

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЛОКАЛЬНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МИНИМАЛЬНОЙ ЭРИТЕМНОЙ ДОЗЫ БЕЗ ТЕСТОВОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

М.Е. Штыфлюк, И.А. Разницына, Д.А. Рогаткин

Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва

Сформулирована задача и обоснована необходимость прогностического подхода к оценке минимальной эритемной дозы (МЭД) в дерматологии без тестового УФ-облучения. Приводятся аргументы в пользу применения с этой целью ряда оптических неинвазивных методов диагностики. Фоточувствительность кожи человека к ультрафиолетовому излучению определяется её оптическими и морфологическими параметрами, а также реактивностью микроциркуляторного русла. Эти величины можно определить перед лечением, поэтому теоретически возможен прогноз индивидуальной МЭД, причем локально как для участков здоровой кожи, так и для участков, пораженных заболеванием. Обоснованы возможные методы и подходы для решения данной задачи, предложена оптическая модель кожи, а также описан предполагаемый протокол исследований.

Ключевые слова: ультрафиолетовое излучение, фототерапия, минимальная эритемная доза, кожа, неинвазивная оптическая диагностика, спектроскопия диффузного отражения, оптическая когерентная томография, теория переноса

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-100-4-61-77

Введение

Благодаря многообразию положительных биологических эффектов, местное и общее ультрафиолетовое облучение (УФО) активно используется в лечебно-профилактических целях. В дерматологии УФО широко применяют при лечении хронических дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай, экзема, грибовидный микоз и др. [1].

Однако воздействие избыточных доз ультрафиолета (УФ) может привести к ряду острых (эритема, УФ-ожог, зуд, гиперпигментация, феномен Кебнера и т.д.) и отсроченных (канцерогенез, фотостарение и др.) нежелательных эффектов, способных вызвать тяжелые послед-

ствия для организма и значительно усугубить течение основного заболевания [2]. Поэтому адекватный подбор дозы УФО является важным этапом фототерапии.

В клинической практике назначение доз УФО основано либо на визуальной оценке фототипа по Фитцпатрику, либо на эмпирической оценке минимальной эритемной дозы (МЭД) посредством пробного облучения выбранным источником для фототерапии. МЭД – это энергетическая экспозиция УФ излучения, вызывающая едва заметную эритему на не облучавшейся ранее коже [3]. МЭД (или минимальная фототоксическая доза (МФД) при ПУВА-терапии - см. далее) считается наиболее точным показателем индивидуальной фоточувствитель-

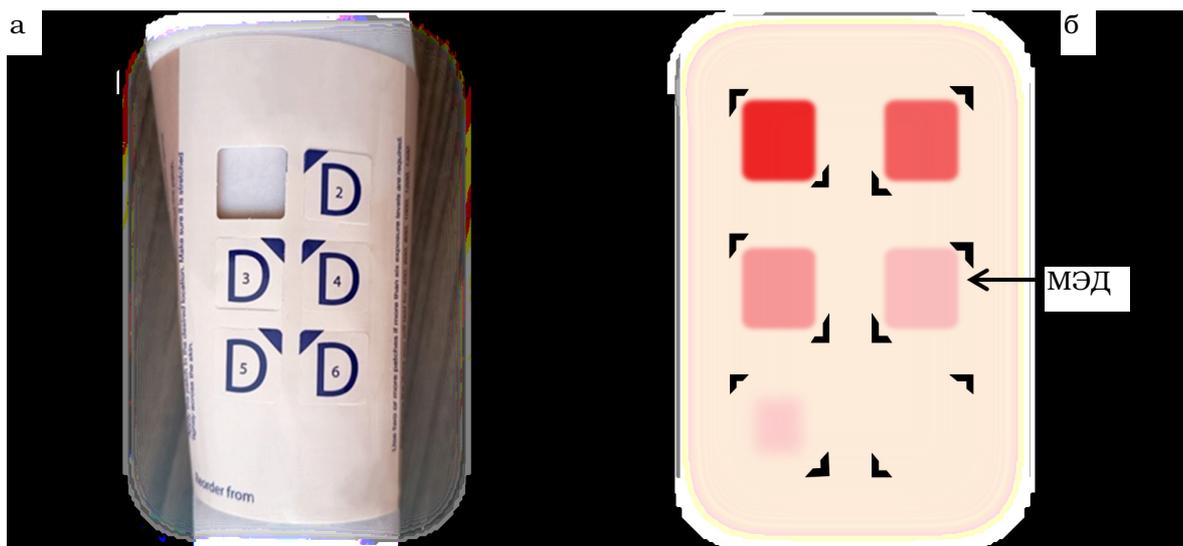


Рис. 1. Определение МЭД: а – процедура пробного облучения, б – оценка результата через 24 часа. Область 4 соответствует МЭД

ности. Методика экспериментального определения МЭД (рис. 1) заключается в облучении небольших равных участков неповрежденной кожи, обычно защищенных от действия естественного УФ, разными ступенчато нарастающими дозами и последующей визуальной оценкой степени покраснения кожи, преимущественно через 24 часа [4–7].

Однако процедура тестового облучения не является универсальной и не гарантирует безопасности для пациента [8]. Так, хотя бы для одного тестового участка кожи существует риск переоблучения (получения дозы выше МЭД), а задержка результата на сутки приводит к излишней нагрузке на отделение клиники. Кроме того, отсутствует единообразие в самой схеме дозирования тестового облучения. Одна и та же фактически полученная доза может быть достигнута при различной мощности источника излучения, времени экспозиции, расстоянии от облучателя до поверхности кожи и площади этой поверхности. Каждый из этих параметров может влиять на результирующий биологический эффект и варьироваться в зависимости от оборудования и протоколов, используемых в конкретной клинике. Часто эти параметры игнорируются, а учитывается только рекомендуемая доза облучения для того или иного фототипа кожи. В этом случае время воздействия в секундах рассчитывается на основе значений дозы и энергетической освещенности, которые либо измерены, либо взяты из инструкции к облучателю [7].

При работе на новых фототерапевтических установках возможно учесть все эти параметры, однако точность определения МЭД, тем не менее, не может быть гарантирована из-за субъективности методики последующей визуальной оценки эритемы: на результат влияет опыт и особенности цветового зрения и восприятия исследователя, освещенность помещения и т.д. Существующие инструментальные методы оценки степени покраснения кожи (преимущественно оптические) на практике менее распространены и также не стандартизированы, а результаты измерений зависят, в частности, от характеристик выбранного оборудования [9].

Важно отметить, что стартовая доза фототерапии, которая обычно составляет 50–70 % МЭД [4–7], основана на определении МЭД для интактной кожи. Однако из-за возможных нарушений морфофункциональных свойств ткани, МЭД при различных патологических состояниях может отличаться от здоровой кожи даже в пределах одной анатомической области, что не может не отражаться на эффективности и безопасности последующей УФ фототерапии.

Таким образом, существующие методики эмпирической оценки МЭД явно не совершенны. Целью настоящего исследования является разработка прогностической методики определения индивидуальной МЭД для любой локальной анатомической области до начала процедуры УФО без тестового облучения.

Диапазоны длин волн и дозы УФ излучения, используемые в фототерапии

В УФ области спектра выделяют коротковолновое (UVC, 100–280 нм), средневолновое (UVB, 280–320 нм) и длинноволновое (UVA-1, 320–340 нм и UVA-2, 340–400 нм) излучение, каждое из которых имеет свою специфику в развитии ведущих биологических эффектов, что подробно описано в [10]. В дерматологии наибольшее распространение получили методы фототерапии, основанные на использовании UVA и UVB диапазонов излучения: широкополосная (BB-UVB) и узкополосная UVB (NB-UVB) терапия, UVA-1-терапия (320–340 нм) и ПУВА-терапия (комбинированное применение фотосенсибилизирующего препарата из группы псораленов и облучения в UVA-диапазоне) [11]. Поскольку на сегодняшний день наиболее эффективной и перспективной считается NB-UVB фототерапия с пиком эмиссии 311 нм, а также таргетная терапия эксимерным лазером (308 нм) [12], то здесь и далее мы будем рассматривать узкий диапазон 305–315 нм, в котором работают узкополосные УФ излучатели.

