

УДК 616.53-002:615.831:616-073.524

*L. N. Karimova³, E. Yu. Ershova¹, S. S. Kharnas², S. G. Kuzmin³, M. Taraz¹, A. N. Berezin⁴,
V. B. Loschenov¹*

FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF ALASENS FOR FLUORESCENT DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF ACNE VULGARIS

¹General Physics Institute, Moscow

²Moscow Medical Academy, Moscow

³SUE "ISCC INTERMEDBIOFISCHIM", Moscow

⁴Moscow of Radio Engineering, Electronics and Automation

ABSTRACT

This work investigates the possibilities of fluorescent diagnostics (FD) and photodynamic therapy (PDT) using local application of Russian drug Alasens for the treatment of acne vulgaris.

Preliminary results allow to make a conclusion that Alasens-based photodynamic therapy can be a proficient method for treatment of acne vulgaris with good tolerance and fine cosmetic effect. It was demonstrated that spectral-fluorescent and video-fluorescent methods can be used for diagnostics of acne vulgaris, monitoring of application and results of photodynamic treatment, optimization of dose and time conditions of irradiation, accurate localization of the area to perform a PDT on.

Key words: photodynamic therapy (PDT), fluorescent diagnostics (FD), Alasens, 5-aminolaevulinic acid (ALA), acne vulgaris.

*Л. Н. Каримова³, Е. Ю. Ершова¹, С. С. Харнас², С. Г. Кузьмин³, М. Тараз¹,
А. Н. Березин⁴, В. Б. Лощенко¹*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АЛАСЕНС ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ACNE VULGARIS

¹Институт общей физики РАН, Москва

²Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва

³ГУП МНКЦ "ИНТЕРМЕДБИОФИЗХИМ", Москва

⁴МИРЭА, Москва

РЕЗЮМЕ

В представленном исследовании была показана возможность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) угревой болезни (acne vulgaris) с местным использованием отечественного препарата Аласенс на основе 5-АЛК.

Предварительные результаты позволяют сделать вывод, что фотодинамическая терапия с препаратом Аласенс является перспективным методом лечения угревой болезни, хорошо переносимой процедурой, с хорошим косметическим эффектом. Показано, что спектрально-флюоресцентный и видеофлюоресцентный методы могут применяться для диагностики acne vulgaris, контроля фотодинамической терапии и ее результатов, позволяют оптимизировать время и дозу облучения, точно определить площадь кожи, на которой необходимо проводить ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия (ФДТ), флюоресцентная диагностика (ФД), Аласенс, 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), acne vulgaris.

ВВЕДЕНИЕ

Угревая болезнь (аспе) является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний [3; 17; 21]. Аспе страдают около 85 % молодого населения, а также 10 % людей старше 25 лет. Аспе имеет комплексную этиологию, в т. ч. количественное и качественное изменение секрета сальных желез, нарушение процессов кератинизации, рост и метаболизм *Propionibacterium asnes*, гормональную дисфункцию и генетические факторы. Основными способами лечения аспе являются местное или системное применение антибиотиков или ретиноидов, могут использоваться также витаминотерапия и различные виды химических пилингов. Одной из причин терапевтических неудач в лечении аспе может являться резистентность к антибиотикам. Системное применение ретиноидов имеет ряд серьезных противопоказаний. Часто курс лечения прерывается из-за аллергических реакций на лекарственные препараты.

ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой является достаточно распространенным методом лечения как онкологических, так и не онкологических заболеваний кожи. Он хорошо зарекомендовал себя, т. к. является неинвазивным методом лечения с хорошим косметическим эффектом [2; 7; 9; 14]. По данным зарубежной литературы, новый метод ФДТ с аппликационным применением АЛК также успешно используется при различных дерматозах: псориазе, бородавках, солнечных кератозах, плоском лишае, угревой сыпи [1; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 5 пациентов обоих полов, в возрасте от 18 до 24 лет, с давностью заболевания до 3 лет, различными формами угревой болезни (аспе *papulopustular*, *acne conglobata*), локализованной на лице и спине. Все пациенты имели либо опыт неуспешной медикаментозной терапии угревой болезни, либо противопоказания к приему антибиотиков и/или ретиноидов.

Пациентов исключали из исследования, если они проходили:

- курс системного приема антибиотиков менее чем за 1 мес. до начала исследования;
- принимали ретиноиды менее чем за 6 мес. до начала исследования;
- или проводили любое местное лечение угревой сыпи менее чем за 1 мес. до начала исследования.

Противопоказанием к ФДТ считалась кожная фотосенсибилизация в анамнезе.

