического кератоза считается разработка комбинированного лечения с добавлением лекарственной терапии. Так, в исследованиях изучалась эффективность использования комбинации ФДТ с кремами имиквимод и 5-фторурацил, гелями ингеннол мебутат, тазаротен и мазью кальципотриол. Пациенты, получавшие комбинированное лечение, показали более высокий показатель клиренса актинического кератоза (ОР 1,63; 95% ДИ 1,15–2,33; $P = 0,007$). Аналогично, клиренс актинического кератоза при ФДТ с топическим воздействием был выше 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, выявив повышенный показатель полного клиренса 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 лекарственным воздействием действительно улучшает показатели

клиренса актинического кератоза по сравнению с любой монотерапией. Это исследование подчеркивает, что последовательное применение двух методов лечения представляет собой эффективный способ терапии у пациентов с множественными очагами актинического кератоза [31].

Помимо комбинации с лекарственными препаратами, авторы также сообщают, что сочетание ФДТ с различными физическими методиками: микродермабразией, воздействием микроиглами и лазерной терапией, – улучшает клиническую эффективность и косметические результаты лечения актинического кератоза [32].

Учитывая факт ухудшения экологической обстановки и его роль в процессе старения, увеличения доли лиц пожилого возраста в социуме, а также накопление раковых и предраковых патологий кожи, можно говорить о перспективе методик ФДТ в качестве косметологической коррекции лиц с отягощенным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tobin D.J. Introduction to skin aging // *J Tissue Viability*. – 2017. – Vol. 26(1). – P. 37–46.
2. Юсова Ж.Ю. Инволюционные изменения кожи: классификация и ультразвуковые изменения. В сборнике: Перспективы развития современной медицины, Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2014. – 170 с.
3. Addor F.A.S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2018. – Vol. 11. – P. 437–443. doi: 10.2147/CCID.S177448
4. Schikowski T., Krutmann J. Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and skin aging // *Hautarzt*. – 2019. – Vol. 70(3). – P. 158–162. (in German)
5. Shah A.R., Kennedy P.M. The Aging Face // *Med Clin North Am*. – 2018. – Vol. 102(6). – P. 1041–1054. doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.006
6. Bhatt N., Agrawal S., Mehta K. Risk factors and self-perception for facial aging among Nepalese population // *J Cosmet Dermatol*. – 2019. doi: 10.1111/jocd.12885
7. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging // *Ageing Res Rev*. – 2015. – Vol. 21. – P. 16–29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001
8. Baltes P.B., Baltes M.M. 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.
9. Kahana E., Kahana B. Contextualizing successful aging: New directions in age-old search. In Settersten R. Jr, editor. (Ed.), *Invitation to the life course: A New look at old age*. – Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2003. – P. 225–255.
10. Kahana E., Kahana B., Kercher K. Emerging lifestyles and proactive options for successful aging // *Ageing International*. – 2003. – Vol. 28. – P. 155–180.

REFERENCES

1. Tobin D.J. Introduction to skin aging, *J Tissue Viability*, 2017, vol. 26(1), pp. 37–46.
2. Yusova Zh.Yu. Involutional skin changes: classification and ultrasound changes. In *Perspektivy razvitiya sovremennoj mediciny. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Prospects for modern medicine development. Conference proceedings]. Voronezh, 2014. 170 p.
3. Addor F.A.S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018, vol. 11, pp. 437–443. doi: 10.2147/CCID.S177448
4. Schikowski T., Krutmann J. Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and skin aging, *Hautarzt*, 2019, vol. 70(3), pp. 158–162. (in German)
5. Shah A.R., Kennedy P.M. The Aging Face, *Med Clin North Am*, 2018, vol. 102(6), pp. 1041–1054. doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.006
6. Bhatt N., Agrawal S., Mehta K. Risk factors and self-perception for facial aging among Nepalese population, *J Cosmet Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/jocd.12885
7. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging, *Ageing Res Rev*, 2015, vol. 21, pp. 16–29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001
8. Baltes P.B., Baltes M.M. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences*. United Kingdom, Cambridge University Press, 1990. pp. 1–34.
9. Kahana E., Kahana B. Contextualizing successful aging: New directions in age-old search. In *Invitation to the life course: A New look at old age*. Amityville, NY, Baywood Publishing Company, 2003. pp. 225–255.
10. Kahana E., Kahana B., Kercher K. Emerging lifestyles and proactive options for successful aging, *Ageing International*, 2003, vol. 28, pp. 155–180.
11. Depp C.A., Jeste D.V. Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies,

11. Depp C.A., Jeste D.V. Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2006. – Vol. 14. – P. 6–20. doi: 10.1097/01.JGP.0000192501.03069.bc
12. Phelan E.A., Larson E.B. “Successful aging”—Where next? // *Journal of the American Geriatric Society*. – 2002. – Vol. 50. – P. 1306–1308.
13. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 1323–1335. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32381–9
14. Vijg J., Le Bourg E. Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span // *Gerontology*. – 2017. – Vol. 63(5). – P. 432–434. doi: 10.1159/000477210
15. Shetty A.K., Kodali M., Upadhy R., Madhu L.N. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy // *Aging Dis*. – 2018. – Vol. 9(6). – P. 1165–1184. doi: 10.14336/AD.2018.1026
16. Kirkwood T.B.L. Why and how are we living longer? // *Exp Physiol*. – 2017. – Vol. 102(9). – P. 1067–1074. doi: 10.1113/EP086205.
17. Шептий О.В., Круглова Л.С., Жукова О.В., Эктова Т.В., Ракша Д.А., Шматова А.А. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 6. – С. 39–43.
18. Карабут М.М., Gladkova N.D., Feldshtein F.I. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 98–108. doi:10.17691/stm2016.8.2.14
19. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. – Алькор Паблицерс, 2018 г. – 290 с.
20. Gupta G. Diode Laser: Permanent hair “Reduction” Not “Removal” // *Int J Trichology*. – 2014. – Vol. 6(1). – P. 34. doi: 10.4103/0974–7753.136762.
21. Di Bernardo B.E., Pozner J.N. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation // *Clin Plast Surg*. – 2016. – Vol. 43(3). – P. 535–40. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.008.
22. Труфанов В.Д., Коган Е.А., Юцковская Я.А., Файзуллина Н.М., Иванов С.Ю. Радиоволны высокой частоты – инновационный подход к коррекции возрастных изменений кожи: клиническое, иммуногистохимическое исследование // *СТМ*. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 106–116. doi: http://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.14
23. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. Photodynamic therapy for infections: clinical applications // *Lasers Surg Med*. – 2011. – Vol. 43(7). – P. 755–67. doi: 10.1002/lsm.21080
24. Gao Y., Wang H.L., Wang W.S., et al. Treatment of lip flord papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2016. – Vol. 15. – P. 83–7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.05.012
25. Kohl E., Torezan L.A.R., Landthaler M., Szeimies R.M. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1261–9.
26. Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer // *Int J Mol Sci*. – 2015. – Vol. 16(10). – P. 25912–33. doi: 10.3390/ijms161025912
27. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A., Valente N., Unger P., Kohl E., Schreml S., Babilas P., Karrer S., Festa-Neto C. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy, *Br J Dermatol*, 2012, vol.167, pp. 150–9.
28. Sanclemente G., Medina L., Villa J.F., Barrera L.M., Garcia H.I. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, vol. 25, pp. 49–58.
12. Phelan E.A., Larson E.B. “Successful aging”—Where next?, *Journal of the American Geriatric Society*, 2002, vol. 50, pp. 1306–1308.
13. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble, *Lancet*, 2017, vol. 389, pp. 1323–1335. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32381–9
14. Vijg J., Le Bourg E. Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span, *Gerontology*, 2017, vol. 63(5), pp. 432–434. doi: 10.1159/000477210
15. Shetty A.K., Kodali M., Upadhy R., Madhu L.N. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy // *Aging Dis*. – 2018. – Vol. 9(6). – P. 1165–1184. doi: 10.14336/AD.2018.1026
16. Kirkwood T.B.L. Why and how are we living longer?, *Exp Physiol*, 2017, vol. 102(9), pp. 1067–1074. doi: 10.1113/EP086205.
17. Sheptii O.V., Kruglova L.S., Zhukova O.V., Ektova T.V., Raksha D.A., Shmatova A.A. High-energy laser radiation in dermatology and cosmetology, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, no. 6, pp. 39–43. (in Russian)
18. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldshtein F.I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review), *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 98–108. (in Russian) doi:10.17691/stm2016.8.2.14
19. Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Lazery v dermatologii i kosmetologii* [Laser in dermatology and cosmetology]. Alkor Publishers, 2018. 290 p.
20. Gupta G. Diode Laser: Permanent hair “Reduction” Not “Removal”, *Int J Trichology*, 2014, vol. 6(1), pp. 34. doi: 10.4103/0974–7753.136762.
21. Di Bernardo B.E., Pozner J.N. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation, *Clin Plast Surg*, 2016, vol. 43(3), pp. 535–40. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.008.
22. Trufanov V.D., Kogan E.A., Yutskovskaya Ya.A., Faizullina N.M., Ivanov S.Yu. High frequency radio waves – an innovative approach to the correction of age-related skin changes: clinical, immunohistochemical study, *STM*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 106–116. (in Russian) doi: http://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.14
23. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. Photodynamic therapy for infections: clinical applications, *Lasers Surg Med*, 2011, vol. 43(7), pp. 755–67. doi: 10.1002/lsm.21080
24. Gao Y., Wang H.L., Wang W.S., Liu J., Lu Y.G. Treatment of lip flord papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, vol. 15, pp. 83–7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.05.012
25. Kohl E., Torezan L.A.R., Landthaler M., Szeimies R.M. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, vol. 24, pp. 1261–9.
26. Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer, *Int J Mol Sci*, 2015, vol. 16(10), pp. 25912–33. doi: 10.3390/ijms161025912
27. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A., Valente N., Unger P., Kohl E., Schreml S., Babilas P., Karrer S., Festa-Neto C. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy, *Br J Dermatol*, 2012, vol.167, pp. 150–9.
28. Sanclemente G., Medina L., Villa J.F., Barrera L.M., Garcia H.I. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, vol. 25, pp. 49–58.

- efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 49–58.
29. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 153(6). – P. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5.
30. Karrer S., Kohl E., Feise K., et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2013. – Vol. 11(2). – P. 137–48. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08046.x.
31. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. doi: 10.1111/jdv.15459.
32. Nguyen K., Khachemoune A. An Update on Topical Photodynamic Therapy for Clinical Dermatologists // *J Dermatolog Treat.* – 2019. doi: 10.1080/09546634.2019.1569752.
29. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications, *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, vol. 153(6), pp. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5.
30. Karrer S., Kohl E., Feise K., Hiepe-Wegener D., Lischner S., Philipp-Dormston W. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, vol. 11(2), pp. 137–48. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08046.x.
31. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.15459
32. Nguyen K., Khachemoune A. An Update on Topical Photodynamic Therapy for Clinical Dermatologists, *J Dermatolog Treat*, 2019. doi: 10.1080/09546634.2019.1569752.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ КЛИНКО-СТАТИСТИЧЕСКИХ ГРУПП ДЛЯ ОПЛАТЫ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ МОДУЛЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ю.А. Ледовских¹, Е.В. Семакова¹, В.В. Омеляновский¹, А.А. Кравцов¹,
Е.А. Прохорович¹, М.В. Авксентьева^{1, 2}, И.А. Железнякова¹, А.В. Петровский^{2, 3}

¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлены методика и результаты формирования клинко-статистических групп (КСГ) для оплаты случаев госпитализации при проведении лучевой и химиолучевой терапии больным со злокачественными новообразованиями. КСГ сформированы в результате расчета затрат на оказание медицинской помощи на основе стандартизированных модулей медицинской помощи, которые, в свою очередь, сформированы исходя из клинических рекомендаций. В результате применения новой методики внесены изменения в модель КСГ 2019 г. в части оплаты лучевой и химиолучевой терапии: вместо трех КСГ, существовавших ранее, сформировано по 10 КСГ для лучевой терапии в условиях круглосуточного и дневного стационара; 7 КСГ для химиолучевой терапии в условиях круглосуточного стационара и 5 КСГ для химиолучевой терапии в условиях дневного стационара. В модель КСГ введены новые, дополнительные к медицинской услуге, использованной ранее, классификационные критерии, позволяющие отнести случай госпитализации к КСГ: для лучевой терапии – количество фракций, для химиолучевой – количество фракций и международное непатентованное наименование лекарственного препарата. Увеличен диапазон коэффициентов затратоемкости КСГ, что позволяет более дифференцированно возмещать медицинским организациям затраты за оказанную медицинскую помощь в зависимости от проводимого метода и режима лучевой или химиолучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, химиолучевая терапия, клинко-статистические группы, стандартизированный модуль, клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи.

Для цитирования: Ледовских Ю.А., Семакова Е.В., Омеляновский В.В., Кравцов А.А., Прохорович Е.А., Авксентьева М.В., Железнякова И.А., Петровский А.В. Новые подходы к формированию клинко-статистических групп для оплаты лучевой и химиолучевой терапии на основе клинических рекомендаций с использованием стандартизированных модулей медицинской помощи // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 36–46. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-36-46

Контакты: Ледовских Ю.А., e-mail: jledovskih@gmail.com

NEW APPROACHES TO FORMATION OF DIAGNOSIS-RELATED GROUPS FOR PAYMENT FOR RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY BASED ON CLINICAL GUIDELINES WITH THE USE OF STANDARDIZED MODULES OF HEALTHCARE

Ledovskikh Yu.A.¹, Semakova E.V.¹, Omelyanovskiy V.V.¹, Kravtsov A.A.¹, Prokhorovich E.A.¹,
Avxentyeva M.V.^{1, 2}, Zheleznyakova I.A.¹, Petrovskiy A.V.^{2, 3}

¹The Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a methodology and results of developing diagnosis related groups (DRGs) for the cases of healthcare provided with the use of radiotherapy and chemoradiotherapy for malignant neoplasms in Russian Federation. A key element of the methodology is the standardized module of healthcare (SM) which allows calculating the tariffs for medical care in accordance with clinical guidelines. As a result of the application of the new methodology, in 2019, changes were made to the DRG model in terms of payment for radiotherapy and chemoradiotherapy. The changes included developing 10 DRGs for in-patient radiotherapy and 10 DRGs in day hospital; 7 DRGs for in-patient chemoradiotherapy and 5 DRGs in day hospital. New classification criteria have been introduced into the DRG model for attributing the case to a certain DRG, in addition to the medical service used before. The number of fractions became a new criterion for radiotherapy, the number of fractions and the international non-proprietary name of the drug were proposed for chemoradiotherapy. A wider range of DRG's weight coefficients was calculated, which allows more differentiated reimbursement of the costs of medical care provided by medical organizations depending on the method and the regimen used.

Keywords: radiotherapy, chemoradiotherapy, diagnosis related group, standardized module of healthcare, clinical guidelines, standard of medical care.

For citations: Ledovskikh Yu.A., Semakova E.V., Omelyanovskiy V.V., Kravtsov A.A., Prokhorovich E.A., Avxentyeva M.V., Zheleznyakova I.A., Petrovskiy A.V. New approaches to developing diagnosis related groups for radiotherapy and chemoradiotherapy based on clinical guidelines with the use of standardized modules of healthcare, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 36–46. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–36–46

Contacts: Ledovskikh Yu.A., e-mail: jledovskikh@gmail.com

Введение

Согласно законодательству в сфере здравоохранения в Российской Федерации (РФ) медицинская помощь должна оказываться на основе клинических рекомендаций [1]. В настоящее время оплата специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях круглосуточного и дневного стационара за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), осуществляется за случай госпитализации, включенный в группу заболеваний, в том числе клинко-статистическую группу (КСГ). Способ оплаты по КСГ используется в большей части субъектов РФ.

В 2018 г. были существенно изменены КСГ, предназначенные для оплаты противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей у взрослых; при этом использовалась методика, позволяющая привести тарифы на оплату медицинской помощи в соответствии с клиническими рекомендациями через стандартизированные модули (СМ) медицинской помощи [2]. Однако КСГ для оплаты медицинской помощи при проведении лучевой терапии не изменялись с момента их разработки: и для круглосуточного (с 2013 г.) и для дневного стационара (с 2016 г.) существовало всего по три КСГ, отнесение к которым производилось по виду оказанной услуги, закодированной в соответствии с номенклатурой медицинских услуг. Небольшой разброс коэффициентов относительной затроемкости (КЗ) КСГ не позволял адекватно оплачивать ресурсоемкую лучевую терапию. В связи с этим требовался пересмотр КСГ на предмет согласования тарифов с клиническими рекомендациями, что должно способствовать более справедливому возмещению затрат медицинских организаций,

оказывающих помощь при онкологических заболеваниях. Целью настоящей работы явилось формирование КСГ для оплаты лучевой и химиолучевой терапии на основе клинических рекомендаций.

Материалы и методы

Согласование КСГ с клиническими рекомендациями проводилось путем создания СМ для случаев госпитализации с целью проведения лучевой и химиолучевой терапии и расчета на их основе затрат на оказание медицинской помощи с последующим отнесением случаев со схожей стоимостью к одной КСГ.

Методика формирования КСГ на основе клинических рекомендаций с использованием СМ, разработанная в ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [3], включает 4 этапа:

1. Разработка СМ, содержащих комплексы медицинских вмешательств, применяемые для оказания медицинской помощи с использованием определенного метода и режима лучевой или химиолучевой терапии в рамках случая госпитализации в круглосуточный или дневной стационар.
2. Оценка ожидаемого количества случаев госпитализации в круглосуточный и дневной стационар для проведения лучевой и химиолучевой терапии в масштабах страны.
3. Расчет, на основе СМ, стоимости случая госпитализации с использованием каждого метода и режима лучевой или химиолучевой терапии.
4. Формирование КСГ.

СМ на первом этапе сформированы на случай госпитализации больного с конкретным злокаче-

ственным новообразованием (ЗНО) для проведения лучевой или химиолучевой терапии определенным методом и в определенном режиме. Структура СМ соответствовала структуре стандарта медицинской помощи, утвержденного приказом Минздрава России: в СМ включались перечни применяемых медицинских услуг, лекарственных препаратов и лечебного питания с указанием частоты и кратности применения в рамках одной госпитализации [4].

Для создания СМ использованы:

- 35 клинических рекомендаций для солидных опухолей взрослых, утвержденных Ассоциацией онкологов России (АОР) на момент проведения работы (с июня по сентябрь 2018 г.), в которых были описаны методы и режимы проведения лучевой или химиолучевой терапии (табл. 1);
- порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология» [5],
- номенклатура медицинских услуг [6],
- государственный реестр предельных отпускных цен [7],
- статистические данные о заболеваемости ЗНО в 2017 г. [8].