В разных странах используют разный подход к выбору дозовой нагрузки в процедуре МЭД-тестирования, притом количество и площадь тестовых областей кожи, а также начальная доза облучения и шаг её нарастания значительно варьируются. Кроме того, отсутствует консенсус по вопросу необходимости определения МЭД для наиболее сильно пигментированных фототипов кожи. Так, согласно [4], у фототипа 5 и 6 по Фитцпатрику оценка МЭД для NB-UVB вообще не проводится, для фототипа 1 и 2 облучение начинается с 250 мДж/см², а для фототипа 3 и 4 – с 350 мДж/см², и последовательно увеличивается на 150 мДж/см². В соответствии с [5] облучение 6 равных участков кожи производят со стартовой дозой 200 мДж/см² и шагом увеличения последующих доз на 200 мДж/см² независимо от фототипа. В [6] рекомендовано облучение 8 тестовых областей со стартовой дозой в соответствии с фототипом и последовательным нарастанием доз с шагом $\sqrt{2}$. Площадь тестовых областей в зависимости от конкретных рекомендаций составляет от 1 до 4 см², а их количество обычно варьируется от 6 до 10. В России протокол МЭД-тестирования для NB-UVB облучателей отсутствует вовсе, а назначение доз тестового и терапевтического облучения, как правило, основывается на инструкции к применяемому источнику для

фототерапии. Табл. 1 демонстрирует неопределенность выбора стартовой дозы, шага и площади зоны облучения МЭД-теста, а также дозы терапевтического воздействия для NB-UVB при следовании различным рекомендациям. Из таблицы понятно, что прогностическая методика оценки МЭД должна определять необходимую для возникновения минимальной эритемы плотность энергии УФ излучения с точностью не ниже, чем минимальный шаг нарастания тестовых доз в эмпирической оценке МЭД.

Медико-физические аспекты формирования УФ-индуцированной эритемы кожи

Клинически МЭД отражает слабейшую форму острой УФ-индуцированной асептической воспалительной реакции кожи на тканевом уровне, визуально определяемую в виде эритемы. Патофизиологические механизмы образования УФ эритемы подробно описаны в [13] и с физической точки зрения связаны с поглощением энергии фотонов клеточными и тканевыми хромофорами (в частности, нуклеиновыми кислотами, белками и фосфолипидами) и их дальнейшим переходом в нестабильное возбужденное состояние, что прямо или косвенно (через образование активных форм кислорода) приводит к изменению структуры и функции ДНК, фотоинактивации белков, изменению ионной проницаемости и повреждению мембранных систем (фотоокислению липидов) клетки [14]. Такое воздействие стимулирует процессы репарации, а также провоцирует изменения в метаболическом профиле и жизненном цикле клетки. Неустранимое повреждение запускает механизмы апоптоза или некроза, что на тканевом уровне провоцирует острую воспалительную реакцию, сопровождаемую выбросом ряда биологически-активных веществ (гистамин, цитокины, простагландины и др.) в межклеточное пространство и активацией структурных (кератиноцитов, фибробластов) и иммунокомпетентных клеток в зоне поражения. Высвобождение и диффузия вазоактивных медиаторов, образующихся в ходе первичной и вторичной альтерации клеток-мишеней, а также иммунокомпетентными клетками формирующегося инфильтрата, ведут к локальной дилатации (и иногда повреждению) сосудов микроциркуляторного русла дермы.

Таблица 1

**Параметры тестового и терапевтического воздействия для NB-UVB
согласно различным рекомендациям**

Источник рекомендаций	Фототип кожи по Фитцпатрику	Стартовая доза, мДж/см ²	Шаг, мДж/см ²	Площадь тестовой области, см ²	N тестовых областей	Стартовая доза терапии исходя из фототипа, мДж/см ²	Стартовая доза терапии, основанная на МЭД, % от МЭД	Шаг увеличения терапевтической дозы, % от МЭД
Американская академия дерматологии и Национальный фонд псориаза [4]	1, 2	250	150	4	8	300	50–70	20
	3, 4	350				500		
	5, 6	Тестирование не проводится				800		
Британская группа фотодерматологии [6]	1–6	-	1,42 от предыдущ. дозы	1	8	Не рекомендов.	40–70	10–20
Занолли М, Фельдман С.Р. [7]	1, 2	400	200	2	6	300	50	10
	3					500		
	4	800				800		
	5, 6					800		
Немецкое общество дерматологии [5]	1	200	200	-	6	200	70	30–15
	2					300		
	3					500		
	4					600		
	5, 6					800		

Степень местного расширения сосудов микроциркуляторного русла кожи зависит не только от количества “пришедших” к ним медиаторов, но и от исходной способности данных сосудов к расширению, т.е. от их исходного тонуса и индивидуальных особенностей механизмов его регуляции. С позиции изменения оптических свойств биоткани расширение сосудов означает местное повышение концентрации одного из основных хромофоров кожи, поглощающего излучение синей и зелёной части спектра, – гемоглобина. В результате формируется визуально определяемое покраснение в области воздействия – эритема.

Анализ литературы показывает, что величина индивидуальной МЭД определяется целым комплексом различных экзо- и эндогенных факторов: характеристики используемого источника УФ-излучения, фототип кожи, загар, анатомическая область, подвергаемая облучению [15]. По некоторым данным, также играет роль пол, возраст, степень гидратации

кожи, относительная влажность воздуха и др. [16–18]. Кроме того, нельзя забывать о защитных и репаративных системах организма, эффективность работы которых тоже в большой степени определяет чувствительность кожи к УФ. Защитную функцию от воздействия УФ излучения выполняет, главным образом, меланин за счёт преобразования поглощенной энергии в тепловую, а также вероятно своей антиоксидантной активности [19]. Адаптивная эпидермальная гиперплазия выступает ещё одним защитным механизмом, препятствуя проникновению излучения в более глубокие слои кожи. Имеются данные о протективных свойствах компонентов липидного барьера кожи (за счёт т.н. “жертвенного антиоксиданта” сквалена), урокановой кислоты, а также каротиноидов, токоферолов, мелатонина и др. Напротив, к фотосенсибилизаторам кожи относится триптофан и его производные, ретиноевая кислота, пурины, пиримидины и др. [20, 21]. Кроме того, в [22] показана отрицательная корреляция

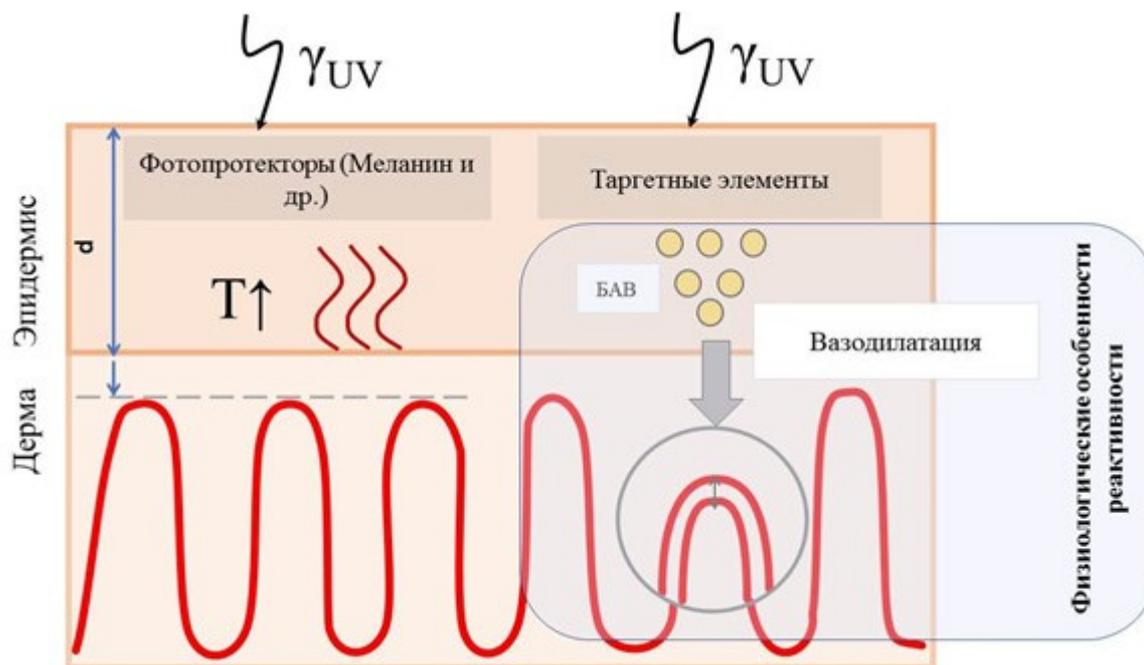


Рис. 2. Биофизическая модель действия УФ на кожу. УФ-индуцированная вазодилатация как ведущий механизм формирования эритемы

между трансэпидермальной потерей воды и МЭД. Активное потоотделение также способствует снижению индивидуальной МЭД [23].

