

6. Санакоева Э.Т., Масюкова С.А., Ильина И.В., Введенская Э.В., Плиева Д.В., Алиева П.М., Мамашева Г.Д. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 6: 37–42.
- [Sanakoeva E.G., Masyukova S.A., Ilyina I.V., Vvedenskaya E.V., Plieva D.V., Alieva P.M., Mamasheva G.D. Modern therapy of acne and acneform dermatoses. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013; 6: 37–42]. (in Russian)
7. Layton A.M. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T., Breathnach S., Cosx N., Griffiths C., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010: 38–9.
8. Dreno B., Alirezai M., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Daniel F., et al. Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2007; 134(5, Pt 1): 451–5.
9. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P., Zouboulis C.C. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(7): 773–6.
10. Tan J.K., Tang J., Fung K., Gupta A.K., Thomas D.R., Sapra S., et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J. Cutan. Med. Surg.* 2007; 11(6): 211–6.
11. Akman A., Durusoy C., Senturk M., Koc C.K., Soyuturk D., Alpsyoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299(10): 467–73.
12. Zane L.T., Leyden W.A., Marqueling A.L., Manos M.M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2006; 142(8): 1016–22.
13. Bettoli V., Borghi A., Zauli S., Toni G., Ricci M., Giari S., Virgili A. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology*. 2013; 227(2): 97–102. doi: 10.1159/000350820.
14. Center for drug evaluation and research. Appl. No 76-041. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/076041.pdf
15. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатъев Д. Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина*. 2004; 3(1): 62–5.
- [Kochergin N.A., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignat'ev D. Dermatologic index acne. *Esteticheskaya meditsina*. 2004; 3(1): 62–5]. (in Russian)
16. Motley R.J., Finlay A.Y. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin. Exp. Dermatol.* 1992; 17(1): 1–3.

Поступила 21.01.14
Received 21.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.831.015.2:615.281].036:616.53-002.25

Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей

Владимиров В.В., Олисова О.Ю., Вертиева Е.Ю., Горячкина М.В., Смирнов К.В.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Вульгарные угри (акне) остаются самым распространенным заболеванием среди подростков и лиц молодого возраста. В настоящее время для лечения вульгарных угрей стали применять фототерапию, в частности фотодинамическую терапию. Механизм действия при фотодинамической терапии основан на избирательной деструкции клеток в результате активированной светом химической реакции. Приведены данные о лечении 20 пациентов с акне средней тяжести с применением фотодинамической и системной антибактериальной терапии (доксциклин) в сочетании с наружными средствами (азелаиновая кислота). У 86% больных удалось добиться стойкого улучшения. Таким образом, фотодинамическая терапия вульгарных угрей является безопасным и эффективным методом терапии.

Ключевые слова: акне; патогенез; фототерапия; фотодинамическая терапия; аминолевулиновая кислота; метиламинолевулилат.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN ACNE VULGARIS

Vladimirov V.V., Olishova O.Yu., Vertieva E.Yu., Goryachkina M.V., Smirnov K.V.

I.M.Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

Acne vulgaris remain the most prevalent disease in adolescents and young adults. Today photo therapy, specially, photodynamic therapy, is used for the treatment of acne. The mechanism of action of this treatment modality is based on selective destruction of cells as a result of photo-stimulated chemical reaction. Twenty patients with acne of moderate severity were treated by photodynamic therapy in combination with systemic antibacterial therapy (doxycyclin) and topical drugs (azelaic acid). Stable improvement of the skin process was attained in 86% patients. Hence, photodynamic therapy proved to be a safe and effective method for the treatment of acne.

Key words: acne; pathogenesis; phototherapy; photodynamic therapy; aminolevulinic acid; methylaminolevulinat.