При формировании СМ учитывался метод лучевой терапии, описанный в клинических рекомендациях: дистанционная (конвенциональная или конформная), контактная (внутриканевая или внутрисполостная) или радионуклидная терапия, – а также оборудование, необходимое для проведения лучевой терапии (рентгенотерапевтические аппараты, гамма-аппараты, линейные ускорители электронов).

Количество случаев госпитализации для проведения лучевой и химиолучевой терапии спрогнозировано на втором этапе путем построения и обработки деревьев решений, схематично представляющих варианты ведения пациентов с определенным ЗНО. В узлах деревьев расположены признаки, влияющие на выбор тактики ведения пациента; они были определены для каждого ЗНО на основании клинических рекомендаций. Частота применения каждого варианта лечения определялась экспертами онкологами и радиотерапевтами. Число больных, подлежащих лечению, рассчитывалось исходя из статистических данных о заболеваемости ЗНО [8].

Стоимость случаев госпитализации для проведения лучевой или химиолучевой терапии конкретным методом и в конкретном режиме рассчитана на третьем этапе на основе разработанных СМ. Стоимость случая формировалась из суммы стоимостей медицинских услуг, лекарственных препаратов и лечебного питания, указанных в СМ, и включала затраты на заработную плату (врачей-специалистов, среднего и младшего медицинского персонала и специалистов с высшим и средним немедицинским образованием, участвующих в оказании медицинской помощи, административного и обще-

учрежденческого персонала), а также другие прямые и непрямые затраты медицинской организации. Исходя из фактических данных о сложившейся в субъектах РФ практике, расчетное ожидаемое количество госпитализаций было распределено по условиям оказания реальной медицинской помощи: 65% случаев отнесено к условиям круглосуточного стационара и 35% – дневного.

Формирование КСГ на четвертом этапе производилось путем разделения СМ, охватывающих определенную группу методов лучевой и химиолучевой терапии, на подгруппы и последующего объединения подгрупп со схожей стоимостью в КСГ, исходя из рассчитанной стоимости соответствующего СМ и полученного для него количества случаев госпитализации. Определены клинические параметры, характеризующие методы и режимы лучевой или химиолучевой терапии, позволяющие отнести случай госпитализации к выделенной подгруппе. Эти клинические параметры предложены в качестве классификационных критериев для отнесения случая госпитализации к КСГ.

На основании прогнозного количества случаев госпитализации, включенных в КСГ, и их стоимости была рассчитана средневзвешенная стоимость каждой КСГ в рублях и переведена в коэффициент затратоемкости (КЗ) путем деления на базовую ставку, равную для круглосуточного стационара 20 911,95 руб. и для дневного стационара 11 629,43 руб.

Результаты

На основе 35 клинических рекомендаций создано 245 СМ для лучевой терапии и 275 СМ для химиолучевой терапии. Все СМ, за исключением трех, описывали случаи госпитализации и в круглосуточный, и в дневной стационар. Оставшиеся 3 СМ – для радиойодтерапии, радиойодабляции и внутритканевой лучевой терапии – разработаны только для круглосуточной госпитализации в связи с невозможностью применения этих методов в условиях дневного стационара.

Для определения ожидаемого количества случаев госпитализации было построено 35 деревьев решений – по одному для каждой клинической рекомендации. Для примера на рис. 1 представлен фрагмент дерева решений для рака желудка.

Исходя из применяющихся методов, характеризующихся разным потреблением ресурсов, разработанные СМ для лучевой терапии разделены по 4 группам методов: дистанционная, конформная, контактная и радионуклидная терапия. СМ для химиолучевой терапии разделены аналогично, но по трем группам методов (табл. 2).

Внутри групп методов лучевой и химиолучевой терапии выделены подгруппы, характеризующиеся экономической однородностью с учетом распределения количества случаев госпитализации.

СМ, относящиеся к условиям круглосуточного ста-

Таблица 1

Перечень клинических рекомендаций, включенных в работу по формированию СМ для методов и режимов лучевой и химиолучевой терапии

Table 1

List of the clinical guidelines used for the developing SM for methods and regimens of radiotherapy and chemoradiotherapy

№	Наименование клинической рекомендации Clinical guidelines	№	Наименование клинической рекомендации Clinical guidelines
1	Рак пищевода Esophageal cancer	19	Рак трахеи Tracheal cancer
2	Рак желудка Gastric cancer	20	Опухоли слюнных желез Salivary gland tumors
3	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	21	Рак гортаноглотки Cancer of the hypopharynx
4	Рак прямой кишки Rectal cancer	22	Рак губы Cancer of the lip
5	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	23	Рак носоглотки Cancer of the nasopharynx
6	Рак гортани Cancer of the larynx	24	Рак полости носа и придаточных пазух Cancer of nasal cavity and paranasal sinuses
7	Рак шейки матки Cervical cancer	25	Рак ротоглотки Cancer of the oropharynx
8	Рак тела матки Uterine corpus cancer	26	Плоскоклеточный рак вульвы Squamous cell vulvar cancer
9	Рак предстательной железы Prostate cancer	27	Плоскоклеточный рак влагалища Squamous cell vagina cancer
10	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	28	Рак полового члена Penile cancer
11	Меланома кожи Skin melanoma	29	Герминогенные опухоли у мужчин Germ cell tumors in men
12	Рак кожи базальноклеточный и плоскоклеточный Basal cell and squamous cell skin carcinoma	30	Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи Squamous cell cancer of anal canal, anal margin, perianal skin
13	Рак молочной железы Breast cancer	31	Карцинома Меркеля Merkel cell carcinoma
14	Рак легкого Lung cancer	32	Злокачественные опухоли костей Malignant bone tumors
15	Рак печени Liver cancer	33	Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcoma
16	Рак желчевыводящих путей Hepatobiliary cancer	34	Первичные опухоли центральной нервной системы Central nervous system primary cancer
17	Мезотелиома плевры Pleural mesothelioma	35	Метастатическое поражение головного мозга Central nervous system metastatic tumor
18	Опухоли средостения и сердца Mediastinal mass and cardiac tumor		

ционара, разработанные для конформной дистанционной лучевой терапии, были сгруппированы в 5 подгрупп (рис. 2), для конвенциональной – 3 подгруппы, радионуклидной терапии – 2 подгруппы, для контактной лучевой терапии – в 1 подгруппу.

Для методов дистанционной лучевой терапии клиническим параметром, позволяющим отнести случай госпитализации к выделенной подгруппе стало количество фракций; для радионуклидной – МНН радиофармацевтического препарата; для методов химиолучевой терапии – два параметра: количество фракций и МНН противоопухолевых

лекарственных препаратов или сочетание МНН противоопухолевых препаратов. Перечень МНН противоопухолевых лекарственных препаратов или их сочетаний был сформирован на основе сведений о противоопухолевых лекарственных препаратах, включенных в СМ химиолучевой терапии (табл. 3).

На следующем этапе некоторые подгруппы из разных групп методов объединены в одну КСГ по схожей стоимости.

Для методов дистанционной конвенциональной лучевой терапии, включающих терапию на рентге-