Таким образом, с физической точки зрения, весь комплекс факторов, влияющих на выраженность УФ-индуцированной эритемы, можно условно разделить на следующие категории: оптические свойства кожи в соответствующем диапазоне длин волн, морфологические (количество сосудов в области воздействия, их диаметр и глубина залегания), и физиологические факторы, определяющие в том числе реактивность сосудистого русла кожи (рис. 2). Совокупность данных параметров может быть объективно и инструментально оценена перед сеансами терапии, что определяет потенциальную возможность разработки некоего единого мультипликативного критерия, позволяющего спрогнозировать текущую МЭД у конкретного пациента в определенной анатомической зоне без тестового облучения.

Оптическая модель кожи и эритемы

С точки зрения оптики кожа представляет собой многослойную, оптически неоднородную и сильно рассеивающую свет среду.

При попадании УФ-излучения на кожу около 4–7% его отражается от поверхности, а остальные 93–96% проходят в более глубокие слои, рассеиваясь внутри на неоднородностях и поглощаясь хромофорами [24, 25]. Передача энергии УФ излучения биоткани происходит в результате поглощения энергии фотонов меланином, окси-, дезоксигемоглобином, нуклеиновыми кислотами, урокановой кислотой, а также другими молекулами и эндогенными флюорофорами [26]. При том, по ряду литературных данных, основная доля УФ излучения поглощается в эпидермисе [27–29]. Поэтому, не исключено, что основные фотохимические реакции, влияющие на формирование эритемы, происходят именно там. Мы здесь и далее и будем придерживаться этой концепции. Но, возможно, часть фотонов доходит и до дермы, поэтому часть фотоповреждений кожи может происходить и там. Более точно о поглощении УФ-излучения в коже можно было бы судить, используя теоретическое моделирование и настраивая модель под конкретные индивидуальные оптические параметры кожи пациента, измеренные каким-либо методом. На основе этой же модели, мы полагаем, возможно и предсказание степени выраженности эритемы в зави-

симости от поглощенной доли УФ излучения в эпидермисе и(или) дерме, если проявление эритемы увязать в модели с увеличением кровенаполнения (вазодилатацией сосудов) в зоне УФ-облучения в дерме и наблюдением эритемы с поверхности эпидермиса в видимом диапазоне спектра при обычном (белом) освещении на фоне интактной кожи.

Наиболее широко используемой аналитической теорией, описывающей распространение света в биологических тканях и средах, является классическая линейная теория переноса (ТП) [30]. В рамках этой теории свет распространяется в среде как поток энергии или мощности и характеризуется яркостью излучения, представляющей собой скалярную функцию координат и направления распространения излучения. Никакие волновые свойства света в ТП не рассматриваются. Это простая фотометрическая потоковая теория, удобная для оценочных энергетических расчетов. Оптические свойства среды распространения излучения описываются в ней погонными (на единицу длины) коэффициентами поглощения и рассеяния, называемыми кратко коэффициентами поглощения $\mu_a(\lambda)$ и рассеяния $\mu_s(\lambda)$, а также фазовой функцией (индикатрисой) рассеяния единицы объема $p(\lambda)$ и коэффициентом преломления света в среде $n(\lambda)$. Все эти параметры в общем случае являются функцией длины волны излучения λ .

При построении оптической модели кожи в рамках ТП для обсуждаемой задачи предсказания МЭД разделим поглощение оптического излучения УФ и видимого диапазонов спектра в коже на поглощение меланином (наиболее сильно поглощающего УФ-излучение защитного пигмента, локализованного преимущественно в эпидермисе и определяющего фототип кожи), поглощение кровью (гемоглобином крови, наиболее сильным хромофором, находящимся в дерме) и поглощение другими хромофорами (далее – целевыми элементами), которые, находясь в равной мере как в эпидермисе, так и в дерме, и запускают все описанные выше повреждающие механизмы (рис. 2). Такое деление позволяет учесть и реализовать известный в дерматологии факт, что фототип кожи в наибольшей степени определяет МЭД, а эритема с точки зрения оптики и практики оценки МЭД определяется не величиной фотоповреждения эпидермиса или дермы, как таковой, а коррелирующим с ней увеличением объема крови в зоне облучения в дерме за счет вазодилатации

сосудов и увеличенным, соответственно, поглощением сине-зеленого диапазона спектра кровью по сравнению с красным диапазоном спектра (красный свет слабо поглощается кровью, но сильно рассеивается), что и определяет “красный” цвет эритемы на фоне обычного телесного цвета интактной кожи при визуальном наблюдении.

Поскольку в данной задаче, как видим, играют разную роль дерма с кровью и эпидермис с меланином, для моделирования распространения УФ-излучения в коже в рамках ТП достаточно представить кожу как двухслойную среду: эпидермис толщиной d , где сосредоточен меланин и равномерно распределенные целевые элементы, и полубесконечную дерму с равномерно распределенными целевыми элементами и кровеносными сосудами. Оба слоя считаем макрооднородными и изотропными по своим оптическим свойствам, и каждый слой характеризуется величинами $\mu_a(\lambda)$, $\mu_s(\lambda)$, $\rho(\lambda)$, $n(\lambda)$.

В такой постановке в каждом слое кожи в рамках линейной ТП справедливо интегродифференциальное уравнение переноса излучения (УПИ) для яркости лучей [31]:

$$\frac{dL(\tau, \mathbf{s})}{ds} = -(\mu_a + \mu_s)L(\tau, \mathbf{s}) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} L(\tau, \mathbf{s}')p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')d\Omega, \quad (1)$$

где $L(\tau, \mathbf{s})$ – яркость, τ – координатный вектор точки пространства, \mathbf{s} – единичный вектор направления распространения излучения через данную точку пространства, μ_a и μ_s – погонные коэффициенты поглощения и рассеяния (зависимость от длины волны λ для краткости опущена), $d\Omega$ – элемент телесного угла, $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ – индикатриса (фазовая функция) рассеяния, \mathbf{s}' – единичный вектор направления прихода рассеянного излучения в данную точку (элементарный рассеивающий объем) пространства.

Рассмотрим задачу в плоской геометрии (рис. 3). Как при лечебных, так и при диагностических “оптических” процедурах выбранная поверхность эпидермиса облучается потоком излучения с поверхностной плотностью мощности Φ_0 . Внутри кожи часть потока с яркостью L , обозначенной на (рис. 3) верхним индексом “+”, распространяется в положительном направлении оси X под углом θ_i к ней. Другая часть, вследствие наличия оптических неоднородностей и явления рассеяния света на них, распространяется в обратном направлении (обозначена яркостью с верхним индексом “-”),

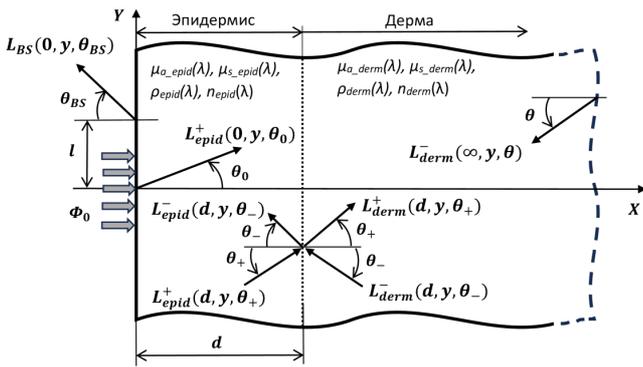


Рис. 3. Модель кожи для решения задачи на основе теории переноса (ТП)

достигая поверхности эпидермиса и образуя обратно рассеянный (back scattered) с поверхности кожи поток излучения F_{BS} , который регистрируется глазом или диагностической аппаратурой. Отраженное назад от поверхности кожи излучение в этих рассуждениях в расчет не принимается, т.к. оно формируется непосредственно с площадки облучения, а обратно рассеянное излучение обычно регистрируют на расстоянии l от центра облучения так, что отраженный свет с обратно рассеянным не суммируется. Диагностическая информация в методах оптической спектроскопии кожи обычно собирается за счет регистрации именно обратно рассеянного кожей потока излучения F_{BS} с яркостью $L_{BS}(0, y, \theta_{BS})$ на расстоянии l от центра освещения путем анализа его амплитудно-спектральных характеристик в сравнении с таковыми для освещающего потока излучения. Наоборот, визуальное наблюдение УФ-эритемы и интактной кожи происходит при широком облучении кожи потоком обычного дневного или искусственного в помещении освещения, поэтому в этом случае обратно рассеянный свет и отраженный, строго говоря, необходимо суммировать. Но поверхностное отражение – фактически константа, не зависящая от фото-процессов внутри кожи. Оно определяется только показателями преломления на границе раздела сред, поэтому в данной задаче может и не учитываться.

