

характер, в этом случае пациентам рекомендовалось дополнительно наносить смягчающие и (или) гидратирующие кремы.

Выводы

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии и такролимуса в лечении детей больных вульгарным псориазом способствует выраженному регрессу клинических симптомов заболевания, что подтверждается редукцией индекса PASI на 86,3 % и BSA на 81,5 %.

Применение УФВ 311 нм значительно улучшает психоэмоциональное, физическое состояние и социальную адаптацию пациентов с распространенным псориазом, что подтверждается улучшением индекса качества жизни на 65,3 %.

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии является высокбезопасным, о чем свидетельствуют отсутствие угнетения гемопоэза, нормальный уровень печеночных трансаминаз и креатинина в сыворотке крови, что в значительной степени повышает комплаентность пациентов к данному виду терапии.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

Для цитирования. Турбовская С.Н., Матушевская Е.В. Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 22–25.

Список литературы

1. Поткаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. М.: МДФ, 2014. 246 с.
2. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015, № 5. С. 42–51.
3. Мурашкин Н.Н., Амбарян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. Фарматека. 2016, № 11. 34–38.
4. Drew G.S. Psoriasis. Prim. Care. 2000. Vol. 23, N2. P. 385–406.
5. Понич Е.С., Круглова Л.С., Корчакина Н.Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 17–21.
6. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005; 352: 1899–912.
7. Турбовская С.Н., Понич Е.С., Круглова Л.С., Левшин Р.Н., Корчакина Н.Б., Елфимов М.А., Филатова Е.В., Иванова И.И., Илларионов В.Е., Червинская А.В. Подходы к фототерапии у детей с хроническими дерматозами. Медицина труда и промышленная экология. 2016, № 2. С. 24–29.
8. Круглова Л.С., Понич Е.С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. — Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 41–47.
9. Goldberg JJ. Laser and light therapy. — М.: Reed Elsevier, 2010. — 187 p.
10. Johnson-Huang LM, Suarez-Farinas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2654–63.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007; 445: 866–73.
12. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчакина Н.Б. Узкополосная (311 нм) фототерапия хронических дерматозов у детей. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016, № 3. С. 60–66.

DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-25-28

Опыт применения нового методологического подхода к фотодинамической терапии в косметологии

Н. В. Бочкова, врач-дерматовенеролог¹

Л. С. Холупова, ассистент кафедры²

Д. О. Юрченко, врач-ординатор²

¹ООО «Клиника актуальной косметологии», г. Рязань

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Experience in applying new methodological approach to photodynamic therapy in cosmetology

N. V. Bochkova, L. S. Kholupova, D. O. Yurchenko

Clinic of Actual Cosmetology, Ryazan; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Возрастные изменения кожи носят сочетанный характер и связаны как с внутренними, так и с внешними факторами. Изучение механизмов старения способствует разработке и научному обоснованию применения различных способов коррекции инволютивных изменений. Особое место занимает разработка неинвазивных методов воздействия, а также их комбинации для достижения лучшего результата и повышения безопасности. Электропорация активно используется в косметологии для введения в эпидермис и в ряде случаев в дерму различных активных субстанций. Применение данного метода в сочетании с фотодинамической терапией позволяет добиться превосходных эстетических результатов и увеличивает комплаентность пациента.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, электропорация, хлорин Е6, инволютивные изменения кожи.

Summary

Age-related changes in the skin are combined and are associated with both internal and external factors. The study of aging mechanisms contributes to the development and scientific justification of the application of various methods of correction of involutive changes. A special place is occupied by the development of non-invasive methods of exposure, as well as their combination to achieve the best result and increase safety. Electroporation is actively used in cosmetology for the introduction of various active substances into the epidermis and, in some cases, into the dermis. The use of this method in combination with photodynamic therapy allows to achieve excellent aesthetic results and increases patient compliance.

Key words: photodynamic therapy, electroporation, chlorin E6, involutive skin changes.

Введение

Кожа классически имеет два различных типа изменений, наблюдаемых при старении и подразделяемых на внутреннее (хроностарение) и внешнее старение (фотостарение). Собственное старение происходит в результате естественных процессов, которые затрагивают все органы и системы организма. Внешнее старение обычно происходит из-за фотоповреждения, обычно вторичного к чрезмерному пребыванию на солнце, однако другие процессы, такие как гравитация и курение, играют роль в обоих видах старения кожи [1].

