

УДК 616.53-002-08

Фототерапия акне с помощью лазерного излучения синего диапазона (405 нм)

Е.М. ГАЛКИНА, С.Р. УТЦ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Фототерапия синим светом с длиной волны 405 нм является эффективной в лечении акне за счет производимого фотодинамического разрушения *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). В качестве метода объективной оценки результативности лечения использовалась флуоресцентная спектроскопия кожи и себометрия. В исследовании участвовали 24 пациента с легкой и средней степенью тяжести акне. Использовали монотерапию синим светом 405 нм, которая проводилась два раза в неделю в течение 4 недель. Положительная динамика отмечалась у 87,5% пациентов через 8 недель после завершения лечения. Инструментальные измерения функциональных показателей кожи показали, что уровень кожного сала сократился после проведения курсов фототерапии. Оранжево-красное свечение, определяемое флуоресцентной спектроскопией, после 8 недель лечения практически отсутствовало в 95,8% случаев (23 человека). Таким образом, фототерапия синим светом является эффективным, безопасным и безболезненным методом лечения легкой, средней степени тяжести акне.

Ключевые слова: лечение акне, флуоресцентная спектроскопия, лазеротерапия.

Галкина Екатерина Михайловна

ассистент кафедры кожных и венерических болезней
410040, г. Саратов, пр. 50 лет октября, д. 79, кв. 41
тел. (8452) 34-10-88, e-mail: kalinina13@mail.ru

Phototherapy of acne with light blue laser (405 nm)

Е.М. GALKINA, S.R. UTC

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Phototherapy with light blue laser with a wavelength of 405 nm is effective in the treatment of acne produced by the photodynamic destruction of *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). As a method for objective evaluation of the effectiveness of treatment is used fluorescence spectroscopy and skin sebumetry. The research involved 24 patients with mild to moderate acne. Monotherapy used a light blue laser with wavelength of 405 nm, which was held twice a week for 4 weeks. Positive dynamics was observed in 87,5% of patients after completion of treatment 8 weeks passed. Instrumental measurements of functional parameters of the skin showed that the level of sebum decreased after treatment with phototherapy. Orange-red luminescence fluorescence spectroscopy determined after 8 weeks of treatment. It was virtually absent in 95,8% of patients (23 persons). Thus, the light blue phototherapy is an effective, safe and painless method of treatment of mild, moderate acne.

Key words: acne treatment, fluorescence spectroscopy, lasertherapy.

Пациенты, страдающие акне, составляют почти треть всех обратившихся за дерматологической помощью [1, 2]. Клиническая и гистологическая картина акне — хронического воспалительного заболевания сальных желез, описана подробно и всесторонне, тщательно изучена эпиде-

миология заболевания, детально разобран патогенез. За последние десятилетия предложено рекордное количество препаратов и методов для терапии и профилактики [3].

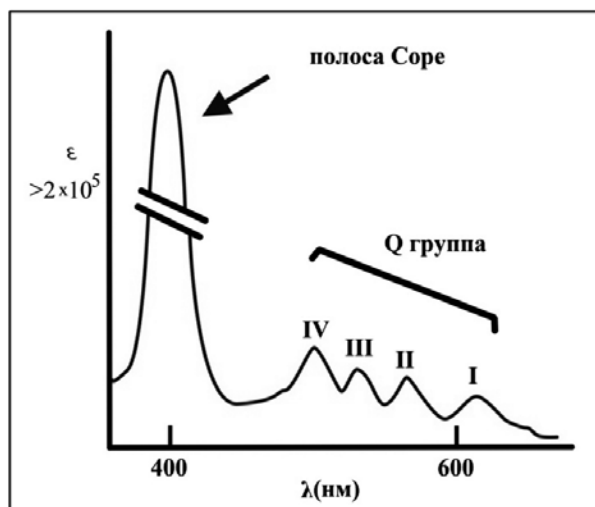
Практически у 100% подростков в возрасте от 15 до 17 лет в ходе тщательного обследования обнаруживаются

те или иные симптомы заболевания. Причем, у каждого пятого (15—20%) диагностируется акне средней или тяжелой степени. Материальный ущерб от акне, наносимый общественному здравоохранению только в Соединенных Штатах, оценивается более чем в 3 миллиарда долларов в год [4].