Таким образом, в рамках проблемы предсказания МЭД может быть сформулирована следующая диагностическая задача: определить с помощью каких-либо диагностических методов для слоев кожи конкретного пациента значения величин $d, \mu_a(\lambda), \mu_s(\lambda), \rho(\lambda), n(\lambda)$, вычис-

лить по ним на основе УПИ (1) наиболее вероятное распределение поглощенного УФ излучения в коже, и, при наличии экспериментально и заранее определенной зависимости “поглощенная доза – выраженность эритемы”, для данных оптических свойств предсказать путем расчета, какая будет при реальном УФ-облучении при заданной дозе выраженность эритемы через 24 часа у данного пациента с данными оптическими параметрами кожи.

Отдельно стоит еще раз подчеркнуть, что с точки зрения основ радиобиологии степень фотоповреждения тканей кожи пропорциональна поглощенной дозе (принцип доза–эффект), поэтому расчет возможной поглощенной энергии излучения в коже, вообще говоря, достаточен для оценки ее потенциального фотоповреждения при УФ-облучении. Однако в дерматологии до настоящего времени не существует технологии непосредственной оценки фотоповреждения слоев кожи. Повреждения оцениваются на практике косвенно, по степени выраженности эритемы. Это – единственно возможная сегодня практическая методика (если не брать в расчет гистоморфологические инвазивные методы). Но она, как указано выше, не лишена многих недостатков. В частности, при такой оценке степень визуальной выраженности эритемы при одинаковом фотоповреждении эпидермиса будет очевидно разной для кожи разного фототипа, для кожи с разным количеством сосудов в зоне облучения, разной их реактивностью и т.д. Но сегодня другой методики нет, поэтому мы вынуждены в своем исследовании на данном этапе ориентироваться на расчет визуальной оценки степени выраженности УФ-индуцированной эритемы.

Визуальная оценка эритемы, с точки зрения оптики становится возможной благодаря спектрально-селективному поглощению света сине-зеленого диапазона спектра гемоглобином крови, которое хорошо известно и описано во многих первоисточниках, например, в [32]. В зависимости от относительного объемного кровенаполнения кожи V_b регистрируемый спектр обратно рассеянного кожей излучения (F_{BS} как функция длины волны излучения λ) при широкополосном (белом) освещении имеет характерный “двугорбый” провал в области длин волн 500–600 нм, как это показано на рис. 4, образующийся за счет поглощения света кровью. Соответственно, если известны оптические свойства кожи и эмпирическая зависимость величины вазодилатации сосудов как

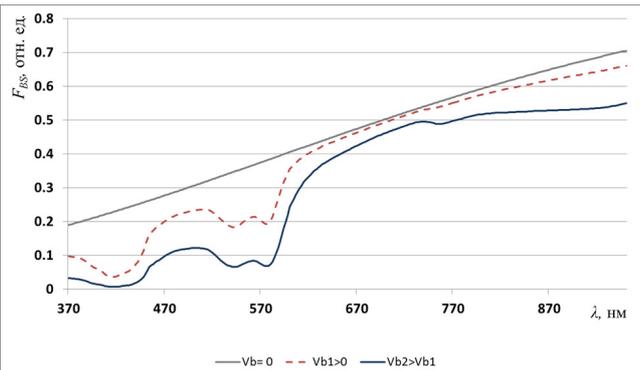


Рис. 4. Обратное рассеянный с поверхности эпидермиса поток излучения F_{BS} как функция длины волны излучения λ и уровня относительного объемного кровенаполнения дермы V_b .

функции степени повреждения эпидермиса УФ-излучением, то на основе УПИ возможно моделирование таких спектров и предсказание степени выраженности эритемы.

Значения величин $\mu_a(\lambda)$, $\mu_s(\lambda)$, $\rho(\lambda)$, $n(\lambda)$ для дермы и эпидермиса (для толщины d см. далее раздел по оптической когерентной томографии) чисто гипотетически с использованием УПИ (1) могут быть определены на основе регистрации во время диагностической процедуры обратного рассеянного потока излучения с кожи на разных λ и для разных расстояний l путем решения обратной задачи. Однако количество неизвестных в этой задаче достаточно велико, чтобы легко получить сегодня такое решение. Поэтому задачу необходимо упростить, уменьшив число неизвестных, например, приняв часть из них априори известными константами, не сильно влияющими на результат и не зависящими от индивидуальных особенностей человека (как оптические свойства гемоглобина крови, например [33]). Кроме того, для нахождения решения УПИ (1) необходимо сформулировать граничные условия и условия сопряжения на границе слоев.

В частности, можно считать известными, не сильно влияющими на результат образования эритемы и одинаковыми для дермы и эпидермиса значения величин показателей преломления $n(\lambda)$. Величина показателя преломления для тканей кожи находится, согласно [34], в диапазоне 1,3–1,5 и не сильно меняется с длиной волны и типом ткани. Показатель преломления в данной задаче, главным образом, влияет на небольшое скачкообразное измене-

ние яркости при прохождении границы слоев, но это явление не связано с эритемой, поэтому может не приниматься во внимание. Это позволяет не определять реальные значения $n(\lambda)$ для слоев кожи, принять их равными для дермы и эпидермиса, а условия сопряжения для яркости на границе эпидермис–дерма записать в простейшем виде:

$$\begin{cases} L_{derm}^+(d, y, \theta_+) = L_{epid}^+(d, y, \theta_+) \\ L_{epid}^-(d, y, \theta_-) = L_{derm}^-(d, y, \theta_-) \end{cases} \quad (2)$$

Граничное условие для правой “границы” кожи для полубесконечной дермы тривиально и описывает отсутствие оптического излучения из глубины тканей:

$$L_{derm}^-(\infty, y, \theta) = 0. \quad (3)$$

На внешней границе граничное условие более сложное и описывает преобразование:

$$\Phi_0 \rightarrow L_{epid}^+(0, y, \theta_0). \quad (4)$$

Формирование таких граничных условий для неровной (не плоской) границы раздела, каковой является кожа, подробно было рассмотрено одним из авторов в работе [35]. Поэтому здесь нет смысла повторяться. Важно только то, как и в случае с $n(\lambda)$, что это условие не зависит от эритемы, не влияет на ее образование, и может быть в первом приближении принято одинаковым для всех пациентов, т.е. не требует дополнительного экспериментального уточнения.

Аналогично, видимо, можно поступить и с индикатрисами рассеяния $\rho(\lambda)$ для дермы и эпидермиса. Часто в биомедицинской оптике $\rho(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ определяется фазовой функцией Хенши-Гринштейна, параметром которой является коэффициент анизотропии g [30]:

$$p(\cos\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{3/2}}, \quad (5)$$

где θ – угол рассеяния фотона. Для живых биотканей в подавляющем большинстве случаев g ограничено диапазоном $0,7 < g < 0,99$ и зависит от плотности и размеров неоднородностей в тканях, на которых рассеивается свет. Конечно, при фотоповреждении эпидермиса или дермы возможно возникновение новых неоднородностей. Но из литературы неизвестно сильное изменение $\rho(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ в зависимости от фотопо-

вреждения кожи, да и надежных методов определения $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ в режиме *in vivo* сегодня практически нет. В большей степени, логичнее предположить, что меняется амплитуда рассеяния при фотоповреждении, чем распределение рассеянного излучения по углу. Поэтому, для простоты будем считать все $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ постоянными, не зависящими от пациента, типа его кожи и развития эритемы, и одинаковыми для дермы и эпидермиса. Предполагаем, что на первом этапе исследований это не сильно повлияет на конечный результат.

Ряд замечаний и упрощений сделаем и для величин $\mu_a(\lambda)$ и $\mu_s(\lambda)$. Рассеяние в эпидермисе в предлагаемой модельной постановке задачи определяется исключительно таргетными элементами. Рассеянием на меланоцитах с меланином пренебрегаем. Поэтому для эпидермиса:

$$\mu_{s_epid}(\lambda) = \mu_{s_target}(\lambda). \quad (6)$$

Для дермы рассеяние, согласно модели, определяется кроме таргетных элементов еще и форменными элементами крови. Поэтому

$$\mu_{s_derm}(\lambda) = \mu_{s_target}(\lambda) + \mu_{s_blood}(\lambda) \cdot V_b, \quad (7)$$

где V_b – относительный уровень кровенаполнения дермы ($V_b \in [0, 1]$). $V_b=0$ соответствует полностью обескровленной, а $V_b=1$ – максимально кровенаполненной дерме.