Ультрафиолетовое (УФ) облучение является причиной примерно 80 % случаев преждевременного старения (фотостарения) кожи. Активные формы кислорода, образующиеся под действием ультрафиолетового излучения, приводят к увеличению транскрипции матрицы металлопротеиназы через сложные сигнальные пути, к снижению экспрессии генов проколлагена I и проколлагена III и в итоге к уменьшению образования кожного матрикса. УФ-излучение, кроме того, приводит к накоплению деградированного коллагена в дерме, которое тормозит неоколлагенез [2].

Процессы старения сопровождаются формированием ксероза, в целом отмечается истончение эпидермиса за счет сглаживания микрорельефа, дерма кожи также истончается в дополнение к подкожной клетчатке. Дерма и эпидермальное соединение становятся плоскими, что является источником нарушения обмена питательных веществ. Общее истончение кожи приводит к более медленному заживлению ран и повышенной хрупкости. Нарушение клеточного эпидермального обмена приводит к менее эффективной десквамации кожи [3].

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) — это современная и неинвазивная методика физиотерапии, используемая для лечения неонкологических заболеваний, а также предраковых состояний и рака различных типов и локализаций. Метод основан на местном или системном применении светочувствительного соединения — фотосенсибилизатора, который накапливается в патологиче-

ских тканях. Молекулярный механизм фотодинамической терапии основан на трех исходно нетоксичных компонентах — фотосенсибилизатор (ФС), свет соответствующей длины волны, растворенный в клетках кислород, при взаимодействии которых происходят различные биохимические эффекты в патологических тканях. [4]

Существует несколько групп фотосенсибилизаторов. К трем основным относятся хлорины, порфирины и фталоцианины. Молекулы фотосенсибилизатора поглощают свет соответствующей длины волны, инициируя процессы активации, приводящие к избирательному разрушению (повреждению, возбуждению) клеток. За последнее десятилетие были синтезированы новые группы фотосенсибилизаторов, что значительно расширило показания для ФДТ и прежде всего в дерматологии и косметологии [5].

Перспективными для применения в дерматологии и косметологии в качестве фотосенсибилизатора являются хлорины, имеющие гетероциклическое ароматическое кольцо, обеспечивающее большую ароматичность, нежели порфирины. Методом спектрофотометрии было показано, что липосомы, содержавшие триметиловый эфир хлорина Е6, отличались более высокой интенсивностью поглощения в красной области спектра ($\lambda = 672$ нм), а длина волны, при которой наблюдался максимум поглощения липосом с эфиром хлорина Е6, была больше, чем у хлорина Е6-На (для липосом — 668,8 нм, для хлорина Е6-На — 655 нм).

В современной дерматологии используется несколько источников света, основная характеристика которых — совпадение с пиком поглощения фотосенсибилизатора. Источниками могут быть лазеры, интенсивный импульсный свет (IPL), некогерентные полихроматические источники (газоразрядные лампы, светоизлучающие диоды) и естественный солнечный свет. При выборе источника облучения важно учитывать флюенс (Дж/см²) и мощность (мВт/см²), которые являются основными параметрами воздействия. Эффективная фотосенсибилизирующая доза для источника света с длиной волны 405 нм состав-

ляет 10 Дж/см² и увеличение в 10 раз или 100 Дж/см² для источника света 635 нм [6]. Поскольку для ФДТ необходим кислород, важно использовать соответствующую скорость флюенса (то есть интенсивность излучения), потому что высокая интенсивность излучения может потреблять молекулы кислорода слишком быстро, что приводит к снижению эффективности. По этой причине типичная ФДТ синим светом занимает около 15 минут, с красным светом — не менее 30 минут. Красные источники света способствуют формированию более длительной эритемы [7]. Эффективность, как правило, не зависит от источника света, однако необходимо соблюдать правило, чтобы длина волны совпадала с пиком поглощения ФС.

Методика введения ФС — важный фактор в эффективности ФДТ, поскольку электропорация позволяет проникать фотосенсибилизатору в более глубокие слои кожи и воздействовать на многочисленные хромофоры, способствуя восстановлению архитектуры эпидермально-дермальных слоев.

Электропорация (ЭП) — это метод обратимого или необратимого «распечатывания» клеточной мембраны, вызванного электрическими импульсами. Обратимый вариант ЭП эффективно применяется для повышения проницаемости клеточной мембраны для облегчения транспорта лекарств или обеспечения трансфекции генов. Под воздействием сильного электрического поля липиды в клеточной мембране изменяют свою структуру и подвергаются реорганизации. Временные гидрофильные поры образуются, создавая дополнительный путь для транспорта молекул через клеточную мембрану. Электроимпульсы изменяют электрический потенциал на клеточных мембранах, вызывая молекулярные изменения в строении липидов. Благодаря данному эффекту за счет повышения проницаемости эпидермиса и более глубоких слоев формируются микропоры (ионные каналы), через которые в слои дермы поступают активные вещества.