Еще более существенный урон здоровью наносит неконтролируемое применение антибиотиков. Стремительно развивающаяся антибиотикорезистентность стала реальной угрозой человечеству. Фармакоиндустрия ежегодно предлагает сотни новых, все более дорогих и более токсичных антибактериальных препаратов [5-7]. В связи с этим, вполне объяснима актуальность поиска альтернативных методик терапии инфекционных заболеваний. Применительно к проблеме акне — разработка нефармакологических методов, обеспечивающих искомый терапевтический эффект [8-14]. Одна из возможных альтернатив — фототерапия с использованием излучения в синем (405-470 нм) диапазоне.

Синий свет оказывает выраженный антимикробный эффект в отношении целого ряда возбудителей, среди которых *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и многие другие, как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии [15, 16]. Результаты исследований показали, что воздействие света с данной длиной волны обеспечивает значительное снижение уровня бактериального загрязнения кожи [17, 18]. Однако простой механический перенос результатов *in vitro* исследований на живой организм невозможен.

Рисунок 1.
Спектры поглощения порфиринов



Феномен точечного оранжево-красного свечения (флуоресценции) при исследовании кожи лица с помощью ультрафиолетовых лучей известен с конца двадцатых годов прошлого столетия [19]. Позднее, в 1967 году, Cornelius и Ludwig продемонстрировали, что *P. acnes* продуцирует копропорфирин III, ответственный за оранжево-красную флуоресценцию в лучах лампы Вуда [20]. С тех пор дерматологами предприняты многочисленные попытки фиксации интенсивности и распространенности флуоресценции копропорфирина III в сальных железах. Начиная с простой фотографической техники и заканчивая достаточно сложными устройствами. В большинстве работ в качестве источника возбуждения аутофлуоресценции использовалось ультрафиолетовое излучение [21-22].

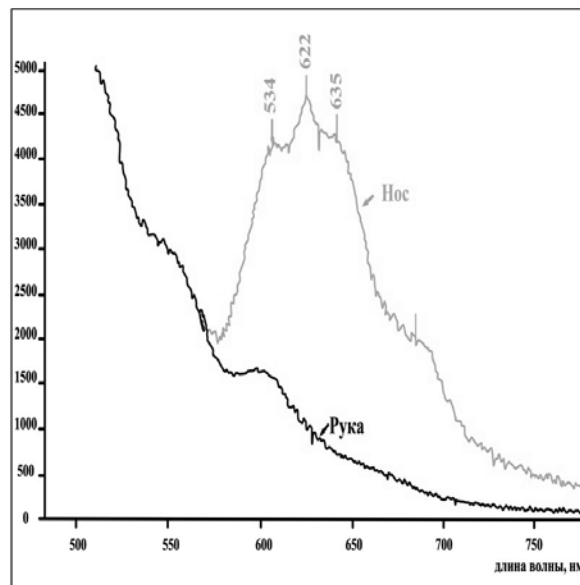
McGinley с соавторами обнаружили зависимость интенсивности флуоресценции от количества колоний *P. acnes*

[23]. Снижение плотности обсеменения возбудителем под влиянием наружной терапии акне бензоил-пероксидом приводило к снижению, а затем и к полному исчезновению красной флуоресценции в области сальных желез [21]. В то же время Youn с соавторами продемонстрировали, что интенсивность оранжево-красной флуоресценции в большей степени коррелирует с количеством сального секрета, нежели зависит от количества *P. acnes* [22]. Тем не менее, все авторы пришли к выводу, что присутствие и интенсивность оранжево-красной флуоресценции может быть ориентиром при оценке степени тяжести заболевания и контроле эффективности терапии акне.

В выборе источника возбуждения флуоресценции секрета сальных желез исходили из результатов анализа спектра поглощения порфиринов, который имеет несколько пиков: максимальный расположен вблизи 405 нм — его обычно называют полосой Соре (Soret), менее выраженные, так называемые Ку (Q)-полосы, находятся в диапазоне от 500 до 700 нм [24-28] (рис. 1).

При выборе источника возбуждения флуоресценции исходили из предположения, что лазеротерапия синим светом целесообразна и обоснованна лишь в том случае, когда имеется субстрат для реализации фотодинамического эффекта. В нашем случае — эндогенные порфирины, продуцируемые *P. acnes* и находящиеся в секрете сальных желез (рис. 2).

Рисунок 2.
Спектры флуоресценции бактериальных порфиринов



Целью исследования была разработка лечебно-диагностического комплекса для изучения и обоснования целесообразности применения синего света в диагностике и терапии акне.