Вульгарные угри – одно из самых распространенных заболеваний кожи и в пубертатном периоде встречается в той или иной степени выраженности практически у 90% девушек и 100% юношей. Пик заболеваемости, как правило, приходится на возраст 15–16 лет. Наиболее часто его выявляют в возрасте от 12 до 24 лет, после 25 лет с этой проблемой сталкивается 8–10% людей, а после 35 лет – 3%. У юношей в силу анатомо-физиологических особенностей болезнь носит более тяжелый и распространенный характер [1–5].

Развитие и течение дерматоза во многом зависит от генетической предрасположенности, типа и цвета кожи, национальных особенностей.

Исследования D. Fanta [1] показали, что вероятность развития тяжелых, длительно текущих, торпидных форм заболевания, составляет около 50%, если оно было у обоих родителей.

Изучение распределения по степени тяжести течения дерматоза среди различных популяций указывает на этнические особенности заболевания. Оно реже развивается и протекает в более легкой форме у японцев и китайцев, тогда как у кавказских народов отмечается высокая частота встречаемости и более тяжелое течение заболевания [3, 5, 6].

Согласно современным представлениям, возникновение этого заболевания происходит на фоне нескольких взаимосвязанных патогенетических механизмов [1–9].

- Андрогенная гиперстимуляция функции сальных желез и/или повышенная чувствительность сальных желез к андрогенам, которая приводит к повышенной продукции и изменению состава кожного сала. Гиперандрогения оказывает стимулирующее действие на сальные железы, увеличивая объем кожного сала, в котором снижается концентрация незаменимой α -линоленовой кислоты – основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосяного фолликула (СВФ). В конечном итоге это приводит к фолликулярному гиперкератозу и закрытию СВФ с образованием открытых и закрытых комедонов, в зависимости от уровня обтурации СВФ.

- Фолликулярный гиперкератоз приводит к закупорке выводного протока сальной железы, при этом нарушается нормальная эвакуация кожного сала и создаются условия для роста *Propionibacterium acnes*, реже *P. granulosum*, *Staphylococcus epidermidis* и др. Существуют 66 штаммов *P. acnes*. Из них в порах

кожи больных с угревыми высыпаниями преобладают 2 штамма бактерии – RT4 и RT5, а в коже здоровых людей – RT6. Этот «хороший» штамм имеет гены, позволяющие бороться с бактериями, вирусами и другими инфекционными агентами. Считается, что он также способен подавлять рост штаммов RT4 и RT5, предохраняя кожу от угревых высыпаний.

- Указанные выше патогенные микроорганизмы продуцируют фермент липазу, который расщепляет диацил- и триацилглицериды до глицерина и свободных жирных кислот. Эти вещества вместе с антигенами микроорганизмов привлекают из периферической крови нейтрофилы и фагоциты, продуцирующие интерлейкины – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-8, фактор некроза опухоли – ФНО α . Провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, способствующую образованию из арахидоновой кислоты главного медиатора воспаления – ЛТВ4. Он в свою очередь стимулирует высвобождение гидролитических ферментов и монооксида азота из нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, что приводит к разрушению стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму и развитию воспалительной реакции в виде папулопустулезных и узловато-кистозных элементов.

Кроме того, патогенные микроорганизмы, в частности *Propionibacterium acnes*, выделяют липазы, протеазы, гиалурунидазу, которые расщепляют липиды с выделением большого количества свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в норме слабощелочной рН кожи сдвигается в щелочную сторону, что ведет к уменьшению бактериостатических свойств кожного сала. Измененное по составу кожное сало обладает также и раздражающими свойствами, поэтому в местах повышенного салоотделения кожа часто реагирует появлением воспалительных гиперемических пятен и шелушением – развитием себорейного дерматита [3].

Наиболее распространенной является папулопустулезная форма заболевания – у 70–80% больных, а одним из тяжелых проявлений – конглобатные угри, которые встречаются у 10–15% больных [1–9].

Вопрос об эффективной терапии заболевания до сих пор остается актуальным. Современные подходы к лечению включают назначение различных системных и топических препаратов, физиотерапевтических и косметологических методов, влияющих на основные патогенетические звенья дерматоза, а также на проявления поставке. Выбор терапии должен основываться на адекватной клинической оценке степени тяжести заболевания. Также необходимо учитывать возраст, пол пациентов, результаты лабораторных и инструментальных данных, наличие сопутствующих заболеваний, опыт предыдущего лечения.