Перспективным в этом плане можно считать микротоковую терапию. В основе метода лежит использование слабых импульсных токов.

Таблица
Спектр экзогенной флюоресценции ФС на основе хлоринов в области эпидермиса, базальной мембраны и дермы в зависимости от метода введения ФС

Топическое применение геля / электропорация	5 минут	10 минут	20 минут	30 минут
F _n (отн. ед.), эпидермис	3,7 ± 0,2 / 5,2 ± 0,7*	6,7 ± 0,6 / 9,7 ± 1,2*	7,8 ± 0,8 / 10,8 ± 1,2*	7,9 ± 0,6 / 11,2 ± 1,4*
F _n (отн. ед.), базальная мембрана	2,3 ± 0,1 / 3,3 ± 0,2*	4,3 ± 0,3 / 7,4 ± 1,3*	4,9 ± 0,5 / 8,5 ± 0,6*	4,8 ± 0,8 / 8,6 ± 0,7*
F _n (отн. ед.), дерма	0,6 ± 0,1 / 2,3 ± 0,1*	1,4 ± 0,1 / 5,3 ± 0,5*	1,4 ± 0,1 / 5,4 ± 0,5*	1,6 ± 0,3 / 5,9 ± 0,3*

Примечание: * $p < 0,05$; сравнение между группами.

В результате воздействия микротоков увеличивается синтез АТФ более чем на 500 %, а транспорт аминокислот и других веществ — на 30–40 %. Именно последнее обстоятельство определяет возможность использования микротоков для электропорации. Механизм действия в данном случае основывается на влиянии на электрические потенциалы мембран клеток. На неповрежденной клеточной мембране имеется разность потенциалов: с внешней стороны это отрицательный, с внутренней — положительный. Поддержание мембранного потенциала необходимо для нормальной работы ионных каналов, которые очень чувствительны к любому его изменению. При действии микротоков потенциал на мембране меняется, ионные каналы открываются, и в клетку по концентрационному градиенту начинают поступать ионы, в том числе Ca^{2+} . Кальций является регулятором многих ферментов, поэтому увеличение его внутриклеточной концентрации служит сигналом для запуска целого ряда процессов [8].

Материал и методы

На первом этапе работы проводилось изучение распределения ФС в коже после электропорации препарата и применения ФС-геля с помощью цифрового спектрально-флуоресцентного аппарата. Спектр возбуждения регистрировали в диапазоне 625–750 нм. Нами была использована методика, основанная на возбуждении экзогенной флюоресценции биологических тканей в красной области спектра [9]. В качестве контрольных точек были выбраны эпидермис, базальная мембрана, дерма. Временные точки соответствовали 5, 10, 20 и 30 минутам.

На втором этапе исследовали эффективность ФДТ с электропорацией фотосенсибилизатора при инволютивных изменениях. Процедуры электропорации посредством микротоковой терапии проводились с помощью аппарата Face System (ROS'S Estetica, Испания). Прибор имеет программное обеспечение, позволяющее индивидуально подбирать параметры воздействия. Характеристики физического фактора: импульсный электрический ток силой 10–600 мА, частотой 0,1–300,0 Гц (наличие частотной интерференции: основная частота и дополнительная) и напряжением 11–14 В. Введение ФС осуществлялось перчатками с техникой Vodder. После электропорации ФС без временного промежутка осуществлялось воздействие световым когерентным излучением в двух диапазонах — 400 ± 2 нм и 660 ± 2 нм — 20 минут. Процедуры проводились раз в неделю, на курс — пять процедур. В зависимости от возраста пациенты были распределены на две подгруппы: А — пациенты в возрасте 40–49 лет; В — пациенты 50–60 лет.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, флюоресценция кожи (эпидермис) до нанесения ФС-геля была очень низкой, при этом величина нормированной флюоресценции F_n была равна $1,0 \pm 0,3$ отн. ед. В базальной мембране и дерме флюоресценция не отмечалась. Было выявлено, что оптимальное время как при нанесении геля, так и при проведении электропорации отмечалось во временных точках 20 и 30 минут. В зависимости от метода введения фотосенсибилизатора во всех временных точках констатируется преимущество метода электропорации ($p < 0,05$; сравнение

между группами). Так, концентрация ФС (в конечной точке) в эпидермисе превосходила в 1,38, в базальной мембране — в 1,73 и в дерме — в 3,85 раза (см. табл.).