Материалы и методы

Были отобраны 24 пациента (6 мужчин и 18 женщин) с легкой и средней степенью тяжести акне. Средний возраст составлял 22,5 года (в диапазоне от 18 до 30 лет). Критериями исключения были: использование любого варианта наружного лечения акне или прием системных антибиотиков в течение 2 недель до начала исследования; использование системных ретиноидов за 3 месяца до начала исследования; положительный анамнез на наличие светочувствительности или использование в последнее время аутоSENSИБИЛИЗИРУЮЩИХ препаратов; любое другое кожное заболевание, которое может затруднить оценку

степени тяжести акне; наличие системных заболеваний, которые могут повлиять на тяжесть акне сами по себе или приемом лекарственных препаратов, назначенных для их лечения; применение системных стероидов, оральных контрацептивов в течение 3 месяцев до начала исследования; беременные и кормящие женщины.

Перед диагностическими и лечебными процедурами пациенты находились в клинике в одинаково стабильных условиях в течение 15 минут, а также им полностью удалялся макияж с лица. Затем проводилась клиническая оценка степени тяжести акне, инструментальные измерения уровня кожного сала, флуоресцентная спектроскопия. Степень тяжести акне оценивали с помощью классификации, предлагаемой G. Plewig, M. Kligman [29]. Себометрия проводилась с использованием прибора Soft Plus CPU (Callegari S.P.A., Италия.) Флуоресцентная спектроскопия была реализована в установке «Селкол», разработанной нами совместно с кафедрой оптики и биофотоники Саратовского государственного университета (рис. 3).

Рисунок 3.
Рефлектор установки «Селкол»

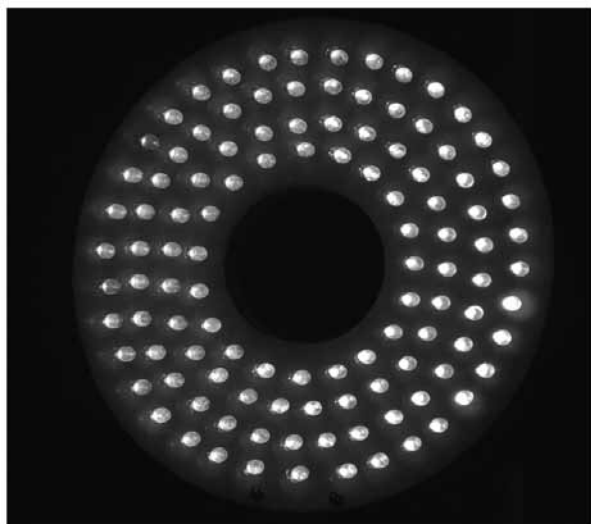
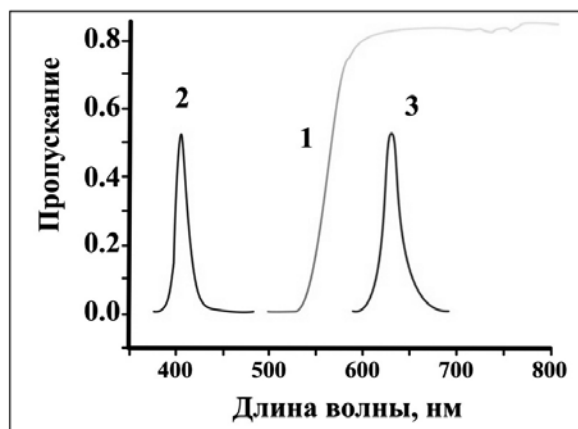


Рисунок 4.
Спектр пропускания светофильтра (1), спектры возбуждения (2) и флуоресценции порфиринов (3)



Устройство представляет собой осветитель и регистратор, сопряженный с персональным компьютером. Осветитель выполнен в виде рефлектора, в котором размещены 112 светоизлучающих диодов с пиком излучения на длине волны 405 нм. Рефлектор обеспечивает равномерное

освещение поверхности кожи лица диаметром 11 см с расстояния ок. 20 см. Плотность мощности возбуждающего излучения составляет ок. 10 мВт/см². Перед объективом регистрирующего устройства (в нашем случае цифровая камера Nikon-D 90 — матрица с 12,3 млн пикс.) закрепляется отсекающий светофильтр. Таким образом, фиксируется лишь пространственное распределение и интенсивность флуоресценции порфиринов в диапазоне от 600 до 700 нм [30]. Полученные изображения использовались для создания синтезированных изображений — путем их совмещения с обработанными участками флуоресценции. Обработка полученных изображений первоначально проводилась с помощью программы «Image J» в ручном режиме для выбора оптимального алгоритма (рис. 4).