В настоящее время для лечения вульгарных угрей активно применяют методы фототерапии, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Механизм действия ФДТ основан на избирательной деструкции клеток в результате активируемой светом химической реакции. Реакция осуществляется при наличии фотосенсибилизатора, длина волны которого со-

Сведения об авторах:

Владимиров Владимир Владимирович, доктор мед. наук, профессор (v.vladimirov@psorias.ru); Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Вертеева Екатерина Юрьевна, кандидат мед. наук (ivertieva@gmail.com); Горячкина Мария Владимировна, кандидат мед. наук (claret-100@rambler.ru); Смирнов Константин Викторович, доктор мед. наук.

Corresponding author:

Olisova Olga, MD, PhD, DSc, prof. (olisovaolga@mail.ru).

ответствует пику поглощения фоточувствительного вещества [10–14].

Существует большое количество фотосенсибилизаторов, однако лишь немногие из них применяются в дерматологической практике. Идеальный фотосенсибилизатор характеризуется низкой темновой токсичностью, быстрее захватывается патологически измененными тканями, быстро выводится из нормальных тканей, продуцирует большое количество цитотоксического продукта [14].

Основными фотосенсибилизаторами для лечения кожных болезней являются производные аминолевулиновой кислоты (АЛК).

Впервые препараты этой группы были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1999 г. – Левулан Керастик D USA Pharmaceuticals (5-аминолевулиновая кислота, солянокислая соль) и Метвикс Photo Cure ASA (метиловый эфир аминолевулиновой кислоты).

Проникая в кожу, АЛК в результате сложной цепочки химических реакций превращается в протопорфирин IX. В норме АЛК образуется в тканях из глицина и сукцинил-коэнзима А. Данная реакция является первым этапом биосинтеза гема и осуществляется с помощью фермента АЛК-синтазы. Этот процесс осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. В результате появления большого количества эндогенной АЛК происходит быстрый рост концентрации протопорфина IX, который не способен превратиться в гем. Таким образом, происходит задержка утилизации протопорфина и его накопление в тканях [15].

Активация механизмов тканевой деструкции происходит благодаря воздействию источника света на протопорфирин IX. Первый тип реакций осуществляется за счет образования синглетных форм кислорода и выработки тепловой энергии. Второй тип реакций приводит к возникновению триплетных молекул, которые способны непосредственно давать цитотоксические фотодинамические эффекты. Известно, что одним из основных звеньев патогенеза акне, является бактериальный фактор. Расчес способны самостоятельно продуцировать эндогенный копропорфирин. Таким образом, при ФДТ с АЛК фотосенсибилизатором является синтезированный протопорфирин IX и эндогенный копропорфирин, что дает бактерицидный и цитотоксический эффект [16, 17].

В отечественных работах, посвященных ФДТ, применяют приборы, в которых используется видимый свет, полученный на лазерных установках с узким спектром излучения (676 нм) или приборы, источником которых являются светодиоды (400–600 нм). Мы использовали новую методику ФДТ видимым светом широкого спектра в комбинации с инфракрасным излучением (ИИ), прошедшим фильтрацию через водный фильтр (780–1400 нм) на приборе Photodyn 750 (Германия). ИИ – электромагнитное излучение, находящееся между видимым светом и радиоволновым излучением. ИИ делится на коротковолновое (спектр А), средневолновое (спектр В), длинноволновое (спектр С).