Диагностика перед аппликацией препарата. Диагностику и контроль за лечением осуществляли путем спектрально-флуоресцентных и видеофлуоресцентных исследований пораженных участков кожи. Спектрально-флуоресцентную диагностику проводили с помощью лазерного электронного спектроанализатора (ЛЭСА-01-«Биоспек») (рис. 1 и 2). Флуоресцентные изображения (рис. 3) получали с помощью светодиодного видеофлуоресцентного устройства (УФФ-01-«Биоспек»), длина волны $\lambda = 635$ нм, общая

мощность 2 Вт, плотность мощности 50 мВт/см².) Уровень накопления АЛК-индуцированного ПП IX и эндогенных порфиринов оценивали по флуоресценции на длине волны соответственно 700 и 650 нм [16].

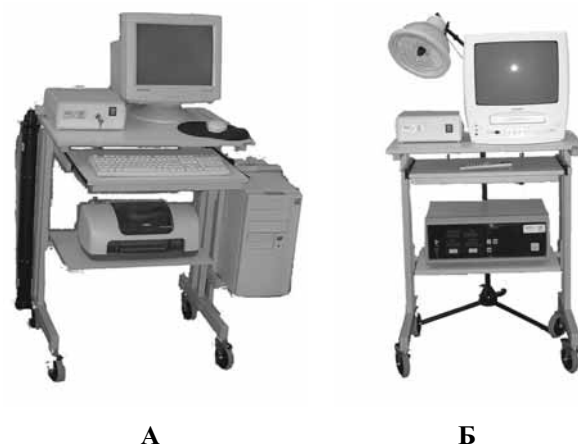


Рис. 1. Аппаратура для проведения ФД и ФДТ:
А — спектрально-флуоресцентный комплекс ЛЭСА-01-«Биоспек» для ФД; Б — светодиодное видеофлуоресцентное устройство УФФ-01-«Биоспек» для ФД и ФДТ (вверху) и полупроводниковый лазер ЛФТ-630-01-«Биоспек» для ФДТ (внизу)

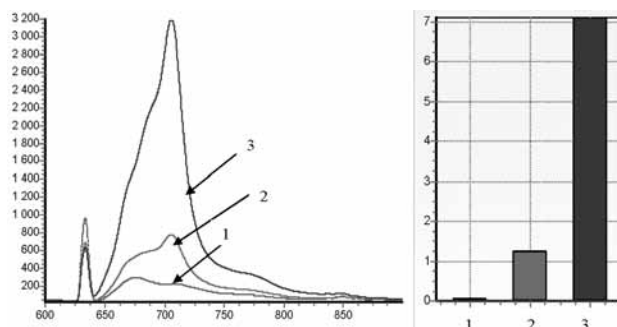


Рис. 2. Спектрально-флуоресцентная диагностика acne vulgaris:

справа на гистограмме — площадь (в относительных единицах) под спектральными кривыми в диапазоне 690–730 нм; 1 — нормальная кожа; 2 — флуоресценция ПП IX в нормальной коже через 1,5–2 ч после аппликации с препаратом Аласенс; 3 — флуоресценция ПП IX на коже с аспе через 1,5–2 ч после аппликации с препаратом Аласенс

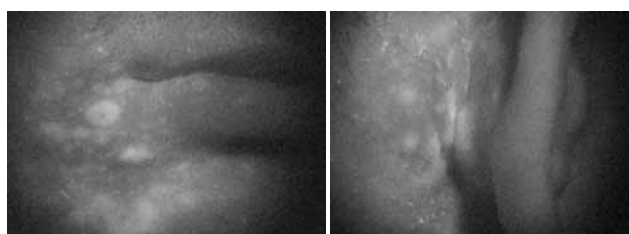


Рис. 3. Флуоресцентное изображение. Интенсивность флуоресценции PP IX на коже с угревыми высыпаниями

Диагностику и контроль лечения осуществляли на всех основных стадиях ФДТ: перед аппликацией препарата Аласенс, после завершения аппликации, непосредственно после облучения, через 24 ч после ФДТ.

В некоторых случаях пораженный участок кожи обладал высоким уровнем флюоресценции собственных (эндогенных) порфиринов (рис. 4), зарегистрированных с помощью ЛЭСА-01-«Биоспек» и/или УФФ-630-01-«Биоспек». В этом случае флюоресцирующий участок кожи облучался без предварительной аппликации препарата Аласенс, поскольку эндогенные порфирины также можно использовать для проведения ФДТ [4; 11; 18]. Облучение проводили малыми дозами (плотность энергии до 10 Дж/см²) под спектроскопическим контролем до уменьшения интенсивности спектров флюоресценции эндогенных порфиринов в 2–3 раза. Процедура позволяла уменьшить локальное воспаление и болезненность некоторых элементов аспе, облегчала последующее проведение ФДТ с аппликацией препарата Аласенс.