После проведения измерений выполнялись лечебные процедуры с использованием установки «Лазурит». Расстояние между панелью аппарата и лицом пациента составляло 3-5 см, направление луча лазера корректировалось соответственно контуру лица (рис. 5). После процедуры повторялись инструментальные методы диагностики. Таким образом, лечение проводили дважды неделю в течение 4 недель с интервалом 3-4 дня между каждым сеансом.

Рисунок 5.
Лазеротерапия синим светом с использованием аппарата «Лазурит»



Клиническая оценка проводилась до лечения, после 2, 4 и 6-го сеанса фототерапии и через 2, 4 и 8 недель после окончания процедур. Отдельно подсчитывали количество элементов на коже: закрытые комедоны, открытые комедоны, папулы, пустулы и узлы или кисты. Затем выполнялись клинические и флуоресцентные фотографии в двух проекциях, себометрия.

Результаты

У всех пациентов имелся II фототип кожи по Фицпатрику; 16 пациентов (66,67%) до исследования не получали никакого лечения по поводу акне, 4 (16,6%) получали наружные антибактериальные средства, 1 (4,2%) получал топические ретиноиды и 3 (12,5%) использовали лишь косметические средства для ухода за проблемной кожей лица.

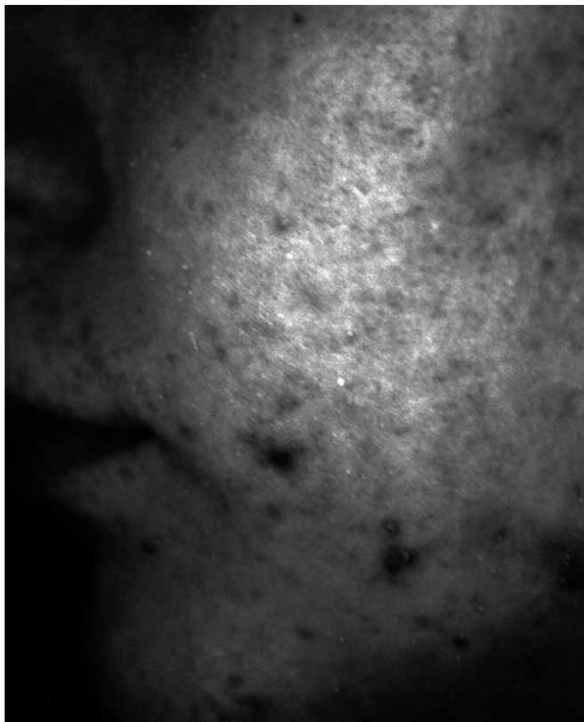
В начале исследования I степень тяжести заболевания была у 8 пациентов, у 16 — II степень тяжести акне. В дальнейшем при оценке клинической эффективности наблюдалось значительное улучшение у всех пациентов на протяжении проводимого исследования по сравнению с исходным уровнем. При этом значительное улучшение было у 12 пациентов из 24 (50%) после 4 недель терапии и у 21 пациента (87,5%) через 8 недель после завершения лечения. У одной пациентки наблюдалось обострение акне после 2 недель фототерапии синим светом во время

предменструального периода, при этом клиническая картина на коже стала соответствовать исходному уровню.

По данным инструментальных измерений, количество кожного сала существенно не отличались до и после лечения, хотя некоторая тенденция к снижению имела место.

При обработке полученных флуоресцентных фотографий был сделан вывод, что наиболее информативными являются те фотографии, которые были выполнены при использовании источника света оранжевой спектральной области. При этом выявлялось интенсивное (оранжевое) свечение в области высыпаний, что свидетельствовало о наличии колоний *P. asple* в данной области кожного покрова (рис. 6). Наличие флуоресценции регистрировалось не во всех участках воспаления, определяемых визуально при естественном освещении. На участках поражения со сформировавшимися рубцами и кистами (акне III—IV степени тяжести), флуоресцентный сигнал, как правило, зарегистрировать не удавалось. На фоне проводимого лечения синим светом с длиной волны 405 нм на 4-й неделе исследования интенсивность оранжево-красной флуоресценции снизилась на 40% у 19 пациентов (79,2%) и у 5 пациентов ее уровень оставался прежним. После 8 недель лечения флуоресценция в области высыпаний отсутствовала у 23 человек (95,8%) и у 1 (4,2%) ее уменьшение составило 50% (показаны все этапы обработки — от получения изображения флуоресценции, до совмещения результатов цифровой обработки изображения с исходными фотоизображениями, полученными без светофильтров).