Большинство применяемых в этой области приборов излучают ИИ широкого спектра. Наличие в диапазоне волн В и С приводят к перегреву тканей, выраженной гиперемии, иногда даже к ожогу. Используемый в нашей практике прибор PhotoDyn 750 излучает только А-лучи. Это связано с наличием в составе прибора гидрокуветы, выполняющей роль фильтра для средне- и длинноволновых лучей. Коротковолновое излучение обладает наибольшей проникающей способностью и благодаря этому обеспечивает прогрев глубоких слоев кожи, тканей и внутренних органов, без перегрева поверхностных структур [11]. В результате данного воздействия происходит улучшение микроциркуляции, повышение активности ферментов, что позволяет использовать данный метод не только для лечения акне и коррекции проявлений постакне.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 27 лет с вульгарными угрями (акне) средней степени тяжести. Длительность заболевания составляла от 1–6 лет.

В 1-ю группу вошли 7 человек (5 женщин, 2 мужчины) со средней степенью тяжести заболевания, которые получали базисную терапию (доксикалин, азелаиновая кислота) и ФДТ с фотосенсибилизатором Аласенс (ГНЦ НИОПИК, Москва) по методике 1 раз в неделю курсом 4–5 процедур. Во 2-ю группу включили 6 пациентов (5 женщин, 1 мужчина) со средней степенью тяжести



Рис. 1. Пациент К. Вульгарные угри средней степени тяжести. а – до лечения; б – после 4-й процедуры на аппарате Photodyn 750 20% АЛК.



Рис. 2. Пациентка Д. Вулгарные угри средней степени тяжести.
а – до лечения; б – после 5-й процедуры на аппарате Photodyn 750 20% АЛК.

заболевания, которые также получали базисную терапию и ФДТ с фотосенсибилизатором Метвикс (“Галдерма”, Франция) по схеме 1 раз в неделю курсом 4–5 процедур.

Группу контроля составили 7 пациентов (5 женщин, 2 мужчины) со средней степенью тяжести заболевания, получавшие только базисную терапию.

ФДТ проводили на аппарате Photodyn 750, время инкубации 60 мин, время облучения 20 мин. Для проведения терапии использовали два типа фотосенсибилизаторов: АЛК (препарат Аласенс, ГНЦ НИИ полупродуктов и красителей) и метиламинолевулинат (Метвикс, “Галдерма”, Франция). Мы протестировали несколько образцов АЛК различной концентрации, 16% метиламинолевулинат и различные режимы инкубации. Наилучший эффект отмечался при использовании 20% препарата Аласенс и 16% препарата Метвикс, при этом время инкубации составляло 60 мин, время облучения – 20 мин.

Фотосенсибилизатор наносили на предварительно очищенную кожу под окклюзионную пленку. Процедуру проводили 1 раз в неделю курсом 4–5 процедур. Антибиотики тетрациклинового ряда (доксициклин) назначали по схеме 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Из наружной терапии использовали азелаиновую кислоту в форме геля или крема. Во время ФДТ все больные получали фотопротективные средства (SPF50+).

Эффективность оценивали путем количественного подсчета папуло-пустулезных элементов:

- клиническое выздоровление регистрировали при полном регрессе элементов;
- значительное улучшение – при регрессе не менее 75% элементов;
- улучшение – при разрешении элементов сыпи не менее 50%;
- отсутствие эффекта от процедур.

Результаты

В результате применения ФДТ в каждой группе у 1 (14,2%) больного отмечено клиническое выздоровление, у 3 (43%) – значительное улучшение процесса, у 2 (29%) – улучшение процесса, у 1 (14%) эффективность методики была низкой (рис. 1–3).

В среднем эффективность ФДТ с препаратами Аласенс 20% и Метвикс 16% была эквивалентной.

Переносимость процедуры в целом была хорошей. Всех пациентов в первые 2 дня беспокоила гиперемия, в дальнейшем – незначительное шелушение. Из всех больных, у 1 пациентки отмечено появление гиперпигментации, вызванное несоблюдением режима, а именно неиспользованием солнцезащитных средств (рис. 4).

У пациентов группы контроля, получавших только доксициклин и наружную терапию, были получены



Рис. 3. Пациентка Р. Вулгарные угри средней степени тяжести.
а – до лечения; б – после 4-й процедуры на аппарате Photodyn 750 20% АЛК.