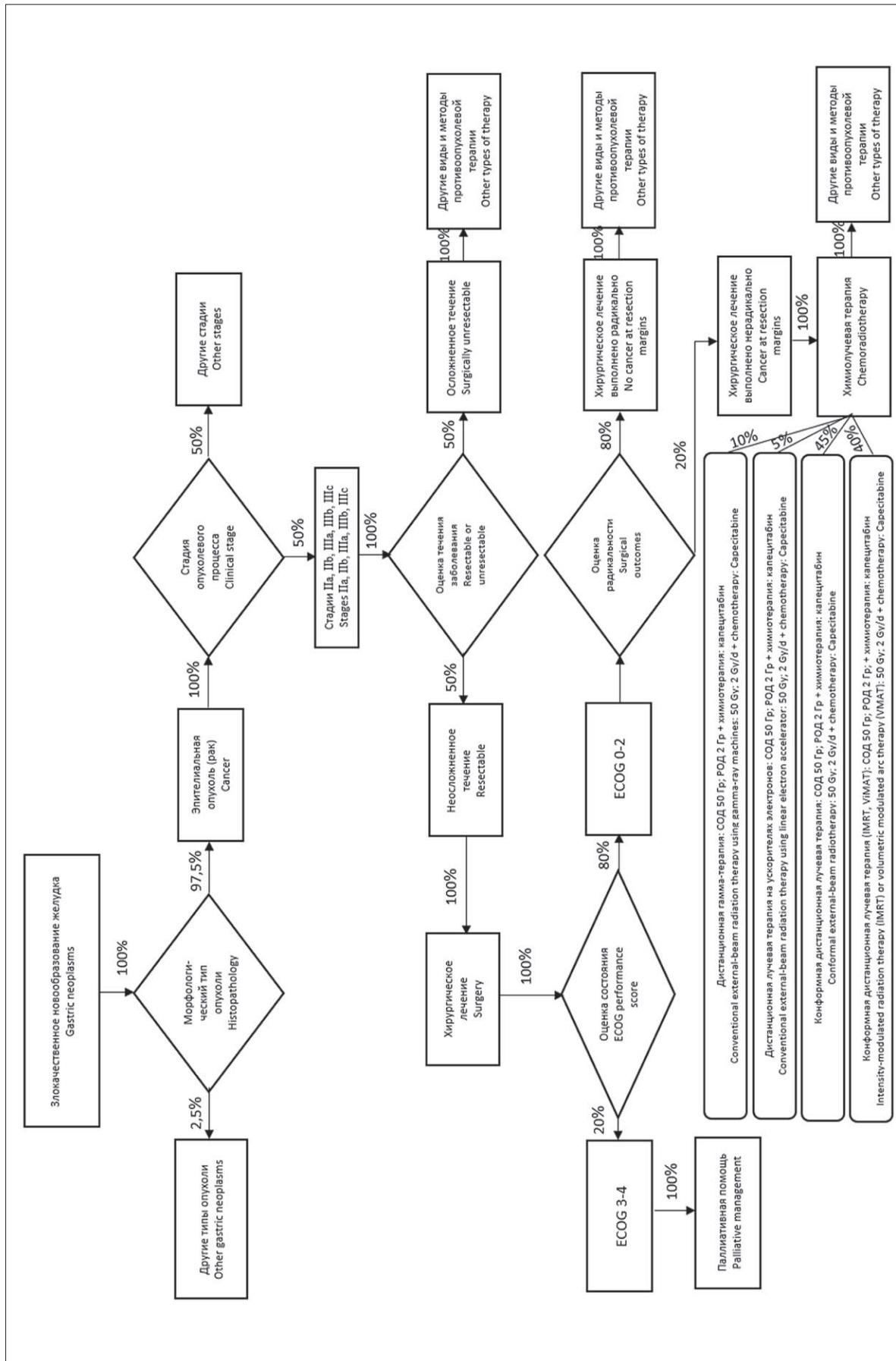


Рис. 1. Фрагмент дерева решений, использованного для расчета количества госпитализаций: ведение больного с раком желудка с использованием разных методов и режимов химиолучевой терапии
Fig. 1. A part of the decision tree for gastric cancer indicating chemoradiotherapy methods and regimens

Таблица 2
 Перечень групп методов лучевой и химиолучевой терапии
Table 2
 List of groups of radiotherapy and chemoradiotherapy methods

Вид противоопухолевой терапии Type of antineoplastic therapy	Группы методов лучевой и химиолучевой терапии Groups of methods of radiotherapy and chemoradiotherapy
Лучевая терапия Radiotherapy	Дистанционная лучевая терапия конвенциональная (включает терапию на рентгенотерапевтических аппаратах, гамма-аппараты, линейные ускорители электронов) Conventional external-beam radiotherapy (including therapy using X-ray machines, gamma-ray machines, linear electron accelerators) Конформная дистанционная терапия (включает технологии IMRT, IGRT, VMAT) Conformal external-beam radiotherapy (including IMRT, IGRT, VMAT technologies) Контактная лучевая терапия (включает внутритканевую и внутритриполостную терапию) Brachytherapy (including interstitial and intracavitary therapy) Радионуклидная терапия Radionuclide therapy
Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy	Дистанционная лучевая терапия конвенциональная в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией (включает терапию на гамма-аппараты, линейные ускорители электронов) Conventional external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy (including therapy using gamma-ray machines, linear electron accelerators) Конформная дистанционная терапия в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией (включает технологии IMRT, IGRT, VMAT) Conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy (including IMRT, IGRT, VMAT technologies) Контактная лучевая терапия в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией (включает внутритриполостную терапию) Brachytherapy in combination with chemotherapy (including interstitial and intracavitary therapy)

IMRT – лучевая терапия с модулированной интенсивностью / intensity-modulated radiation therapy
 IGRT – лучевая терапия с визуальным контролем / image-guided radiation therapy
 VMAT – ротационное объемно-модулированное облучение / volumetric modulated art therapy



Рис. 2. Определение подгрупп методов лучевой и химиолучевой терапии на примере конформной дистанционной лучевой терапии, проводимой в условиях круглосуточного стационара
Fig. 2. Determination of the subgroups of radiotherapy and chemoradiotherapy methods by the example of conformal external-beam radiotherapy conducted in a full-time hospital

Таблица 3

Перечень международных непатентованных названий лекарственных препаратов и их сочетаний, используемых при формировании клинко-статистических групп

Table 3

List of drugs and their combinations used for developing diagnosis related groups (according to their international non-proprietary name)

№	МНН лекарственных препаратов и их сочетаний Drugs and their combinations
1	Доксорубин Doxorubicin
2	Капецитабин Capecitabine
3	Карбоплатин Carboplatin
4	Митомин + капецитабин Mitomycin + Capecitabine
5	Митомин + фторурацил Mitomycin + Fluorouracil
6	Паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + Carboplatin
7	Темозоломид Temozolomide
8	Трастузумаб Trastuzumab
9	Трастузумаб + пертузумаб Trastuzumab + Pertuzumab
10	Фторурацил Fluorouracil
11	Цетуксимаб Cetuximab
12	Циклофосфамид + доксорубин + цисплатин Cyclophosphamide + Doxorubicin + Cisplatin
13	Цисплатин Cisplatin
14	Цисплатин + доцетаксел Cisplatin + Docetaxel
15	Цисплатин + капецитабин Cisplatin + Capecitabine
16	Цисплатин + фторурацил Cisplatin + Fluorouracil
17	Этопозид + цисплатин Etoposide + Cisplatin

МНН – международное непатентованное название

нотерапевтических аппаратах, гамма-аппаратах, линейных ускорителях электронов, сформировано по 3 КСГ для лучевой терапии в круглосуточном и дневном стационарах с диапазоном количества фракций до 5 (включительно), от 6 до 20 и более 21 (включительно).

Для конформной дистанционной лучевой терапии, в том числе включающей технологии IMRT, IGRT, VMAT сформировано по 5 КСГ для круглосуточного и дневного стационаров с диапазоном количества фракций до 7 (включительно), от 8 до 10, от 11 до 20, от 21 до 32 и более 33 (включительно).

Контактная лучевая терапия, включающая внутриполостную и внутритканевую терапию, объединена с радионуклидной терапией, включающей радиойодтерапию и радиойодабляцию и терапию стронция хлоридом [⁸⁹Sr], в одну КСГ как для круглосуточного, так и для дневного стационара. Внутритканевая лучевая терапия, радиойодтерапия и радиойодабляция включены только в КСГ для круглосуточного стационара.

Два оставшихся метода радионуклидной терапии (терапия самария оксабиформом [¹⁵³Sm] и радия хлоридом [²²³Ra]) объединены в одну КСГ из-за более высокой стоимости.

Для методов химиолучевой терапии с сочетанием дистанционной конвенциональной лучевой терапией с противоопухолевыми лекарственными препаратами (за исключением темозоломида, цетуксимаба и комбинации трастузумаба и пертузумаба) сформировано 2 КСГ для круглосуточного стационара с диапазоном фракций до 29 (включительно) и более 30 (включительно) и одна КСГ для дневного стационара (без разделения на количество фракций).

Для сочетания методов конформной дистанционной лучевой терапии с противоопухолевыми лекарственными препаратами (за исключением темозоломида, цетуксимаба, комбинации трастузумаба и пертузумаба) сформировано 2 КСГ для круглосуточного стационара с диапазоном фракций до 29 (включительно) и более 30 (включительно) и одна КСГ для дневного стационара (без разделения на количество фракций).

Методы дистанционной лучевой терапии в сочетании с комбинацией трастузумаба и пертузумаба объединены в одну КСГ как для круглосуточного, так и для дневного стационара вне зависимости от метода лучевой терапии и количества фракций, т.к. рассчитанная стоимость госпитализации по СМ в большей степени определялась затратами на противоопухолевые лекарственные препараты.

Аналогично методы дистанционной лучевой терапии в сочетании с темозоломидом или цетуксимабом также были объединены в одну КСГ как для круглосуточного, так и для дневного стационара вне зависимости от метода лучевой терапии и количества фракций.

По итогам проведенной работы сформированы КСГ и рассчитаны для них КЗ:

- для оплаты лучевой терапии – 10 КСГ круглосуточного стационара и 10 КСГ дневного стационара (табл. 4);
- для оплаты химиолучевой терапии (лучевой терапии в сочетании с лекарственной терапией) – 7 КСГ круглосуточного стационара и 5 КСГ дневного стационара (табл. 5).