Эта же величина (V_b) косвенно отражает и количество сосудов с кровью в области облучения. Поскольку параметры форменных элементов крови (размер, количество, скажем, гематокрит и т.д.) слабо индивидуальны, а вклад отдельных лейкоцитов – маркеров воспаления – в рассеяние света на фоне других лейкоцитов и эритроцитов крови не очень велик, величину $\mu_{s_blood}(\lambda)$ можно считать известной величиной (известной функцией длины волны). В свою очередь, коэффициент поглощения эпидермиса, согласно предложенной выше модели, определяется поглощением УФ излучения меланином и таргетными элементами эпидермиса. Соответственно, можно записать:

$$\mu_{a_epid}(\lambda) = \mu_{a_target}(\lambda) + \mu_{a_mel}(\lambda) \cdot C_{mel}, \quad (8)$$

где C_{mel} – относительная концентрация меланина в эпидермисе ($C_{mel} \in [0, 1]$).

Аналогично выражению (7) для дермы:

$$\mu_{a_derm}(\lambda) = \mu_{a_target}(\lambda) + \mu_{a_blood}(\lambda) \cdot V_b, \quad (9)$$

где $\mu_{a_blood}(\lambda)$ – тоже слабо индивидуальная и хорошо изученная в биомедицинской оптике функция длины волны излучения [36].

Таким образом, вместо неизвестных 8 оптических параметров кожи (по 4 для эпидермиса и дермы) остается 4 неизвестных: $\mu_{a_target}(\lambda)$, $\mu_{s_target}(\lambda)$, V_b и C_{mel} . Определение двух последних современными диагностическими методами *in vivo* не представляется сложным (см. далее) и на практике принципиально реализуемо. Для определения величин $\mu_{a_target}(\lambda)$ и $\mu_{s_target}(\lambda)$ можно использовать предложенную модель кожи, УПИ и методы оптической спектроскопии с пространственно-частотным Фурье-преобразованием [37]. Эти методы позволяют по нескольким измерениям обратно рассеянных потоков излучения FBS на разных расстояниях l в некотором апертурном угле ω с площадки S восстановить путем решения обратной задачи значения коэффициентов поглощения и рассеяния среды, в нашем случае при прочих известных – значения $\mu_{a_target}(\lambda)$ и $\mu_{s_target}(\lambda)$. При этом, обратно рассеянный поток излучения F_{BS} определяется из выражения:

$$F_{BS} = \iint L_{BS}(0, y, \theta_{BS}) d\omega dS. \quad (10)$$

Таким образом, задача может быть решена. Соответственно, задача прогноза МЭД по данным оптических неинвазивных измерений параметров кожи пациента без тестового облучения разбивается в таком случае на три этапа:

1. Задать как известные и/или определить с помощью диагностических методов для дермы и эпидермиса величины $\mu_{a_target}(\lambda)$, $\mu_{s_target}(\lambda)$, $\rho(\lambda)$, $n(\lambda)$, d , V_b и C_{mel} .
2. Рассчитать на основе предложенной модели кожи с использованием этих данных пороговые значения V_b , т.е. V_b^{nop} , которые будут соответствовать образованию визуально выраженной эритемы.
3. На основе эмпирической зависимости $V_b = f(P_a)$, где P_a – количество поглощенной энергии УФ излучения в эпидермисе, определить минимально допустимую P_a^{min} , которая будет приводить к величине $V_b < V_b^{nop}$. Эта P_a^{min} и будет соответствовать МЭД.

Оптические свойства кожи в норме и при псориазе

УФ фототерапия является одним из основных терапевтических подходов (наравне с местной и общей медикаментозной терапией), применяемых в лечении псориаза [38]. С учётом яркой клинической симптоматики и хорошо изученной гистологической картины, псориаз может выступать наглядной моделью в решении поставленной задачи. Псориазные высыпания характеризуются значимым утолщением и сухостью рогового слоя эпидермиса, паракератозом, акантозом, удлинением эпидермальных сосочков, аномальной микроциркуляцией, отёчностью в силу наличия воспалительного инфильтрата и формированием микроабсцессов Манро.

В ряде исследований показана возможность применения и информативность оптических неинвазивных методов исследования для получения объективной информации о тяжести данного заболевания и результатах лечения. Так, при исследовании псориазных высыпаний методами оптической неинвазивной визуализации (например, оптической когерентной томографии) можно наблюдать ряд морфологических изменений, соответствующих видимым проявлениям и гистологической картине псориаза: утолщение эпидермальных слоёв, шелушение рогового слоя, отечность, изменения в количестве, плотности и извитости сосудов микроциркуляторного русла кожи [39, 40] и т.п.

В силу наличия сосудистых аномалий в поражённых участках, результаты исследования методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ, см. далее) показывают значительное локальное увеличение тканевой перфузии и доминирование миогенных и сердечных колебаний в сравнении с интактной кожей, что продемонстрировано в [41]. В исследовании [42] авторами были получены спектры поглощения нормальной и поражённой псориазом кожи и вычислены коэффициенты поглощения при 550 нм (от 500 до 600 нм) и 800 нм (от 700 до 900 нм) – показано, что коэффициенты поглощения участков поражения в целом выше, чем у нормальных участков при 550 нм. Анализ данных гиперспектральной визуализации в диапазоне 400–1000 нм в исследовании [43] показал, что псориазные поражения характеризуются большим коэффициентом отражения начиная примерно с 623 нм, тогда как ниже

Таблица 2
Средние значения коэффициента отражения кожи в различных диапазонах длин волн [44]

Длина волны, нм	Псориазная бляшка	Интактная кожа
335–380	0,168	0,139
400–540	0,31	0,372
480–600	0,278	0,372
590–720	0,529	0,540
700–1000	0,528	0,553
1000–1700	0,272	0,284
1700–2500	0,077	0,073

этого значения неизменная кожа демонстрирует более высокий коэффициент отражения.

В работе [44] была изучена полусферически-направленная отражательная способность (the total directional hemispherical reflectance) в диапазоне от 335 до 2500 нм для чистой кожи и псориазной бляшки среди 48 добровольцев с вульгарным псориазом. По результатам данного исследования, псориазная кожа характеризовалась более высокой отражательной способностью, чем кожа без псориазных изменений в диапазонах длин волн 335–380 нм и 1700–2500 нм (табл. 2).

Таким образом, в силу явных различий в оптических свойствах между патологически изменённой и здоровой кожей, локальная МЭД в зоне поражения также отличается, что и продемонстрировали Р.Л. Спейт и П.М. Фарр в своей работе [45]. Они оценили МЭД и МФД для интактной и поражённой псориазом кожи и выявили, что псориазные высыпания менее чувствительны к УФ ожогу как при PUVA (350±30 нм), так и UVB облучении (300±5 нм) (табл. 3).

Исходя из сказанного, подбор доз УФО для больной кожи на основе экспериментально установленной чувствительности здоровой методологически не корректен (рис. 5). Однако, во всех фототерапевтических методиках (за исключением таргетной терапии) экспозиции УФ может подвергаться не только поражённая, но и интактная кожа, потому решать поставленную задачу исключительно для псориазной бляшки нельзя. Необходимо провести сравнительное исследование оптических параметров и выявить соотношение МЭД для интактной и больной кожи, что в перспективе позволит соблюсти баланс между риском негативных реакций и максимальной терапевтической эффективностью УФО.

Таблица 3

Минимальная фототоксическая доза для псориаза-УФА и минимальная доза при эритеме для УФВ-излучения на неповрежденной и поврежденной коже [45]

Пациент	Тип кожи по Фитцпатрику	Минимальная фототоксическая доза, Дж/см ²	
		Неповрежденная кожа	Псориаз
1	3	8	>16
2	2	4	16
3	4	8	8
4	4	4	16
5	1	2	8
6	3	8	>16
7	4	4	>16
8	2	4	16
9	4	4	16
10	3	8	>16
11	3	8	>16
12	2	4	16
13	2	4	16
14	4	4	>16
Минимальная эритемная доза, Дж/см ²			
15	4	112	>112
16	3	28	>112
17	2	28	112
18	3	40	>112
19	2	20	112
20	2	112	>112