Таким образом, наиболее интенсивная экзогенная флюоресценция и соответственно наибольшее накопление ФС регистрировались после электропорации ФС во всех конечных точках, при этом накопление ФС было значительно выше в более глубоких слоях кожи.

Эффективность в соответствии со шкалой VAS незначительно отличалась в зависимости от возраста. VAS — ксероз в подгруппе А в конечной точке V0 составила 7,2 [$Q_1 = 7,0$; $Q_3 = 7,5$] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,1 [$Q_1 = 0,6$; $Q_3 = 1,6$] балла ($p < 0,01$), снижение составило 84,7 %. VAS — ксероз в подгруппе В в конечной точке V0 составила 7,9 [$Q_1 = 7,5$; $Q_3 = 8,2$] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,3 [$Q_1 = 0,8$; $Q_3 = 1,7$] ($p < 0,01$), снижение составило 83,6 %. VAS — тон кожи в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,5 [$Q_1 = 5,2$; $Q_3 = 5,8$] балла ($p < 0,02$), в V1 — 0,5 [$Q_1 = 0,4$; $Q_3 = 0,6$] ($p < 0,01$), снижение составило 90,9 %. VAS — тон кожи в подгруппе В в конечной точке V0 составила 6,3 [$Q_1 = 6,0$; $Q_3 = 6,6$] балла ($p < 0,05$), в V1 — 0,6 [$Q_1 = 0,2$; $Q_3 = 0,9$] ($p < 0,02$), снижение составило 90,5 %. VAS — пигментация в конечной точке V0 в подгруппе А составила 4,4 [$Q_1 = 4,1$; $Q_3 = 4,7$] балла ($p < 0,01$), в V1 — 0,9 [$Q_1 = 0,6$; $Q_3 = 1,2$] ($p < 0,02$), снижение составило 79,6 %. VAS — пигментация в конечной точке V0 в подгруппе В составила 5,3 [$Q_1 = 5,1$; $Q_3 = 5,5$] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,4 [$Q_1 = 1,1$; $Q_3 = 1,7$] ($p < 0,01$), снижение составило 73,6 %. VAS — тургор в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,5 [$Q_1 = 5,1$; $Q_3 = 5,9$] балла ($p < 0,01$),

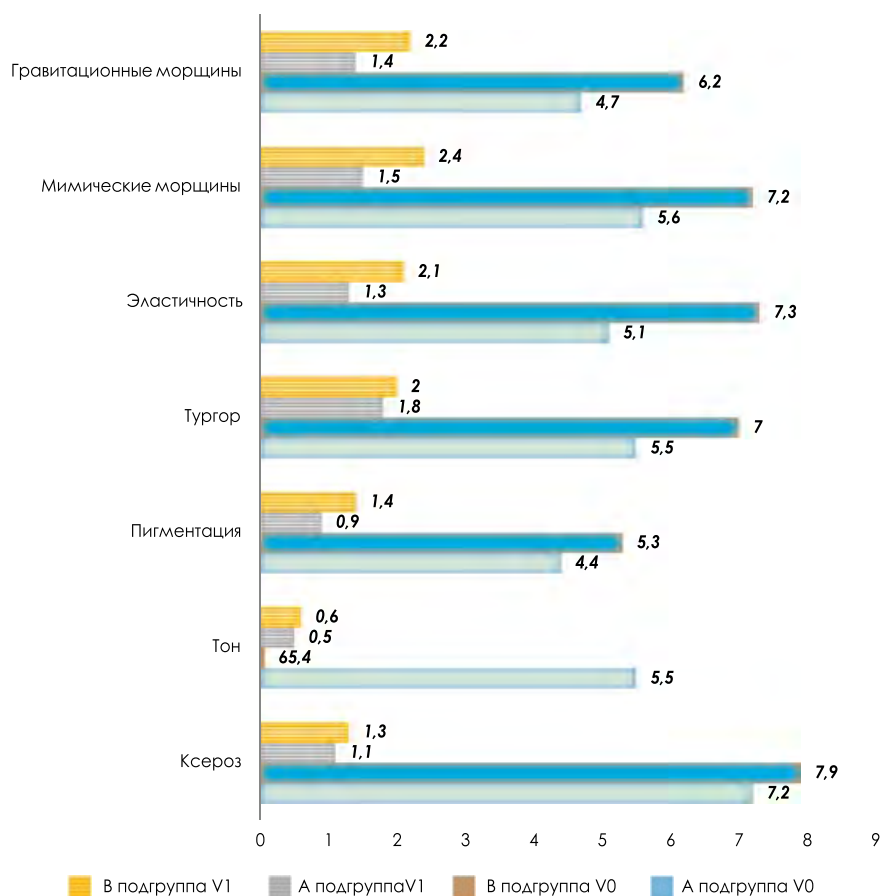


Рисунок. Динамика показателей шкалы VAS.