Клинические параметры, характеризующие методы и режимы лучевой или химиолучевой терапии, введены в качестве дополнительных классификационных критериев к используемой ранее медицинской услуге за коди-

Таблица 4

Клинко-статистические группы для лучевой терапии по условиям оказания медицинской помощи с указанием коэффициентов затратности

Table 4

Diagnosis related groups and their weight coefficients for radiotherapy conducted in full-time and day hospitals

Описание в расшифровке Name of a DGR	Метод и режим лучевой терапии Method and regimen of radiotherapy	КЗ Coeff.
Круглосуточный стационар Full-time hospital		
Лучевая терапия (уровень 1) Radiotherapy (level 1)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (1–5 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (1–5 fractions)	1,04
Лучевая терапия (уровень 2) Radiotherapy (level 2)	Конформная дистанционная лучевая терапия (1–7 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (1–7 fractions)	1,49
Лучевая терапия (уровень 3) Radiotherapy (level 3)	Контактная и радионуклидная лучевая терапия (радиоiodотерапия, радиоiodабляция, терапия стронция хлоридом [⁸⁹ Sr]) Brachytherapy and radionuclide therapy (radioiodine therapy, radioiodine ablation therapy, strontium chloride [⁸⁹ Sr] therapy)	4,15
Лучевая терапия (уровень 4) Radiotherapy (level 4)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (6–20 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (6–20 fractions)	5,32
Лучевая терапия (уровень 5) Radiotherapy (level 5)	Конформная дистанционная лучевая терапия (8–10 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (8–10 fractions)	4,68
Лучевая терапия (уровень 6) Radiotherapy (level 6)	Конформная дистанционная лучевая терапия (11–20 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (11–20 fractions)	7,47
Лучевая терапия (уровень 7) Radiotherapy (level 7)	Радионуклидная лучевая терапия (терапия самария оксабифором [¹⁵³ Sm] и радия хлоридом [²²³ Ra]) Radionuclide therapy (samarium oxabifor [¹⁵³ Sm] therapy and radium chloride [²²³ Ra] therapy)	8,71
Лучевая терапия (уровень 8) Radiotherapy (level 8)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (более 21 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (more than 21 fractions)	9,42
Лучевая терапия (уровень 9) Radiotherapy (level 9)	Конформная дистанционная лучевая терапия (21–32 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (21–32 fractions)	12,87
Лучевая терапия (уровень 10) Radiotherapy (level 10)	Конформная дистанционная лучевая терапия (более 33 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (more than 33 fractions)	19,73
Дневной стационар Day hospital		
Лучевая терапия (уровень 1) Radiotherapy (level 1)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (1–5 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (1–5 fractions)	1,06
Лучевая терапия (уровень 2) Radiotherapy (level 2)	Конформная дистанционная лучевая терапия (1–7 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (1–7 fractions)	1,83
Лучевая терапия (уровень 3) Radiotherapy (level 3)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (6–20 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (6–20 fractions)	2,31
Лучевая терапия (уровень 4) Radiotherapy (level 4)	Контактная и радионуклидная лучевая терапия (терапия стронция хлоридом [⁸⁹ Sr]) Internal radiotherapy and radionuclide therapy (radioiodine therapy, radioiodine ablation therapy, strontium chloride [⁸⁹ Sr] therapy)	2,84
Лучевая терапия (уровень 5) Radiotherapy (level 5)	Конформная дистанционная лучевая терапия (8–10 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (8–10 fractions)	4,16
Лучевая терапия (уровень 6) Radiotherapy (level 6)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (более 21 фракций) Conventional external-beam radiotherapy (more than 21 fractions)	4,5
Лучевая терапия (уровень 7) Radiotherapy (level 7)	Конформная дистанционная лучевая терапия (11–20 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (11–20 fractions)	6,31
Лучевая терапия (уровень 8) Radiotherapy (level 8)	Конформная дистанционная лучевая терапия (21–32 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (21–32 fractions)	11,19
Лучевая терапия (уровень 9) Radiotherapy (level 9)	Радионуклидная лучевая терапия (терапия самария оксабифором [¹⁵³ Sm] и радия хлоридом [²²³ Ra]) Radionuclide therapy (samarium oxabifor [¹⁵³ Sm] therapy and radium chloride [²²³ Ra] therapy)	15,29
Лучевая терапия (уровень 10) Radiotherapy (level 10)	Конформная дистанционная лучевая терапия (более 33 фракций) Conformal external-beam radiotherapy (more than 33 fractions)	17,42

КЗ – коэффициент затратности
 DRP – diagnosis related group

Таблица 5

Клинко-статистические группы для химиолучевой терапии (лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией) по условиям оказания медицинской помощи с указанием коэффициентов затратоемкости

Table 5

Diagnosis related groups and their weight coefficients for chemoradiotherapy (radiotherapy in combination with chemotherapy) conducted in full-time and day hospitals

Описание в расшифровке Name of a DGR	Метод и режим лучевой терапии Method and regimen of radiotherapy	K3 Coeff.
Круглосуточный стационар Full-time hospital		
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 1) Chemoradiotherapy (level 1)	Контактная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией Brachytherapy in combination with chemotherapy	3,85
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) Chemoradiotherapy (level 2)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (1–29 фракций) в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conventional external-beam radiotherapy (1–29 fractions) in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	9,47
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 3) Chemoradiotherapy (level 3)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (более 30 фракций включительно) в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conventional external-beam radiotherapy (more than 30 fractions) in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	10,95
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 4) Chemoradiotherapy (level 4)	Конформная дистанционная лучевая терапия (1–29 фракций) в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conformal external-beam radiotherapy (1–29 fractions) in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	13,16
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 5) Chemoradiotherapy (level 5)	Конформная дистанционная лучевая терапия (более 30 фракций включительно) в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conformal external-beam radiotherapy (more than 30 fractions) in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	14,63
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 6) Chemoradiotherapy (level 6)	Конвенциональная и конформная дистанционная лучевая терапия, в сочетании с лекарственной терапией трастузумабом+пертузумабом Conventional and conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy using Trastuzumab + Pertuzumab	19,17
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 7) Chemoradiotherapy (level 7)	Конвенциональная и конформная дистанционная лучевая терапия, в сочетании с лекарственной терапией темозоломидом или цетуксимабом Conventional and conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy using Temozolomide or Cetuximab	31,29
Дневной стационар Day hospital		
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 1) Chemoradiotherapy (level 1)	Контактная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией Brachytherapy in combination with chemotherapy	3,92
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) Chemoradiotherapy (level 2)	Конвенциональная дистанционная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conventional external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	7,49

Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 3) Chemoradiotherapy (level 3)	Конформная дистанционная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (за исключением лекарственной терапии темозоломидом, цетуксимабом или трастузумабом+пертузумабом) Conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy (excluding Temozolomide, Cetuximab, Trastuzumab + Pertuzumab)	13,98
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 4) Chemoradiotherapy (level 4)	Конвенциональная и конформная дистанционная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией трастузумабом+пертузумабом Conventional and conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy using Trastuzumab + Pertuzumab	25,11
Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 5) Chemoradiotherapy (level 5)	Конвенциональная и конформная дистанционная лучевая терапия дистанционная лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией темозоломидом или цетуксимабом Conventional and conformal external-beam radiotherapy in combination with chemotherapy using Temozolomide or Cetuximab	44,65

K3 – коэффициент затратности
 DRP – diagnosis related group

рованной в соответствии с номенклатурой, что позволило относить случай госпитализации к предложенным КСГ для лучевой и химиолучевой терапии. Для лучевой терапии дополнительным классификационным критерием стало количество фракций, для химиолучевой – количество фракции и МНН лекарственного препарата, в соответствии с перечнем, указанным в табл. 3.

Обсуждение

Расчет затрат на оказание медицинской помощи больным ЗНО с применением методов лучевой и химиолучевой терапии в 2019 г. позволил пересмотреть подходы к формированию КСГ, применяющихся для тарификации случаев госпитализации в системе ОМС. Затраты рассчитаны путем обработки СМ, созданных на основе клинических рекомендаций, таким образом, созданы условия для решения стоящей перед здравоохранением РФ задачи – внедрение в практику клинических рекомендаций.

В результате проведенной работы увеличено количество КСГ для лучевой терапии в модели КСГ 2019 г. по сравнению с предыдущим годом: с 3 до 10 – для условий круглосуточного и дневного стационара. Существенно пересмотрены КЗ: если в предыдущих моделях разброс составлял 2,0–3,53 для круглосуточного стационара и 3,64–6,42 для дневного, то в модели 2019 г. они увеличились до 1,04–19,73 и 1,06–17,42 для круглосуточного и дневного стационара соответственно. Созданы КСГ для химиолучевой терапии, которых не было в предыдущих версиях модели. Введены новые классификационные критерии отнесения случая госпитализации к КСГ в дополнение к медицинской услуге, используемой ранее: количество фракций для лучевой терапии; количество фракций и МНН противоопухолевых лекарственных препаратов для химиолучевой терапии [9].

Внесенные в модель КСГ изменения должны способствовать дифференцированному и более справедливому возмещению затрат на оказанную медицинскую помощь медицинским организациям в зависимости от проводимого лечения. Использование дополнительных классификационных критериев даст возможность накопить сведения о методах и режимах лучевой и химиолучевой терапии, использующихся в реальной практике, и таким образом совершенствовать подходы к планированию объемов медицинской помощи на уровне субъекта Российской Федерации. В перспективе можно будет провести сравнение фактических данных об используемых методах и режимах лучевой и химиотерапии с экспертными оценками и использовать результаты такого анализа для развития модели КСГ. Эти сведения также позволят оценивать соответствие метода и режима лучевой или химиолучевой терапии, примененного при оказании медицинской помощи конкретному пациенту, клиническим рекомендациям.

Отнесение госпитализации для проведения лучевой терапии к КСГ в зависимости от количества фракций используется в аналогичных КСГ системах классификации в европейских странах, например, Дании [10] и Германии [5, 6]. Однако обычно при формировании модели КСГ используются данные о фактических затратах медицинских организаций [13]. Однако в РФ сведения о фактических затратах на проведение лучевой и химиолучевой терапии очень скудные. Кроме того, среди специалистов распространено убеждение, что существовавшие вплоть до настоящего времени тарифы ОМС недостаточны для выполнения современных клинических рекомендаций. Предложенный подход направлен на согласование тарифов с клиническими рекомендациями.

Очевидно, что по мере актуализации клинических рекомендаций потребуется пересмотр КСГ в части оплаты лучевой и химиолучевой терапии, что позво-

лит и в дальнейшем поддерживать тарифы на оказание медицинской помощи на уровне, достаточном для соблюдения клинических рекомендаций.