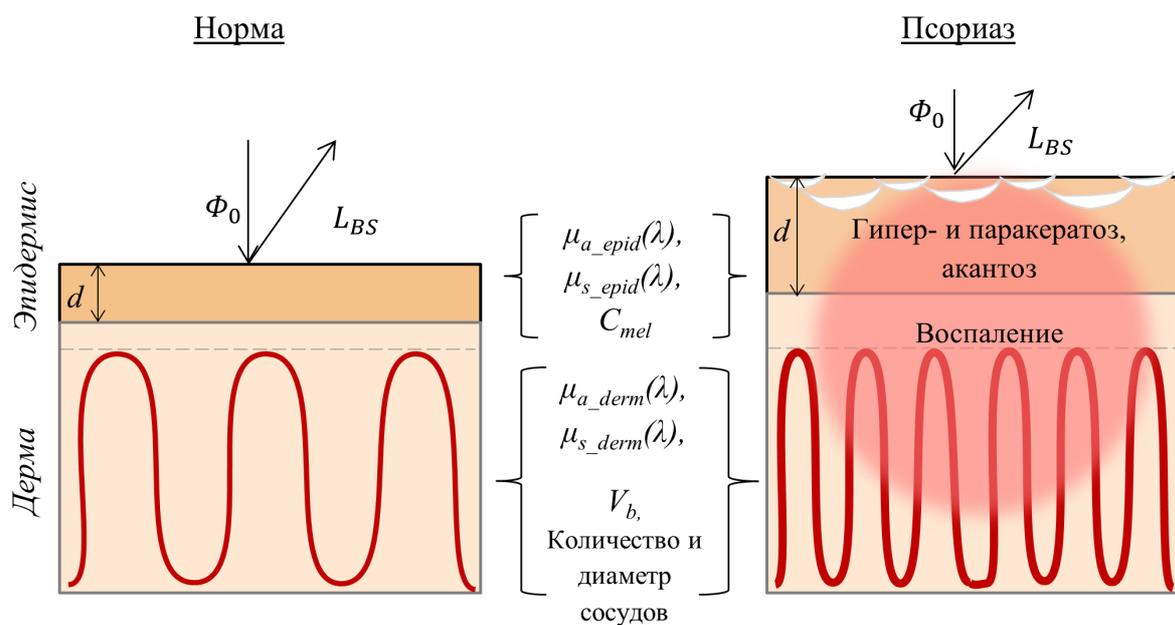


Рис. 5. Оптические свойства intactной и пораженной псориазом кожи

Экспериментальные методы определения оптических свойств кожи

Как видим, для решения поставленной задачи необходимо экспериментальное определение ряда оптико-физических параметров ко-

жи и сосудов в ней. А есть ли такие технологии сегодня?

Спектроскопия диффузного отражения

Разработанный в Лаборатории медико-физических исследований МОНИКИ прототип диагностической системы “Мультиком” [46] в

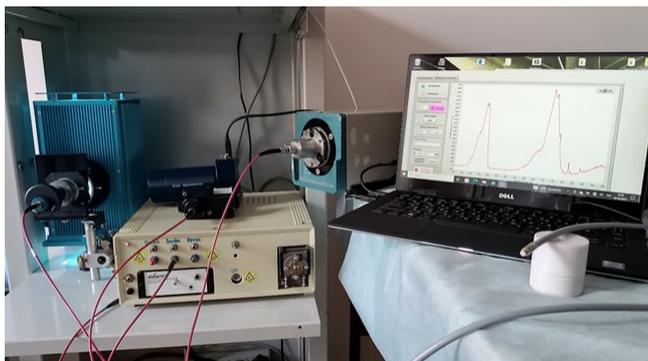


Рис. 6. Внешний вид диагностической системы "Мультиком"

режиме спектроскопии диффузного отражения обеспечивает регистрацию спектров диффузного отражения в диапазоне 250–700 нм, за счет наличия источника белого света (ксеноновая импульсная лампа AvaLight-XE (Avantes, Inc., США)) и дополнительного источника УФ-излучения 250–350 нм Gloria-X150 (Zolix Instruments Co., Ltd, Китай) (рис. 6). Это позволяет охватить диапазон длин волн 305–315 нм, соответствующий узкополосным УФБ излучателям, используемым в фототерапии. Доставка лазерного излучения от источника света к поверхности кожи, а также вторичного излучения от объекта к спектрометру осуществляется оптоволоконным зондом. Все зарегистрированные спектры нормированы на эталонные спектры для расчета коэффициента диффузного отражения r_λ . Фторопластовая мера с известными спектрами диффузного отражения используется в качестве референсного белого рассеивателя. Таким образом, система позволяет определить значение коэффициента диффузного отражения для $\lambda=310$ нм r_{310} :

$$r_{310} = \frac{F_{BS}}{F_{BS}^M} \cdot r_{310}^M, \quad (11)$$

где F_{BS}^M – обратно рассеянный поток с меры, r_{310}^M – известный для меры коэффициент диффузного отражения для $\lambda=310$ нм, а также оптическую плотность на отражение:

$$OD_\lambda = -\log(r_\lambda), \quad (12)$$

Эти величины позволяют численно характеризовать поглощение в коже, а также могут быть использованы при решении описанной выше обратной оптической задачи.



Рис. 7. а – внешний вид оптического когерентного томографа; б – получаемое ОКТ-изображение (реконструированная 3D-модель зондируемой области кожи); в – визуализация сосудов кожи в режиме работы "ОКТ-Ангиография"

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод визуализации микроструктуры живых тканей (рис. 7). Физические принципы работы ОКТ основаны на регистрации света, отраженного от структур объекта, и последующем анализе интерференции регистрируемого и опорного пучков. Этот метод широко используется в научных исследованиях для визуализации структур кожи как в норме, так и при дерматологических заболеваниях [47]. Возможна визуализация следующих оптических слоев внутри кожи любой анатомической локализации. Согласно [48, 49], первый слой соответствует поверхностной части рогового слоя. Второй — живой эпидермис, достигающий вершины самых верхних сосочков дермы (т.е. слоя, на всю глубину которого в сигнал вносит вклад только клеточная часть эпидермиса). Третий оптический слой – это дермо-эпидермальное соединение. Четвертый и пятый оптические слои кожи соответствуют двум слоям дермы с кровеносными сосудами. Таким образом, ОКТ позволяет оценить толщины оптических слоев кожи (параметр "d" модели) и глубину расположения сосудов, в наибольшей степени определяющих поглощение УФ-излучения.

Методы абсорбционной спектроскопии

Технология абсорбционной спектроскопии позволяет косвенно, через оценку оптических и физических свойств среды, определить относительный показатель объемной фракции крови в коже (V_b), средний уровень насыщения тканей (StO_2) оксигемоглобином и относительный показатель меланиновой пигментации

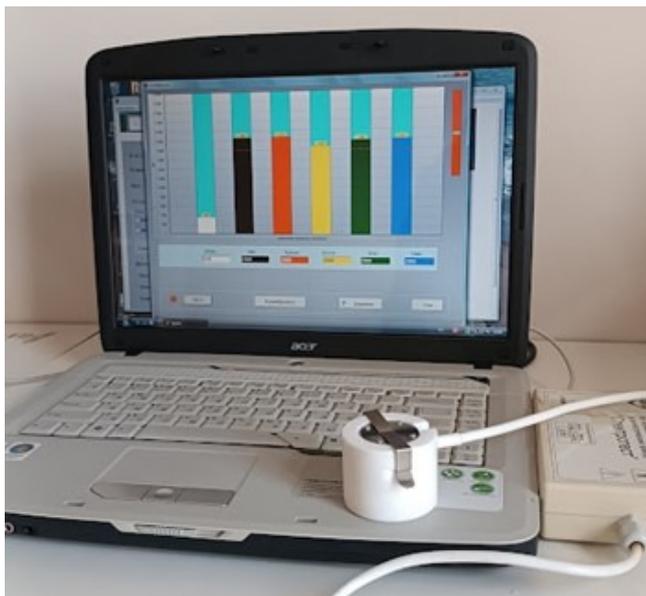


Рис. 8. Внешний вид оптического неинвазивного тканевого оксиметра “Спектротест”

(Me) кожи добровольцев. Такие методы реализованы, например, в оптическом неинвазивном тканевом оксиметре “Спектротест” (НПП “Циклон-Тест”, Фрязино, Россия) (рис. 8). Прибор рассчитывает коэффициенты диффузного отражения ткани в спектральных диапазонах 460–490, 520–590, 650–690 и 900–950 нм. Далее эффективное оптическое поглощение тканью $A(\lambda)$ на длине волны λ рассчитывается по формуле [50]:

$$A(\lambda) = \beta(\lambda)(1-r(\lambda))^2 / r(\lambda). \quad (12)$$

Здесь $\beta(\lambda)$ – инструментальный коэффициент, определяемый при настройке прибора путем его калибровки на различных образцах живых тканей.

Концентрации хромофоров кожи определяются путем решения системы линейных уравнений для коэффициентов оптического поглощения многокомпонентной среды:

$$K(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) C_i, \quad (13)$$

где C_i – концентрации в ткани j -го компонента, $\varepsilon_i(\lambda)$ – известные табличные значения спектрально-молярных коэффициентов линейной экстинкции i -го компонента при λ .