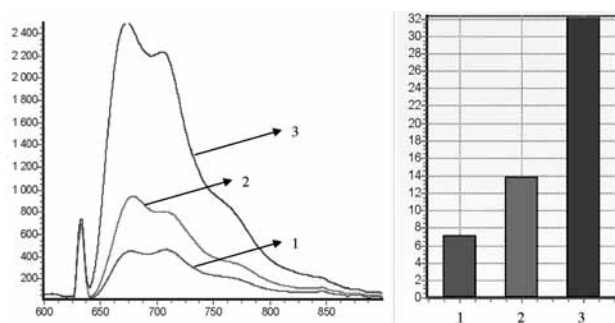


Рис. 4. ФДТ с эндогенными порфиринами:

справа на гистограмме — площадь (в относительных единицах) под спектральными кривыми в диапазоне 650–750 нм; 1 — нормальная кожа; 2 — флюоресценция эндогенных порфиринов на коже с угревыми высыпаниями после облучения; 3 — флюоресценция эндогенных порфиринов на коже с угревыми высыпаниями до проведения ФДТ

Аппликация препарата и ФДТ. На пораженные участки кожи делали аппликацию 5–20%-го водного раствора препарата Аласенс, время инкубации с препаратом составляло от 1,5 до 2,5 ч. Нейтрализацию раствора Аласенс (рН=2,3) проводили гидрокарбонатом натрия. Затем обработанные участки кожи облучали светом с длиной волны $\lambda = 630$ нм, плотность энергии 18–45 Дж/см². Концентрация раствора препарата Аласенс выбиралась, исходя из особенностей кожи пациента, клинической формы угревой болезни, а также времени между сеансами ФДТ в случае проведения повторных процедур. Небольшие участки кожи (площадью 1–4 см²) облучали полупроводниковым лазером ЛФТ-630-01-«Биоспек», длина волны $\lambda = 630$ нм, общая мощность 1 Вт. Относительно большие участки кожи (5–20 см²) облучали светодиодным видеофлюоресцентным устройством УФФ-01-«Биоспек». Время

облучения варьировалось от 1 до 20 мин в зависимости от уровня накопления ПП IX, плотности мощности облучающего света.

В течение 24 ч после процедуры пациенту было рекомендовано соблюдать световой режим из-за возможного проявления кожной фототоксичности при длительном воздействии на открытые участки кожи прямого солнечного света.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное предварительное исследование показало, что лечение угревой болезни методом ФДТ с применением препарата Аласенс дает хороший терапевтический и косметический результаты (рис. 5). При проведении и после сеанса ФДТ иногда наблюдались незначительные побочные эффекты: легкое покалывание и жжение во время облучения, небольшой отек и/или эритема в течение 3–5 дней после ФДТ, незначительная пигментация кожи на месте облучения, проявляющаяся примерно с 10-го дня после ФДТ и сохраняющаяся в течение месяца после ФДТ. Подобные побочные эффекты ФДТ ранее наблюдались и другими авторами. В связи с тем, что эти проявления были минимальными, они не являлись причиной для прекращения процедуры ФДТ [11; 13].



Рис. 5. Угревые высыпания на коже лица до (А) и после проведения 5 сеансов ФДТ (Б)

Спектральный мониторинг процесса ФДТ показал, что пораженные участки кожи способны накапливать АЛК-индуцированный ПП IX в количествах, достаточных для проведения ФДТ, концентрация ПП IX существенно снижалась в процессе облучения, что служило критерием прекращения облучения (рис. 6).

У 3 пациентов, наблюдавшихся в течение года после лечения, рецидива заболевания не было выявлено, хотя наблюдались отдельные единичные воспалительные очаги, которые разрешались самостоятельно в течение нескольких дней, не оставляя следов. У 2 пациентов отмечалось проявление признаков заболевания через 6 мес. после ФДТ, что, очевидно, связано с обратимым характером повреждения сальных желез, происходящим при ФДТ, однако было отмечено, что рецидив заболевания протекал в более мягкой форме, что требовало внесения соответствующих изменений в повторные курсы ФДТ. Это дает основание предполагать, что периодическое проведение ФДТ может привести к более стабильному и длительному клиническому результату.