в V1 — 1,8 [Q1 = 1,5; Q3 = 2,1] ($p < 0,01$), снижение составило 67,3%. VAS — тургор в подгруппе 3 в конечной точке V0 составила 7,0 [Q1 = 6,8; Q3 = 7,2] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,0 [Q1 = 1,7; Q3 = 2,3]а ($p < 0,01$), снижение составило 71,4%. VAS — эластичность в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,1 [Q1 = 4,8; Q3 = 5,4] балла ($p < 0,05$), в V1 — 1,3 [Q1 = 1,1; Q3 = 1,5] ($p < 0,05$), снижение составило 74,5%. VAS — эластичность в подгруппе В в конечной точке V0 составила 7,3 [Q1 = 6,9; Q3 = 7,7] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,1 [Q1 = 1,6; Q3 = 2,6] ($p < 0,05$), снижение составило 71,2%. VAS — мимические морщины в конечной точке V0 в подгруппе А составила 5,6 [Q1 = 5,3; Q3 = 5,9] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,5 [Q1 = 1,1; Q3 = 1,9] ($p < 0,01$), снижение составило 73,2%. VAS — мимические морщины в конечной точке V0 в В подгруппе составила 7,2 [Q1 = 6,8; Q3 = 7,6] балла

($p < 0,01$), в V1 — 2,4 [Q1 = 2,0; Q3 = 2,8] ($p < 0,01$), снижение составило 66,7%. VAS — гравитационные морщины в подгруппе А в конечной точке V0 составила 4,7 [Q1 = 4,4; Q3 = 5,0] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,4 [Q1 = 1,2; Q3 = 1,6] ($p < 0,01$), снижение составило 70,2%. VAS — гравитационные морщины в подгруппе В в конечной точке V0 составила 6,2 [Q1 = 5,8; Q3 = 6,5] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,2 [Q1 = 2,0; Q3 = 2,4] ($p < 0,01$), снижение составило 64,5% (см. рис.).

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что метод ФДТ с электропорацией ФС показал более высокую эффективность в отношении всех симптомов инволютивных изменений кожи.

Заключение

Результаты исследования показали, что хлорин Е6, введенный методом электропорации, накапливается

в тканях более эффективно по сравнению с наружным применением геля. После проведения электропорации во временной точке 20 мин. регистрировалась широкая полоса излучения с максимумом на длине волны от 660 до 670 нм, идентичная спектру экзогенной флюоресценции фотосенсибилизатора на основе хлоринов. Фотодинамическая терапия с электропорацией хлорина Е6 способствует улучшению эпидермально-дермальной структуры кожи, что сопровождается выравниванием микрорельефа и приводит к уменьшению выраженности мимических и гравитационных морщин. Использование электропорации в фотодинамической терапии показывает положительные результаты и является перспективным методом. Необходимы дальнейшие исследования данной технологии для создания комбинированных протоколов для использования в косметологии и дерматологии.

Список литературы

1. Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, et al. Aging of human epidermis: reversal of aging changes correlates with reversal of keratinocyte fas expression and apoptosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (5): 411–5.
2. Kim M, Park H. J. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In *Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation*; In Tech: Manila, Philippines, 2016.
3. Grove GL, Kligman AM. Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *J Gerontol* 1983; 38: 137–42.
4. Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin. Endosc.* 46 (2013) 24. doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24.
5. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая диагностика при поверхностном раке мочевого пузыря // Актуальные вопросы урологии: материалы VI Белорусско-польского международного симпозиума, Витебск, 10–11 октября 2003 г. — С. 50–2.
6. Babilas P, Travník R, Werner A, et al. Split-face study using two different light sources for topical PDT of actinic keratoses: non-inferiority of the LED system. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 25–32.
7. Rivard J, Ozog D. Henry Ford Hospital dermatology experience with Levulan Kerastick and blue light photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 (6): 556–61.
8. Круглова Л. С. Физиотерапия кожных болезней. — Москва. — СВК-Полиграфф. — 2007. — 206 с.
9. Булгакова Н. Н., Соколов В. В., Чиссов В. И., Смирнов В. В. Альманах клинической медицины. — 2006. — Т. 12. — С. 10.