Рисунок 6.
Флуоресценция в области высыпаний



Обсуждение

Акне является многофакторным заболеванием, патогенез которого включает в себя четыре основных компонента: фолликулярный гиперкератоз, повышенная секреция кожного сала, колонизация волосяных фолликулов *P. asple* и воспаление [31]. В частности, *P. asple* играют ключевую роль в развитии данного заболевания. Было доказано, что бактерии выделяют порфирины, взаимодействие которых с определенными световыми волнами приводит к фотодинамической реакции. Эта реакция стимулирует

образование свободных радикалов и синглетных форм кислорода, вызывающих гибель бактерий [32]. О количественном составе микрофлоры у больных с акне можно судить по увеличению уровня флуоресценции на определенном участке кожного покрова. Высокие концентрации эндогенных порфиринов в областях пораженной кожи, обсемененных *P. asple*, приводят к увеличению уровня флуоресценции по сравнению с этими же показателями, характерными для нормальной кожи [33]. Флуоресценция эндогенных порфиринов напрямую зависит от количества *P. asple*, однако необходимо учитывать и другие функциональные показатели кожи. В отношении уровня кожного сала, можно выявить тенденцию к снижению данного показателя в процессе лечения, что, в свою очередь, влияет на одно из важных звеньев патогенеза акне [34].

Выводы

При лечении синим светом с длиной волны 405 нм значительное улучшение было у 12 пациентов из 24 (50%) после 4 недель терапии и у 21 пациента (87,5%) через 8 недель после завершения лечения. Не было выявлено негативного влияния на кожу лица после проведенной фототерапии. Интенсивность оранжево-красной флуоресценции снизилась на 40% у 19 пациентов (79,2%), и у 5 пациентов ее уровень оставался прежним после 4 недель фототерапии. После 8 недель лечения флуоресценция в области высыпаний практически отсутствовала у 23 человек (95,8%) и у 1 (4,2%) ее уменьшение составило 50%. Таким образом, лазеротерапия синим светом является эффективной, безопасной, безболезненной и простой в выполнении процедурой для лечения легкой и средней степени тяжести акне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // N. Engl. J. Med. — 1997. — № 336. — P. 1156—1162.
2. Mulder M.M.S., Sigurdsson V., van Zuuren E.J., Klaassen E.J., Faber J.A.J. et al. Psychosocial impact of acne vulgaris. Evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state // Dermatology. — 2001. — № 203. — P. 124—130.
3. Burton J.L., Cunliffe W.J., Stafford I., Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence // Br. J. Dermatol. — 1971. — № 85. — P. 119—126.
4. Siri Knutsen-Larson, Annelise L. Dawson et al. // Dermatology Clin. — 2012. — № 30. — P. 99—106.
5. Pawin H., Beylot C., Chivot M., Faure M., Poli F., Revuz J. et al. Physiopathology of acne vulgaris: Recent data, new understanding of the treatments // Eur. J. Dermatol. — 2004. — № 14. — P. 4—12.
6. Longshore S.J., Hollandsworth K. Acne vulgaris: One treatment does not fit all // Cleve Clin. J. Med. — 2003. — № 70. — P. 672—674.
7. Gollnick H.P., Krauthaim A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects // Dermatology. — 2003. — № 206. — P. 29—36.
8. Eady E.A., Jones C.E., Tipper J.L. et al. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: Need for policies to modify antibiotic usage // BMJ. — 1993. — № 306. — P. 555—556.
9. Eady E.A. Bacterial resistance in acne // Dermatology. — 1998. — № 196. — P. 59—66.
10. Coates P., Vyaknam S., Eady E.A., Jones C.E., Cove J.H., Cunliffe W.J. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study // Br. J. Dermatol. — 2002. — № 146. — P. 840—848.
11. Cooper A.J. Systemic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics // Med. J. Aust. — 1998. — № 169. — P. 259—261.
12. Stern R.S. When a uniquely effective drug is teratogenic: The case of isotretinoin // New Engl. J. Med. — 1989. — № 320. — P. 1007—1009.
13. Hull P.R., D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: Presenting the evidence // Am. J. Clin. Dermatol. — 2003. — № 4. — P. 493—505.
14. Kaminsky A. Less common methods to treat acne // Dermatology — 2003. — № 206. — P. 68—73.
15. Maclean M., MacGregor S.J., Anderson J.G. and Woolsey G. Inactivation of bacterial pathogens following exposure to light from a 405-nanometer light-emitting diode array // Appl. Env. Microbiol. — 2009. — № 7. — P. 1932—1937.
16. Guffey J.S. and Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light // Photomed. Laser Surg. — 2006. — № 24 (6). — P. 684—688.
17. Maclean M., MacGregor S.J., Anderson J.G., Woolsey G.A., Coia J.E.. Environmental decontamination of a hospital isolation room using high-intensity narrow-spectrum light // Hosp. Infect. — 2010. — № 76 (3). — P. 247—251.
18. Roehlecke C., Schaller A., Knels L. and Funk R.H.W. The influence of sublethal blue light exposure on human RPE cells // Mol. Vis. — 2009. — № 15. — P. 1929—1938.
19. Bommer S. Hauntuntersuchungen im gefilterten Quarzlicht // Kiin.