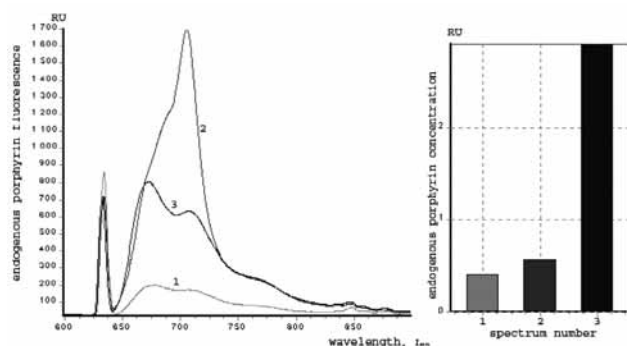


Рис. 6. Изменение спектров флуоресценции в процессе ФДТ:

1 — нормальная кожа; 2 — спектр флуоресценции очага с акне через 1,5–2 ч после аппликации с препаратом Аласенс; 3 — спектр флуоресценции очага с акне после ФДТ

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленное исследование показало, что спектрально-флуоресцентный и видео-флуоресцентный методы могут применяться для диагностики акне vulgaris, контроля фотодинамической терапии и ее результатов, позволяют оптимизировать время и дозу облучения, точно определить площадь кожи, на которой необходимо проводить ФДТ. Предварительные результаты показывают, что фотодинамическая терапия с препаратом Аласенс является перспективным методом лечения угревой болезни, хорошо переносимой процедурой с хорошим косметическим эффектом.

Авторы выражают благодарность Правительству Москвы за финансовую поддержку работы в рамках городской научно-технической программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bissonnette R., Zeng H., McLean D. I. et al. Oral aminolevulinic acid induces protoporphyrin IX fluorescence in psoriatic plaques and peripheral blood cells // *Photochem. Photobiol.* — 2001. — Vol. 74(2). — P. 339–345.
2. Bissonnette R., Lui H. Current status of photodynamic therapy in dermatology // *Dermatol. Clin.* — 1997. — Vol. 15(3). — P. 507–519.
3. Chan J. J., Rohr J. B. Acne vulgaris: yesterday, today, tomorrow // *Australasian journal of dermatology.* — 2000. — Vol. 41 (Suppl.). — P. 69–72.
4. Cunliffe W., Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 142. — P. 853–856.
5. Dierickx C. C., Goldenhersh M., Dwyer P. et al. Photodynamic therapy for nevus sebaceous with topical delta-aminolevulinic acid // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135(6). — P. 637–640.
6. Fergin P. Photodynamic therapy for psoriasis? // *Australas. J. Dermatol.* — 1996. — Vol. 37(2). — P. 87–88.
7. Fritsch C., Lehmann P., Stahl W. et al. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical application of delta-aminolaevulinic acid // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79(9–10). — P. 1603–1608.
8. Fritsch C., Stege H., Saalman G. et al. Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 1997. — Vol. 13(5–6). — P. 181–185.
9. Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T. Photodynamyc therapy in dermatology // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134(2). — P. 207–214.
10. Hillemanns P., Untch M., Prive F. et al. Photodynamyc therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid // *Obstet. Gynec.* — 1999. — Vol. 93(1). — P. 71–74.
11. Houghcharu W., Taylor C. R., Chang Y. et al. Topical ALA-Photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — Vol. 115. — P. 183–192.
12. Itoh Y., Ninomiya Y., Henta T. et al. Topical delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses // *J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 27(8). — P. 513–518.
13. Itoh Y., Ninomiya Y., Tajima S., Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical д-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients // *Br. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 575–579.
14. Kalka K., Merk H., Mukhtar H. Photodynamyc therapy in dermatology // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — Vol. 42(3). — P. 389–413, quiz 414–416.
15. Kirby B., Whitehurst C., Moore J. V., Yates V. M. Treatment of lichen planus of the penis with photodynamic therapy [letter] // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 141(4). — P. 765–766.
16. Loschenov V. B., Luckjanetz E. A., Stratonnikov A. A. Noninvasive evaluation of absolute fluorochrom concentration in various tissues *in vivo* by means of standard samples with modeled optical properties // *SPIE.* — 1995. — Vol. 2326. — P. 415–419.
17. Oprica C., Emtestam L., Nord C. E. Overview of treatments for acne // *Dermatology nursing.* — 2002. — Vol. 14(4). — P. 242–246.
18. Papageorgiou P., Katsambas A., Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in treatment of acne vulgaris // *British journal of Dermatology.* — 2000. — Vol. 142. — P. 973–978.
19. Stender I. M., Na R., Fogh H. et al. Photodynamyc therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomized double-blind trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 18 (355:9208). — P. 963–966.
20. Tuchin V. V., Genina E. A., Bashkatov A. N. et al. A pilot study of ICG laser therapy of acne vulgaris; Photodynamic and photothermolysis treatment // *Lasers in Surgery and Medicine.* — 2003. — Vol. 33(5). — P. 296–310.
21. Webster G. F. Acne vulgaris. Clinical review // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325. — P. 475–478.