Так, относительный уровень кровенаполнения дермы и концентрация меланина в эпидермисе (V_b и C_{mel}) без труда могут быть оценены с помощью данной технологии.

Оптические неинвазивные методы исследования реактивности сосудистого русла

Регистрация перфузии, характеризующая изменение кровотока в единицу времени в анализируемом диагностическом объеме, позволяет косвенно оценить исходный тонус сосудов [51]. Возможно также изучение реакции сосудов на внешние факторы (применение функциональных проб: окклюзия, нагревание и др.) – реактивность сосудистого русла. Ряд методов, в частности, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяют сделать это инструментальным путем. Плотность сосудов или объемное кровенаполнение также можно измерить с помощью ОКТ.

Таким образом, все необходимые оптические и физиологические свойства кожи могут быть определены для оценки МЭД до начала лечения.

Протокол предполагаемых исследований

Итак, на сегодняшний день фототип кожи по Фитцпатрику является основным критерием, по которому специалист подбирает начальную дозу тестового воздействия для определения МЭД. Имеются также данные о корреляции МЭД с возрастом, полом и т.д. Поэтому экспериментальное исследование следует проводить с использованием групп добровольцев с разным фототипом кожи, сопоставимых по полу, возрасту, а также по диагнозу и локализации поражений. В связи с тем, что измерение F_{BS} для фототипа V–VI затруднено из-за высокой степени ослабления света, таких добровольцев на первом этапе следует исключить из исследования. Предварительный расчет необходимого размера выборки проводили в программе RStudio 2023.06.1 с помощью языка R 4.3.1 в пакете pROC 1.18.4. При расчете размера выборки были установлены следующие допущения: исследование должно позволить отвергнуть гипотезу H_0 ($AUC \leq 0,5$) на уровне значимости 0,05 с мощностью 80 % при ожидаемой величине AUC от 0,8 и выше. При соотношении “случаев” к “контролям” 1 к 1 исследование должно быть включено не менее 26 наблюдений, при соотношении 5 к 1 необходимо набрать не менее 48 наблюдений в каждой группе.

В каждой группе планируется проведение измерений выделенных физических парамет-

ров до и после облучения на патологически измененной и интактной коже в одной и той же анатомической локализации в шести точках, соответствующих МЭД-тесту. Измерения должны проводиться с применением комплекса оптических неинвазивных методик в режиме реального времени, в геометрии отражения (обратного рассеяния). В процессе измерений, в соответствии с выводами предыдущей работы [52], также важен учёт диагностической дозой нагрузки. Полученные объективные числовые данные необходимо сопоставить с результатами экспериментальной оценки МЭД. Выявленные закономерности между изменением морфо-функциональных и оптических характеристик кожи и результатами МЭД-теста позволят получить зависимость $V_b=f(P_d)$ и лягут в основу разработки неинвазивного диагностического алгоритма прогнозирования индивидуальной чувствительности к УФ. Результаты должны быть объективными и определять МЭД для NB-UVB (305–315 нм) с точностью (шагом) 100 мДж/см² для конкретного человека, в конкретном месте и в конкретный период времени без тестового воздействия. Указанная точность определяется общепринятыми шагами в стандартах, приведенных в табл. 1.

Заключительным этапом работы станет проверка эффективности в клинике при лечении псориаза. Для этого будет необходимо произвести набор добровольцев в две группы (экспериментальная и контрольная) с аналогичными критериями отбора испытуемых. В первой группе выбор стартовой дозы будет производиться в соответствии с результатами неинвазивной оценки локальной индивидуальной МЭД, во второй группе – в соответствии со стандартным протоколом клиники. Последующая оценка скорости клиренса псориазической кожи и длительности ремиссии в группах покажет эффективность разработанной технологии или ее отсутствие.

Заключение

На основании анализа существующих методов лечения и клинической практики очевидна необходимость разработки новых подходов к оценке МЭД, позволяющих получать результат в режиме реального времени *in vivo* без тестового облучения перед назначением курса фототерапии. Детальный анализ медико-биологических и физических аспектов взаимодей-

ствия УФ-излучения с кожными покровами, а также существующей приборной базы прижизненной оптической диагностики не показывает причин, по которым такая диагностическая задача не может быть решена.

Список литературы

1. Hoenigsmann H, Elmets CA, Krutmann J. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Heidelberg, Germany: Springer Berlin, 2009.
2. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, et al. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013 Jun 7; 14 (6): 12222-48. DOI: 10.3390/ijms140612222. PMID: 23749111.
3. Ultraviolet radiation, EHC 160, WHO, Geneva, 1994.
4. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sept; 81 (3): 775-804. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.042.
5. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Aug 10; 14 (8): 853-76. DOI: 10.1111/ddg.12912.
6. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol.* 2002 May 01; 146 (5): 755-63. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04740.x.
7. Zanolli M, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses, 2nd ed. Milton, Abingdon, UK: Taylor & Francis, 2005.
8. Heckman CJ, Chandler R, Kloss JD, et al. Minimal erythema dose (MED) testing. *J Vis Exp.* 2013 May 28; 75: e50175. DOI: 10.3791/50175.
9. Рогаткин ДА, Дунаев АВ, Лапаева ЛГ. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии. *Медицинская техника.* 2010; (2): 30-7. [Rogatkin DA, Dunaev AV, Lapaeva LG. Metrological support of methods and instruments for non-invasive medical spectrophotometry. *Biomedical Engineering.* 2010; (2): 30-7. (In Russian)].

10. Абрамович СГ. Фототерапия. Иркутск: РИО ФГБУ "НЦРВХ" СО РАМН, 2014. 200 с. ISBN 978-5-98277-XXX-X. [Abramovich S.G. Phototherapy. Irkutsk: SC RRS SB RAMS, 2014. 200 p. ISBN 978-5-98277-XXX-X (In Russian)].
11. Протоколы фототерапии хронических дерматозов. Методические рекомендации №90. Департамент здравоохранения города Москвы. М.: 2019. 38 с. [Phototherapy protocols for chronic dermatoses. Methodological recommendations No. 90. Moscow City Health Department. Moscow: 2019. 38 p. (In Russian)].
12. Chen X, Yang M, Cheng Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 10: CD009481.
13. Макматов-Рысь МБ, Куликов ДА, Казначеева ЕВ и др. Особенности патогенеза острого ультрафиолет-индуцированного повреждения кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019; 18 (4): 412-7. DOI: 10.17116/klinderma201918041412. [Makmatov-Rys' MB, Kulikov DA, Kaznacheeva EV, Khlebnikova AN. Pathogenic features of acute ultraviolet-induced skin damage. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (4): 412-7. DOI: 10.17116/klinderma201918041412. (In Russian)].
14. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017 March; 76 (3): S100-S109. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.038.
15. Tan Y, Wang F, Fan G, et al. Identification of factors associated with minimal erythema dose variations in a large-scale population study of 22 146 subjects. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020 Jan 19;34(7):1595-1600. DOI: 10.1111/jdv.16206.
16. Owens DW, Knox JM, Hudson HT, et al. *J Invest Dermatol*. 1975 April; 64 (4): 250-2. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12510673.
17. Kahn G. Photosensitivity from occlusion. *Arch Dermatol*. 1971 March; 103 (3): 340. DOI: 10.1001/archderm.1971.04000150110019.
18. Абрамович СГ, Дробышев ВА. Реактивность кожи к ультрафиолетовому излучению у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; (3). [Abramovich SG, Drobyshev VA. Dermal reactivity to ultra-violet radiation at healthy people and patients with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; (3) (In Russian)].
19. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology*. 2007 Nov 16; 84 (3): 539-49. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
20. Babu V, Joshi PC. Tryptophan as an endogenous photosensitizer to elicit harmful effects of ultraviolet B. *Indian J Biochem Biophys*. 1992 Jun; 29 (3): 296-8. PMID: 1324884.
21. Костюк ВА. Фотозащитные механизмы кожи и возможности их коррекции вторичными метаболитами растений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022; 3-1 (117): 186-97. DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.034. [Kostyuk VA. Photoprotective mechanisms of the skin and the possibility of their correction via secondary plant metabolites. *International Research Journal*. 2022; 3-1 (117): 186-97. DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.034. (In Russian)].
22. Kim MA, Jung YC, Suh BF, et al. Skin biophysical properties including impaired skin barrier function determine ultraviolet sensitivity. *J Cosm Dermatol*. 2022 Oct; 21 (10): 5066-72. DOI: 10.1111/jocd.14964.
23. Moehrle M, Koehle W, Dietz K, et al. Reduction of minimal erythema dose by sweating. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000 Dec;16 (6): 260-2. DOI: 10.1034/j.1600-0781.2000.160605.x.
24. Takiwaki H. Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations. *J Med Invest*. 1998; 44 (3-4): 103-8.
25. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol*. 1981; 77 (1): 13-9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
26. Seme B, Wyrwich E, Skoczowsky R, et al. UV-LED-Based Fluorescence and Reflectance Sensor System for Dermatological Diagnostics. In: *AMA Conferences 2017 – SENSOR 2017 and IRS 2017*. P. 658-63. DOI: 10.5162/sensor2017/P4.3.
27. Bruls WA, Slaper H, van Der Leun JC, et al. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem Photobiol*. 1984 Oct; 40 (4): 485-94. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1984.tb04622.x.
28. Finlayson L, Barnard IRM, McMillan L, et al. Depth penetration of light into skin as a func-