Wochenschr. — 1927. — № 6 — P. 1142—1144.

18. Charakida A., Seaton E.D., Charakida M., Mouser P., Avgerinos A., Chu A. C. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: What is its role? // Am. J. Clin. Dermatol. — 2004. — № 5. — P. 211—216.

19. Kjeldstad B., Johnsson A. An action spectrum for blue and near ultraviolet inactivation of *Propionibacterium acnes*; with emphasis on a possible porphyrin photosensitization // Photochem Photobiol. — 1986. — № 43. — P. 67—70.

20. Cornelius C.E. III, Ludwig G.D. Red fluorescence of comedones: production of porphyrins by *Corynebacterium acnes* // J. Invest. Dermatol. — 1967. — № 49. — P. 368—370.

21. Pagnoni A., Kligman A.M., Kollias N., Golberg S., Stoudemayr. Digital fluorescence photography can assess the suppressive effect of benzoyl peroxide on *Propionibacterium acnes* // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — № 41. — P. 710—716.

22. Youn S.W., Kim J.H., Lee J.E., Kim S.O., Parc K.C. The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to *Propionibacterium acnes* or the unknown content of secreted sebum? // Skin Res. Technol. — 2009. — № 15. — P. 230—236.

23. McGinley K.J., Webster G.F., Leyden J.L. Facial follicular porphyrin fluorescence: correlation with age and density of *Propionibacterium acnes* // Br. J. Dermatol. — 1980. — № 102. — P. 437—441.

24. Sigurdsson V., Knulst A.C., van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light // Dermatology. — 1997. — № 194. — P. 256—260.

25. Cunliffe W.J., Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris // Br. J. Dermatol. — 2000. — № 142. — P. 855—856.

26. Elman M., Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris // Dermatol. Surg. — 2004. — № 30. — P. 139—146.

27. Ross E. V. Optical treatments for acne // Dermatol. Ther. — 2005. — № 18. — P. 253—266.

28. Bhardwaj S.S., Rohrer T.E., Arndt K. Lasers and light therapy for acne vulgaris // Semin. Cutan. Med. Surg. — 2005. — № 24. — P. 107—112.

29. Plewig G., Kligman A. Acne and rosacea. — Berlin: Springer-Verlag, 1993.

30. Arakane K., Ryu A., Hayashi C., Masunaga T., Shinmoto K., Mashiko S. et al.

Singlet oxygen ($^1\Delta_g$) generation from coproporphyrin in *Propionibacterium acnes*

on irradiation // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — № 223. — P. 578—582.

31. Ashkenazi H., Malik Z., Harth Y., Nitzan Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2003. — № 35. — P. 17—24.

32. Futsaether C.M., Kjeldstad B., Johnsson A. Intracellular pH changes induced in *Propionibacterium acnes* by UVA radiation and blue light // J. Photochem. Photobiol. — 1995. — № 31. — P. 125—131.

33. Утц С.Р., Долотов Л.Е., Синичкин Ю.П., Галкина Е.М., Каткова И.О. Оценка распространенности и тяжести патологического процесса у больных акне с использованием in vivo флуоресцентной диагностики // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8. — № 2. — С. 668—671.

34. Papageorgiou P., Katsambas A., Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris // Br. J. Dermatol. — 2000. — № 142. — P. 973—978.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.