Заключение

Модель КСГ 2019 г. для оплаты лучевой и химиолучевой терапии сформирована с применением методики, позволяющей согласовать тарифы на оплату медицинской помощи с клиническими рекомендациями. Предложенная модель КСГ отличается от пред-

шествующих большим количеством групп, в том числе выделенными группами для оплаты химиолучевой терапии, новыми классификационными критериями (количество фракций и МНН противоопухолевых лекарственных препаратов) и диапазоном коэффициентов затратоемкости, что позволит адекватно возмещать затраты за оказанную медицинскую помощь в зависимости от примененного метода и режима лучевой или химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Петровский А.В. и соавт. Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – Т. 32, № 2. – С. 8–23.
3. Ледовских Ю.А., Семакова Е.В., Омеляновский В.В. Методика формирования клинико-статистических групп заболеваний на основе клинических рекомендаций с использованием стандартизированных модулей медицинской помощи // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. – Т. 37, № 3. – С. 8–15.
4. Приказ Минздрава России от 08.02.2018 № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи».
5. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
7. Государственный реестр предельных отпускных цен. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (accessed 05.05.2019).
8. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
9. Письмо от 21.11.2018 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11–7/10/2–7543, Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 14525/26–1/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
10. Afregning og finansiering (DRG). Available at: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering> (accessed 12.05.2019).
11. Glocker S., Loskamp N., Bamberg M., Roder N. Evaluation von Fallpauschalen in der Radioonkologie // *Strahlentherapie und Onkol.* – 2006. – Vol. 182, No. 6. – P. 305–311.
12. Schmidberger H. Reimbursement of radiotherapy in Germany // *Cancer/Radiothérapie.* – 2017. – Vol. 21, No. 6–7. – P. 544–546.
13. Tan S.S., Geissler A., Serdén L., et al. DRG systems in Europe: variations in cost accounting systems among 12 countries // *Eur. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 24, No. 6. – P. 1023–1028.

REFERENCES

1. RF Federal Law "On the Basics of Protecting Citizens' Health in the Russian Federation" dated 21.11.2011 No. 323-FZ. (in Russian)
2. Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V., Petrovskiy A.V., Davydov M.I., Zheleznyakova I.A. et al. New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation, *Medical Technologies. Assessment and Choice*, 2018, vol. 32, no. 2, pp. 8–23 (in Russian).
3. Ledovskikh Y.A., Semakova E.V., Omelyanovskiy V.V. Methodology for the development of diagnosis related groups based on clinical guidelines using standardized modules of healthcare, *Medical Technologies. Assessment and Choice*, 2019, vol. 37, no. 3, pp. 8–15 (in Russian).
4. Order of the Ministry of Health of Russia "On approval of the procedure for developing standards of medical care" dated 02.02.2018 No. 53n. (in Russian)
5. Order of the Ministry of Health of Russia "On approval of the procedure for the provision of medical care to the patients with oncological diseases" dated 15.11.2012 No. 915n. (in Russian)
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On approval of the nomenclature of medical services" dated 13.10.2017 No. 804n. (in Russian)
7. *State register of maximum selling prices.* Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (accessed 05.05.2019). (in Russian)
8. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*, by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNI OI after P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRTS» of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2018. 250 p. (in Russian)
9. Letter dated 11.21.2018 of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11–7/10/2–7543 and of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 14525/26–1/i "On methodological recommendations on methods of paying for medical care financed by compulsory medical insurance". (in Russian)
10. Afregning og finansiering (DRG). Available at: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering> (accessed 12.05.2019).
11. Glocker S., Loskamp N., Bamberg M., Roder N. Evaluation von Fallpauschalen in der Radioonkologie, *Strahlentherapie und Onkol.*, 2006, vol. 182, no. 6, pp. 305–311. (in Deutsch)
12. Schmidberger H. Reimbursement of radiotherapy in Germany, *Cancer/Radiothérapie*, 2017, vol. 21, no. 6–7, pp. 544–546.
13. Tan S.S., Geissler A., Serdén L., Heurgren M., van Ineveld B.M., Redekop W.K., Hakkaart-van Roijen L., *Eur. J. Public Health*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 1023–1028.

МНОГОКУРСОВАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЛИЦА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко, А.Н. Урлова, Ю.В. Вахабова, С.В. Медведев, О.В. Маторин, Н.И. Григорьевых, А.Д. Каприн
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, России

Резюме

Приведены результаты 11-летнего клинического наблюдения и лечения пациентки с базальноклеточным раком кожи лица II стадии (T2N0M0). Анамнез течения заболевания связан с длительным (с 2001 по 2008 гг.) неадекватным лечением, вследствие отсутствия правильного диагноза. После установки диагноза, с 2008 по 2019 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена в Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей пациентке проведено органосохраняющее лечение методом многокурсовой фотодинамической терапии (ФДТ) и лекарственной таргетной терапии. Проведено 23 курса ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда и 5-аминолевулиновой кислоты. С 2018 г. пациентка находится в процессе лекарственного лечения таргетной терапией висмодегибом. На фоне таргетного лекарственного лечения при контрольном осмотре в 2019 г. выявлен продолженный рост остаточной опухоли, проведен очередной курс ФДТ. Весь срок наблюдения пациентка переносила лечение хорошо, без осложнений с хорошим качеством жизни и удовлетворительным косметическим эффектом.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, таргетная терапия, висмодегиб.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Урлова А.Н., Вахабова Ю.В., Медведев С.В., Маторин О.В., Григорьевых Н.И., Каприн А.Д. Многокурсовая фотодинамическая терапия при базально-клеточном раке кожи центральной зоны лица (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 47–52. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–47–52

Контакты: Григорьевых Н.И., e-mail: n41493@icloud.com

MULTI-COURSE PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL SKIN CANCER OF THE CENTRAL FACE AREA (CLINICAL STUDY)

Filonenko E.V., Urlova A.N., Vakhobova Yu.V., Medvedev S.V., Matorin O.V., Grigorievykh N.I., Kaprin A.D.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The results of an 11-year clinical observation and treatment of a patient with stage II basal cell carcinoma of the face (T2N0M0) are presented. History of the illness is associated with a long (from 2001 to 2008) inadequate treatment, due to the incorrect diagnosis. After the proper diagnosis was established, from 2008 to 2019 at the Center for Laser and Photodynamic Diagnostics and Tumor Therapy of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center, the patient underwent organ-preserving treatment using the multi-course photodynamic therapy (PDT) and drug targeted therapy. In total, 23 courses of PDT were conducted with photosensitizers of the chlorin series and 5-aminolevulinic acid during this period. Since 2018, the patient is in the process of targeted drug treatment with Vismodegib. In the course of targeted drug treatment, a follow-up examination in 2019 revealed continued growth of the residual tumor, and another course of PDT was carried out. Throughout the observation period, the patient tolerated the treatment well, without complications, with a good quality of life and satisfactory cosmetic effect.

Keywords: basal cell skin cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, targeted therapy, vismodegib.

For citations: Filonenko E.V., Urlova A.N., Vakhobova Yu.V., Medvedev S.V., Matorin O.V., Grigorievykh N.I., Kaprin A.D. Multi-course photodynamic therapy of basal cell skin cancer of the central face area (clinical study), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 47–52. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–47–52

Contacts: Grigorievykh N.I., e-mail: n41493@icloud.com

Базально-клеточный рак (БКРК) является самой распространенной злокачественной опухолью кожи, а также самой распространенной злокачественной опухолью у человека [1]. Высокие показатели заболеваемости – 2,75 миллиона случаев во всем мире – свидетельствуют об актуальности проблемы лечения БКРК для общественного здравоохранения. Ежегодно в мире диагностируется не менее 3,5 миллионов новых немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи. Из них 75% , что составляет не менее 2 миллионов новых случаев в год, приходится на долю базальноклеточной карциномы [2, 3]. Чаще всего болезнь встречается среди представителей европеоидной расы, среди которой риск развития базально-клеточной карциномы в течение жизни составляет 30% [4]. Основным постулатом в терапии БКРК является не только излечение, но и сохранение функции органа при минимальном косметическом дефекте особенно в случае локализации опухоли на коже лица.

При высоком риске косметического дефекта от хирургического лечения и лучевой терапии обосновано проведение фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ – метод селективного разрушения опухоли – выгодно отличается от других вариантов противоопухолевого лечения направленностью деструктивного действия на опухолевые ткани. При этом окружающие опухоль неизменные ткани не повреждаются, что позволяет многократно применять ФДТ без ущерба для нормальных тканей и без развития резистентности опухоли к лечению. В мировой клинической практике для лечения базальноклеточного рака кожи метод ФДТ широко применяется с 1978 г., в России – с 1992 г. [5].

Другим вариантом направленного противоопухолевого воздействия при базальноклеточном раке кожи является применение таргетной лекарственной терапии. Висмодегид – первый лекарственный препарат, предназначенный для приема внутрь, в классе ингибиторов сигнального пути Хэдждок. Висмодегид – низкомолекулярное вещество, селективно ингибирующее протеин Smoothened (SMO), тем самым блокируя передачу сигнала внутрь клетки, что препятствует неконтролируемому делению клеток [6]. Эффективность ингибирования сигнального пути Hh в лечении местнораспространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи была подтверждена в международном многоцентровом клиническом исследовании II-ой фазы ERIVANCE. На основании результатов этого исследования висмодегид в 2012 г. был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а в 2013 г. – EMEA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств). В России висмодегид был зарегистрирован 26.09.2013

(ЛП-002252) и с этого момента вошел в клиническую практику российских онкологов и применяется для лечения пациентов с метастатической или местнораспространенной базальноклеточной карциномой у взрослых при рецидиве заболевания после хирургического лечения или в случае нецелесообразности проведения хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Приводим клиническое наблюдение длительного лечения больной с обширным базальноклеточным раком центральной зоны лица.