- tion of wavelength from 200 to 1000 nm. Photochem Photobiol. 2022 July/Aug; 98 (4): 974-81. DOI: 10.1111/php.13550.
29. Kolmel KF, Sennhenn B, Giese K. Investigation of skin by ultraviolet remittance spectroscopy. Br J Dermatol. 1990 Feb; 122 (2): 209-16. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08267.x.
30. Chandrasekhar S. Radiative transfer. New York: Dover Publications. 1960.
31. Рогаткин ДА. Методические замечания о термине “интенсивность” в медицине и физике. Медицинская физика. 2022; (3): 106-13. DOI: 10.52775/1810-200X-2022-95-3-106-113. [Rogatkin DA. Methodological notes on the term “Intensity” in medicine and physics. Medical Physics. 2022; (3): 106-13. DOI: 10.52775/1810-200X-2022-95-3-106-113. (In Russian)].
32. Dervieux E, Bodinier Q, Uhring W, et al. Measuring hemoglobin spectra: searching for carbamino-hemoglobin. J Biomed Optics. 2020 Oct; 25 (10): 105001. DOI: 10.1117/1.JBO.25.10.105001.
33. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. J Biomed Optics. 2012 Sept; 17 (9): 090901. DOI: 10.1117/1.JBO.17.9.090901.
34. Martins IS, Silva HF, Lazareva EN, et al. Measurement of tissue optical properties in a wide spectral range: a review [Invited]. Biomed Opt Express. 2023; 14 (1): 249-98. DOI: 10.1364/BOE.479320.
35. Рогаткин ДА. Рассеяние электромагнитных волн на случайно-шероховатой поверхности как граничная задача взаимодействия лазерного излучения со светорассеивающими материалами и средами. Оптика и спектроскопия. 2004; (3): 484-93. [Rogatkin DA. Scattering of electromagnetic waves on a randomly rough surface as a boundary problem of laser radiation interaction with light-scattering materials and media. Optics and spectroscopy. 2004; (3): 484-93. (In Russian)].
36. Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwse-van der Roest WP. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin and methemoglobin. Clin Chem. 1991 Sep; 37 (9): 1633-8. PMID: 1716537.
37. Vervandier J, Gioux S. Single snapshot imaging of optical properties. Biomed Opt Express. 2013 Nov 22; 4 (12): 2938-44. DOI: 10.1364/BOE.4.002938. PMID: 24409392.
38. Клинические рекомендации. Псориаз. Утверждены Минздравом РФ 10.02.2023. [Clinical recommendations. Psoriasis. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on February 10, 2023 (In Russian)].
39. Welzel J, Bruhns M, Wolff HH. Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. Arch Dermatol Res. 2003 Apr 02; (295): 50-5. DOI: 10.1007/s00403-003-0390-y.
40. Zafar H, Enfield J, O’Connell M-L, et al. Assessment of psoriatic plaque *in vivo* with correlation mapping optical coherence tomography. Skin Res Technol. 2014 May; 20 (2): 141-6. DOI: 10.1111/srt.12096.
41. Потапова ЕВ, Филина МА, Козлов ИО и др. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17 (3): 58-64. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64. [Potapova EV, Filina MA, Kozlov IO, et al. Peculiarities of local blood microcirculation in patients with the psoriasis. Regional blood circulation and microcirculation. 2018; 17 (3): 58-64. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64. (In Russian)].
42. Tzeng S-Y, Guo J-Y, Yang C-C, et al. Portable handheld diffuse reflectance spectroscopy system for clinical evaluation of skin: a pilot study in psoriasis patients. Biomed Opt Express. 2016; 7 (2): 616-28. DOI: 10.1364/BOE.7.000616.
43. Odrzywołek W, Deda A, Zdrada J, et al. Assessment of psoriatic skin features using non-invasive imaging technique. Processes. 2022; 10 (5): 985. DOI: 10.3390/pr10050985.
44. Odrzywołek W, Deda A, Zdrada-Nowak J, et al. Effect of narrow-band ultraviolet B therapy of psoriasis vulgaris on skin directional reflectance, skin density and epidermal thickness. Applied Sciences. 2023; 13 (16): 9311. DOI: 10.3390/app13169311.
45. Speight EL, Farr PM. Erythematous and therapeutic response of psoriasis to PUVA using high-dose UVA. Br J Dermatol. 1994 Nov; 131 (5): 667-72. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb04980.x.
46. Raznitsyna IA, Tarasov AP, Rogatkin DA. An improved system for *in vivo* fluorescent analysis in medicine. Instruments and Experimental Techniques. 2020; 63 (2): 267-72. DOI: 10.1134/S0020441220020049.
47. Sattler E, Kdstle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. Journal of bio-

- medical optics. 2013 Jan 11; 18 (6): 061224-061224. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061224.
48. Neerken S, Lucassen GW, Bisschop MA, et al. Characterization of age-related effects in human skin: A comparative study that applies confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2004 Mar/Apr; 9 (2): 274-81. DOI: 10.1117/1.1645795.
49. Петрова ГА, Петрова КС, Немирова СВ, и др. 3D-оптическая когерентная томография — новый этап в неинвазивном исследовании морфологии кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18 (3): 366-75. DOI: 10.17116/klinderma201918031366. [Petrova GA, Petrova KS, Nemirova SV, Karpenko AA. 3D-optical coherence tomography — a new stage in the non-invasive examination of skin morphology. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18 (3): 366-75. DOI: 10.17116/klinderma201918031366 (In Russian)].
50. Рогаткин Д.А., Колбас Ю.Ю. Диагностическое устройство для измерения физико-биологических характеристик кожи и слизистых оболочек *in vivo* - Патент РФ №2234853 от 26.12.2002., Бюл. №24/2004 [Rogatkin DA, Kolbas JuJu. Diagnostic device for measuring physical and biological characteristics of skin and mucous membranes *in vivo*. RF Patent 2234853. 2002 Dec 26. (In Russian)].
51. Рогаткин ДА, Глазкова ПА, Куликов ДА и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертонии? *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (7): 662-8. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-073 [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, et al. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? *Almanac of Clinical Medicine,* 2019;47 (7): 662-8. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-073 (In Russian)].
52. Tarasov AP, Raznitsyna IA, Shtyflyuk ME, et al. Is the Minimal Erythema Dose Achievable at Optical Spectroscopy of Skin *in Vivo*? In: *2023 Radiation and Scattering of Electromagnetic Waves (RSEMW), Divnomorskoe, RF.* P. 340-343, DOI: 10.1109/RSEMW58451.2023.10202021.

THE PREDICTING THE VALUE OF LOCAL INDIVIDUAL MINIMAL ERYTHEMA DOSE WITHOUT TEST ULTRAVIOLET IRRADIATION

M.E. Shtyflyuk, I.A. Raznitsyna, D.A. Rogatkin

Moscow Regional Research and Clinical Institute MONIKI, Moscow, Russia

The article substantiates the need for a prognostic approach and formulates the problem to assessing minimal erythema dose (MED) in dermatology without UV test exposure. Arguments are given in favor of using a number of optical non-invasive diagnostic methods for this purpose. The photosensitivity of human skin to ultraviolet radiation is determined by its optical and morphological parameters, as well as the reactivity of the skin microvasculature. These values can be determined before treatment; therefore, it is theoretically possible to predict an individual MED for healthy and psoriasis-affected skin. The article substantiates possible methods and approaches for solving this problem, proposes an optical model of the skin, and describes the proposed research protocol.

Key words: *ultraviolet radiation, phototherapy, minimal erythema dose, skin, non-invasive optical diagnostics, diffuse reflectance spectroscopy, optical coherence tomography, transport theory*

E-mail: shtyfluk@medphyslab.com