Рис. 4. Гиперпигментация на фоне курса фотодинамической терапии.

следующие результаты: клиническое выздоровление – 0%, значительное улучшение – у 1 (16%), улучшение процесса – у 2 (33%), у 3 (50%) – эффективность после месячного курса терапии была низкой.

Таким образом, комбинированное лечение, включающее ФДТ с применением видимого света широкого спектра и инфракрасного света, прошедшего фильтрацию через водный фильтр в сочетании с фотосенсибилизаторами из группы порфиринов, является высокоэффективным и безопасным методом лечения вульгарных угрей.

Наилучшие результаты были получены при комплексной терапии с применением ФДТ и системной антибактериальной терапии в сочетании с наружными средствами.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. *Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога*. М.: Фирма «Клавель»; 2005.
[Mayorova A.V., Shapovalov V.S., Akhtyamov S.N. *Acne vulgaris in dermatological practice*. Moscow: Klavel; 2005]. (in Russian)
2. Rosso J., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: A population study based private practice experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56(Suppl. 2): AB3.
3. Адашкевич В.П., ред. *Акне вульгарные и розовые*. Новгород: НГМА; 2003.
[Adaskevich V.P., ed. *Acne vulgaris and rosaceae*. Novgorod: NGMA; 2003]. (in Russian)
4. Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы*. М.: ЮТКОМ; 2009.
[Samtsov A.V. *Acne and similar dermatoses*. Moscow: YuTKOM; 2009]. (in Russian)
5. Herane M.I., Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *J. Dermatol.* 2003; 206(1): 24–8.
6. Мордовцев В.Н., Новикова Н.Ф., Алчангян Л.В. Обыкновенные угри. *Медицина для всех*. 2001; 2:18–9.
[Mordovtsev V.N., Novikova N.F., Alchanyan L.V. *Acne vulgaris*. *Meditina dlya vseh*. 2001; 2:18–9. (in Russian)
7. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне (лекция). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005; 3: 55–66.
[Samgin M.A., Monakhov S.A. Acne. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2005; 3: 55–66. (in Russian)
8. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., Du C., Liu M., et al. Propionibacterium acne strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(9): 2152–60. doi: 10.1038/jid.2013.21.
9. Jappe U., Ingham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne; P acne has T-cell mitogenic activity. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146(2): 202–9.
10. Махмудов А.В., Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Верхогляд И.В. Фототерапия голубым светом. *Пластическая хирургия и косметология*. 2010; 3: 487–90.
[Makhmudov A.V., Olisova O.Yu., Pinson I.Yu., Verkhoglyad I.V. Blue light therapy. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010; 3: 487–90. (in Russian)
11. Mercer J.B., Nielsen S.P., Hoffmann G. Improvement of wound healing by water-filtered infrared-A (wIRA) in patients with chronic venous stasis ulcers of the lower legs including evaluation using infrared thermography. *Ger. Med. Sci.* 2008; 6: Doc11.
12. Elman M., Slatkine M., Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by high-intensity, narrow-band 405–420 nm light source. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2003; 5(2): 111–7.
13. Kawada A., Aragane Y., Kameyama H., Sangen Y., Tezuka T. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J. Dermatol. Sci.* 2002; 30: 129–35.
14. Голдман М.П., ред. *Фотодинамическая терапия*. М.: Рид Элсивер; 2010.
[Goldman M.P., ed. *Photodynamic therapy*. Moscow: Elsevier; 2010]. (in Russian)
15. Ahmad N., Mukhtar H. Mechanism of photodynamic therapy-induced cell death. *Methods Enzymol.* 2000; 319: 342–58.
16. Alster T.S., Tanzi E.L. Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser irradiation for sebaceous hyperplasia. *J. Drugs Dermatol.* 2003; 2(5): 501–4.
17. Iton Y., Ninomiya Y., Tajima S., Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144(3): 575–9.

Поступила 14.09.14
Received 14.09.14