Больная К., 1990 г.р., в 2001 г., в возрасте 11 лет впервые отметила у себя появление образования в виде ранки на спинке носа, самостоятельно не лечилась. В 2002 г. в связи с незаживающей ранкой пациентка самостоятельно обратилась к дерматологу по месту жительства: пациентке рекомендована местная терапия мазями, не давшая эффекта. В 2004 г. выполнена лазерная абляция образования, однако заживления и эффекта от проведенного лечения также не было. В связи с наличием образования кожи носа пациентка на протяжении пяти лет неоднократно обращалась к дерматологам различных государственных и частных учреждений, где пациентке назначали консервативную терапию различными мазями с незначительным эффектом, цитологического исследования при этом не выполняли, образование увеличивалось в размерах. В октябре 2007 г. в связи с дальнейшим ростом образования и появления новых очагов на коже носа и прилегающих отделов щек, пациентку направили в клинику кожных болезней медицинского университета, где был поставлен диагноз невротические экскориации, кольцевидная гранулема и проведено местное лечение мазями, гелем «Куриозин», NO – терапия, лангидаза 3000 ME, гель актовегин, метилурациловая мазь, 5%-ая ксероформная мазь, гель «Урьяж». В результате проведенного лечения отмечен регресс высыпаний на 50–55%. В декабре 2007 г. в связи с продолженным ростом образований и появления нового очага на коже правой щеки пациентка самостоятельно обратилась в коммерческий медицинский центр, где впервые заподозрили злокачественное образование, пациентка направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена. В январе 2008 г. пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где при соскобе был поставлен диагноз базальноклеточный рак, опухолевые изменения на тот момент занимали всю поверхность наружного носа с переходом на кожу щек. По данным обследования регионарных и отдаленных метастазов не обнаружено. Клиническая ситуация обсуждена на расширенном консилиуме, пациентке рекомендовано проведение фотодинамической терапии.

При планировании ФДТ, с учетом возраста пациентки, локализации опухолевого процесса, поверхностной формы роста опухоли было принято реше-



Рис. 1. Клиническая картина через 2 мес после первого курса ФДТ (июнь 2008 г.)
Fig. 1. Clinical picture after the first course of PDT (June 2008)

ние о проведении ФДТ с аппликационным применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК).

В апреле и декабре 2008 г. проведено 2 курса ФДТ с экстемпоральным приготовлением мази на основе порошка 5-АЛК (рис. 1).

В феврале (2), марте (1) и ноябре (2) 2009 г. проведено 5 курсов с экстемпоральным приготовлением мази на основе порошка 5-АЛК.

С учетом наличия в декабре 2009 г. цитологически подтвержденной остаточной опухоли по краю рубца, было принято решение о выполнении ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизаторов. Был проведен 1 курс с фотогемом.

В апреле и ноябре 2010 г. – 2 курса ФДТ (фотогем и фотодитазин) в связи с продолженным ростом опухоли в центре и по краю рубца (апрель) и по краю рубца кожи носа справа размерами 0,5x0,3 см (ноябрь) (рис. 2).

В декабре 2011 г. – 1 курс ФДТ (радахлорин) по поводу рецидива заболевания по краю рубца до 0,3 см. По данным МРТ с в/в контрастированием: в мягких тканях правого крыла носа на фоне деформации дополнительные образования не определяются, отмечается отек кожи и подкожной клетчатки на 1 см выше кончика носа и по ходу левого крыла носа на протяжении до 17x12 мм.

В августе 2012 г. проведен 1 курс ФДТ (радахлорин) по поводу рецидива заболевания в области кончика и спинки носа, правого и левого ската носа.

В сентябре 2013 г., в связи с отсутствием полной регрессии опухоли после многокурсовой ФДТ, больная была проконсультирована зав. кафедрой пластической и челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, академиком РАН, проф. Милановым Н.О. о возможности обширного хирургического вмешательства с реконструктивно-пластическим компонентом. Учитывая отсутствие поражения костных и хрящевых структур, а также положительный эффект от проводимых курсов ФДТ, было принято решение о предпочтительности продолжения многокурсовой ФДТ перед хирургическим лечением.

В сентябре 2013 г. проведен 1 курс ФДТ (фотолон) на 6 очагов рецидивного базальноклеточного рака кожи по краю зоны ФДТ: в области правого ската носа ближе к крылу носа (опухолевый очаг темно-розово-



Рис. 2. Клиническая картина:
а – до проведения ФДТ (апрель 2010 г.);
б – после проведения ФДТ (июль 2010 г.)

Fig. 2. Clinical picture
а – before PDT (April 2010);
б – after PDT (July 2010)



Рис. 3. Клиническая картина:
 а – до проведения ФДТ (март 2017 г.);
 б – после проведения ФДТ (июль 2017 г.)

Fig. 3. Clinical picture
 а – before PDT (March 2017);
 б – after PDT (July 2017)

го цвета, диаметром до 1 см), аналогичные очаги на кончике носа (0,8x0,3 см), на спинке носа (0,4 см), на коже переносицы (0,4x0,4 см). По данным МРТ с в/в контрастированием мягких тканей лица без существенной динамики в сравнении с МРТ от 2011 г.

В марте и декабре 2014 г. – 2 курса ФДТ (радахлорин) по поводу продолженного роста опухоли в области ската носа размером до 1,0 см и спинки носа размером 1,0x1,5 см, соответственно.

В августе 2015 г. – 1 курс ФДТ (радахлорин) на 5 очагов базальноклеточного рака кожи в области правой щеки, кончика носа, левого крыла носа, левого ската носа, спинки носа.

По данным МРТ мягких тканей лица с в/в контрастированием, выполненного в ноябре 2015 г.: при контрольном осмотре МР-исследования лицевого отдела черепа в мягких тканях носа на фоне их деформации дополнительные образования не определяются, отмечается незначительный отек кожи и подкожной клетчатки справа. Убедительных МР-данных за опухолевую патологию не отмечается.

В мае и декабре 2016 г. проведено 2 курса ФДТ (с препаратами радахлорин и левулон) по поводу рецидива заболевания в области левой щеки, спинки носа, левого ската носа, правой щеки.

В марте, мае и декабре 2017 г. – 3 курса (фотолон, радахлорин, левулон) по поводу рецидива заболевания в виде нового очага в области внутреннего угла правого глаза диаметром до 1 см и продолженного роста опухоли по краю рубцовых изменений в области левой щеки, левого ската и преддверия носа, правой щеки по нижнему краю и верхнему краю рубца. По данным МРТ мягких тканей лицевого скелета с в/в контрастированием, выполненной в октябре 2017 г.: при нативном сканировании и на постконтрастных срезах рубцовый участок в подкожной клетчатке на уровне скуловой дуги справа протяженностью до 28 мм, ближе к правому крылу носа в толще клетчатки бугристый мягкотканый компонент размером 9x13x8 мм с отчетливым депонированием контраста.

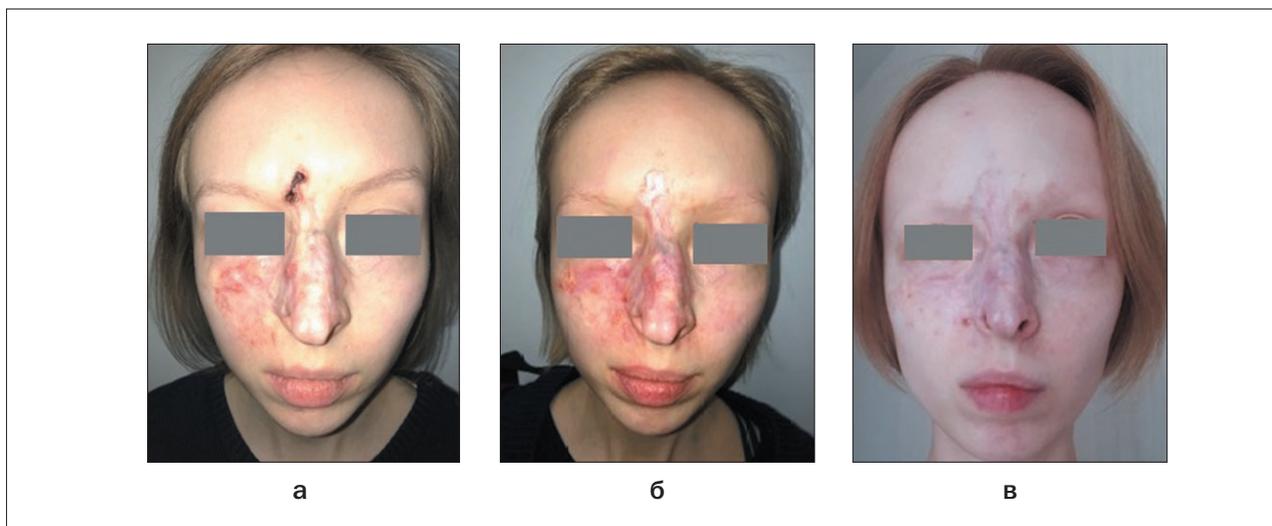


Рис. 4. Клиническая картина:
 а – до проведения назначения висмодегиба (июль 2018 г.);
 б – через 4 мес после начала лечения висмодегибом;
 в – через 9 мес после начала лечения висмодегибом

Fig. 4. Clinical picture
 а – before treatment with Vismodegib (June 2018);
 б – after 4 months of treatment with Vismodegib;
 в – after 9 months of treatment with Vismodegib



Рис. 5. Клиническая картина (2019 г.):
а – продолженный рост опухоли крыла носа справа до ФДТ;
б – некроз опухоли, 1 неделя после ФДТ;
в – полная регрессия опухоли, 3 мес после ФДТ

Fig. 5. Clinical picture (2019)
а – continued tumor growth on the right wing of the nose before PDT;
б – tumor necrosis, 1 week after PDT;
в – complete tumor regression, 3 months after PDT

Деструкции, отека костных и подкожных жидкостных скоплений не выявлено (рис. 3).

В марте и июле 2018 г. проведено 2 курса ФДТ (радахлорин) на очаги базальноклеточного рака кожи переносицы, правой скуловой области, подглазничной области справа, щечной области справа, левого ската носа, правого крыла носа, спинки носа, правого ската носа, переносицы, левого ската носа. По данным МРТ мягких тканей лицевого скелета, выполненной в январе 2018 г.: в мягких тканях скуловой области справа рубцовый участок протяженностью до 28x6 мм. Вблизи крыла носа в толще клетчатки овальный мягкотканый компонент 9x11x8 мм с тяжистыми очертаниями, с гомогенным, отчетливым депонированием контраста на отсроченных сериях. Кроме того, имеется локальное утолщение кожи в области ската носа справа 9x2 мм с депонированием препарата на постконтрастных сканах (без изменений с 2017 г.). Также имеются локальные участки гипervasкуляризации в области кожи лба над переносицей размером до 5x3 мм (в октябре 2017 г. – 8x3 мм). Выявлен локальный участок контрастирования в толще клетчатки правой половины крыла носа до 4x5 мм, не визуализируемый при исследовании от 23.10.2017; деструкции, отека костных структур, ограниченных подкожных жидкостных скоплений не выявлено.

В июле 2018 г. было принято решение о проведении таргетной терапии препаратом висмодегиб (в дозе 150 мг ежедневно). Лекарственная терапия проводится с сентября 2018 г. по настоящее время (рис. 4).

При контрольном обследовании, выполненном в августе 2019 г., на фоне проведения таргетной терапии висмодегибом диагностирован продолженный рост остаточной опухоли в области крыла носа справа, что подтверждено цитологически.

При контрольном МРТ исследовании, выполненной в августе 2019 г.: при сравнении с предыдущим МР исследованием от января 2018 г. отмечена положительная динамика (ранее выявляемые участки в области ската, крыла носа справа и лобной области справа без признаков патологического накопления). Сохраняется образование вблизи крыла носа справа (без динамики размеров), цитологически подтвержден продолженный рост остаточной опухоли.

Учитывая наличие остаточной опухоли, на расширенном консилиуме рекомендовано на фоне лекарственного лечения провести курс ФДТ на остаточную опухоль.

В ноябре 2019 г. проведен 1 курс ФДТ (фотодитазин) на остаточную опухоль. При контрольном осмотре через 3 мес – зарегистрирована полная регрессия опухоли (рис. 5).

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует правильный выбор тактики лечения базальноклеточного рака центральной зоны лица методом ФДТ у молодой пациентки, течение опухолевого процесса у которой было осложнено многолетним неправильным лечением данной патологии в связи с постанов-

кой ошибочного диагнозов, отсутствием онкологической настороженности у врачей, к которым она обращалась и поздним принятием решения о проведении морфологического исследования для уточнения диагноза. Проведение ФДТ явилось той оптимальной стратегией, которая позволила сохранить лицо пациентки и добиться стабилизации изначально местнораспространенного опухолевого процесса центральной зоны лица до появления на рынке лекарственных препаратов нового поколения – таргетной терапии, направленной на лечение БКРК.

Опыт длительного лечения пациентки (11 лет) методом ФДТ показывает эффективность применения данного органосохраняющего метода в многокурсовом режиме при часто рецидивирующем БКРК. Все курсы ФДТ пациентка переносила хорошо, без осложнений с хорошим косметическим и выраженным противоопухолевым эффектом.

Применение для аппликационной ФДТ мазей на основе 5-АЛК, приготовленных *ex tempore* из порошка 5-АЛК, является неэффективным, т.к. только стандартизованные рецептуры, прошедшие все не-

обходимые фазы клинических испытаний эффективны применения в аппликационной ФДТ в связи с тем, что при данном пути введения комбинация вспомогательных веществ, ответственных за доставку 5-АЛК в патологические ткани играет важную роль. Возможно, что это обстоятельство не позволило достичь значительного эффекта при проведении первых 7 (надо проверить) курсов ФДТ у данной пациентки. Хотя в литературе имеются публикации о высокой эффективности аппликационной ФДТ с лекарственными препаратами на основе 5-АЛК (Levulon, Ameluz, Metvix) при подобных формах БКРК [7, 8].

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность и целесообразность применения метода ФДТ в сочетании с таргетной терапией висмодегибом у больных с базальноклеточным раком кожи при наличии очагов продолженного роста на фоне проведения лекарственной терапии или при повторных рецидивах опухоли при проведении многокурсовой ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal-cell carcinoma // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353(21). – P. 2262–2269.
3. Diepgen T.L., Mahler V. The epidemiology of skin cancer // *Br J Dermatol.* – 2002. – Vol. 146(suppl). – P. 1–6.
4. Wong C.S.M., Strange R.C., Lear J.T. Basal cell carcinoma // *Br Med J.* – 2003. – Vol. 327. – P. 794–8.
5. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика.* – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 3–7.
6. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguin N., Garbe C., Gesierich A., Lao C.D., Miller C., Mortier L., Murrell D.F., Hamid O. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study // *BMC cancer.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 332.
7. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Urlova A.N., Grigorievykh N.I. Photodynamic therapy of basal cell carcinoma with Levulon local application // *Proceedings Volume 11070, 17th International Photodynamic Association World Congress.* – 2019. – 1107081. <https://doi.org/10.1117/12.2525825>
8. Morton C.A., Dominicus R., Radny P. et al. A randomized, multi-national, non-inferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA gel versus mal cream in the treatment of non-aggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy (PDT) // *Br. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 179. – P. 309–319.

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)*, by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. 250 p.
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2005, vol. 353(21), pp. 2262–2269.
3. Diepgen T.L., Mahler V. The epidemiology of skin cancer, *Br J Dermatol*, 2002, vol. 146(suppl), pp. 1–6.
4. Wong C.S.M., Strange R.C., Lear J.T. Basal cell carcinoma, *Br Med J*, 2003, vol. 327, pp. 794–8.
5. Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy – rationale for the use and possibility in oncology, *Fotodinamicheskaya terapiya I Fotodiagnostika*, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 3–7. (in Russian)
6. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguिन N., Garbe C., Gesierich A., Lao C.D., Miller C., Mortier L., Murrell D.F., Hamid O. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study, *BMC cancer*, 2017, vol. 17(1), pp. 332.
7. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Urlova A.N., Grigorievykh N.I. Photodynamic therapy of basal cell carcinoma with Levulon local application, *Proceedings Volume 11070, 17th International Photodynamic Association World Congress*, 2019, 1107081. <https://doi.org/10.1117/12.2525825>
8. Morton C.A., Dominicus R., Radny P. et al. A randomized, multi-national, non-inferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA gel versus mal cream in the treatment of non-aggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy (PDT), *Br. J. Dermatol*, 2018, vol. 179, pp. 309–319.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в Редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор. Все направленные в Редакцию Журнала рукописи проходят проверку системой «Антиплагиат», в соответствии с требованиями Журнала оригинальность статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подают через форму на сайте Журнала www.pdt-journal.com. Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Дополнительно отдельными файлами просим загрузить рисунки (в том числе графики), использующиеся в статье, в формате tiff., eps., cdr. с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см, jpg. или jpeg.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (Microsoft Word) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 10 мм.

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы (можно по отдельности), результаты, обсуждение, заключение, литература.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);

- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполнял исследования в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофото-

графиях необходимо указать метод окраски, увеличение. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

Таблицы и рисунки нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Использованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания

рецензентов направляются Автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов Автору редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Подавая статью в Редакцию Журнала, Автор подтверждает, что Редакции передается бессрочное право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в любых Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет, в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, перевод статьи на любые языки, издание оригинала и переводов в любом виде и распространение по территории всего мира, в том числе по подписке. Автор гарантирует, что статья является оригинальным произведением и использование Редакцией предоставленного им авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие Автора(ов) с опубликованными правилами.



Levulon

Гель 12% 5-АЛК

Применение:

- в дерматологии
- при косметических дефектах кожи

ИНСТИТУТ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 14/1, стр. 1, помещение I
тел.: +7 (915) 487-87-72, e-mail: ibmph@mail.ru



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- ▶ дерматология
- ▶ гинекология
- ▶ урология
- ▶ торакальная хирургия
- ▶ стоматология
- ▶ нейрохирургия
- ▶ офтальмология,
- ▶ травматология и ортопедия
- ▶ комбустиология
- ▶ гнойная хирургия
- ▶ ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД» €

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2

тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00

e-mail: fotoditazin@mail.ru

www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф