

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА **CHLODERM®**

За последние десятилетия появилось множество новых методов диагностики и лечения заболеваний. Принцип некоторых из этих методов известен веками, а достижения современной науки позволили воплотить их в повседневную врачебную практику. Одним из них является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Гелиотерапия, или лечение солнечным светом, применялась ещё в Древнем Египте, Греции и Индии. Использование экзогенных сенсibilizаторов для усиления эффекта фототерапии было описано ещё в 1400 году до нашей эры. В этом древнем источнике упоминается использование солнечного света в сочетании с обладающими фотосенсибилизирующим свойством растениями, содержащими псоралены, для лечения ряда кожных заболеваний, таких как витилиго и псориаз.

В основу ФДТ легли исследования немецкого студента – медика Oscar Raab. Ещё в 1899 году он сделал на Собрании немецких естествоиспытателей и врачей, а позже опубликовал результаты своих экспериментов в области токсикологии. Во время проведения экспериментов по токсическому воздействию различных субстанций, в том числе хинина, на инфузорию – туфельку (*Paramecium caudatum*) молодой учёный и его руководитель, директор фармакологического института Н. von Tarreiner, обратили внимание на погодные условия во время исследований, особенно на существенно отличающуюся освещённость. Было установлено, что такие вещества, как акридин, фенилакридин, эозин и хинин в нетоксичных концентрациях (в темноте) под влиянием дневного света оказывают на микроорганизмы исключительно сильное повреждающее действие. Интересным оказалось, что общим свойством для этих веществ является флуоресценция. И хотя физические основы этого феномена были тогда ещё мало изучены, работу провели именно в этом направлении. Во время экспериментов со светопреломляющей линзой О. Raab и Н. von Tarreiner выяснили, что флуоресценцию сильнее всего вызывали те же спектральные волны, которые оказывают наиболее агрессивное воздействие на *P. caudatum*. Результаты экспериментов навели учёных на мысль о возможном терапевтическом применении флуоресцентных субстанций в комбинации с облучением светом. Вскоре такие попытки были предприняты с дерматологом Jesionek. Исследования проводили на больных карциномой кожи, туберкулёзом и сифилисом. Высыпания подвергали фотосенсибилизации посредством смазывания или внутривенных инъекций водным раствором эозина, после чего облучали лучами солнца или дуговой лампой. Эти процедуры вели к

значительному улучшению состояния кожи в очагах поражения. Метод оказался достаточно успешным и за ним было закреплено название «фотодинамический». В последующих работах было выявлено, что эффективность фотодинамических процессов зависит не только от концентрации фотосенсибилизатора и апплицированной световой энергии, но и от наличия кислорода.

В 1903 году фарерско-датский учёный и физиотерапевт Niels Ryberg Finsen, также считающийся одним из основателей ФДТ, был удостоен Нобелевской премии в области медицины за исследования по применению света в лечении туберкулёзной волчанки.

В начале 1960-х годов Lipson и Schwartz из клиники Мейо открыли новую эру ФДТ. Ими была сделана инъекция гематопорфирина пациенту, которому осуществлялось хирургическое вмешательство, в результате чего был зафиксирован флуоресцентный эффект, демонстрирующий локализацию фотосенсибилизатора в опухоли.

Начало широкому использованию данного метода в дерматологии было положено благодаря содержащей плодотворные идеи работе Kennedy и соавторам (1990), а также разработке методик ФДТ с местным применением аминолевулиновой кислоты.

Для преодоления системных побочных эффектов ФДТ фотосенсибилизирующие средства стали применять местно. В 1999 году в США был одобрен первый препарат для местной ФДТ на основе 5-аминолевулиновой кислоты, а в 2006 препарат на основе метилового эфира аминолевулиновой кислоты.

В настоящее время метод ФДТ перестал быть экспериментальным, он показал себя эффективным не только в лечении кожных заболеваний, но и в косметологии для решения различных эстетических проблем и омоложения кожи.

ФДТ - это избирательное уничтожение патологических тканей с помощью химической реакции, активируемой световой энергией. Для этой реакции необходимо присутствие в клетке-мишени фоточувствительного вещества – фотосенсибилизатора и наличие источника света с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения данного вещества. В результате терапии происходит образование синглетного кислорода и других свободных радикалов. Поскольку фотосенсибилизатор накапливается преимущественно в патологических изменённых тканях и их сосудах, цитотоксический эффект генерируемых им свободных радикалов носит селективный характер. Это определяет большое число показаний для применения ФДТ в медицинской практике.

Фотосенсибилизаторами являются сложные соединения, имеющие стабильную электронную конфигурацию, основное состояние которой является синглетным. Однако при воздействии света поглощённые данным веществом фотоны выводят его на более высокий энергетический уровень. Несмотря на внушительный список различных типов фотосенсибилизаторов, лишь немногие из перечисленных веществ применяются для лечения кожных заболеваний.

Эффективность фотосенсибилизатора зависит от множества факторов. Идеальный фотосенсибилизатор :

- 1) характеризуется очень низкой темновой активностью (отсутствие токсичности в инертном состоянии);
- 2) быстрее захватывается патологически изменённой тканью (тканью – мишенью), чем нормальной тканью;
- 3) быстро выводится из нормальной ткани;
- 4) активируется при длине волн, проникающей в ткань – мишень;
- 5) способен производить большое количество цитотоксического продукта.

Для проведения ФДТ требуется источник света, испускающий световые волны в диапазоне спектра поглощения данного фотосенсибилизатора. При попадании света на кожу происходит три основных события:

- 1) свет отражается поверхностью кожи;
- 2) свет рассеивается кожей после того, как он проник в неё;
- 3) свет поглощается внутрикожными структурами.

Отражённый и рассеянный свет не имеет клинического значения. К клиническому эффекту может привести лишь поглощённый свет, который преобразуется в различные типы энергии, такие как тепловые или акустические волны, либо – как в случае ФДТ – активирует различные атомы.

Поглощение света и его воздействие на ткань зависит от длины световой волны, энергии или интенсивности света, наличия в ткани хромофоров. Для достижения желаемого терапевтического эффекта необходимо, чтобы свет достиг ткани – мишени, был поглощён ею и имел для этого достаточную энергию.

В основном для ФДТ кожных заболеваний используется свет видимого либо ближнего инфракрасного участка спектра. Причиной этого является то, что все имеющиеся в наличии фотосенсибилизаторы поглощают свет именно в этом диапазоне спектра.

Цитотоксическое действие ФДТ заканчивается некрозом или апоптозом клеток. Если происходит окислительная деструкция митохондрий, наблюдается апоптоз, а когда разрушаются мембраны клеток,

преобладает некроз. Смерть клетки в виде апоптоза представляет собой уникальную форму последствий клеточных повреждений, впервые описанную в начале 1970-х годов. Это генетически запрограммированная последовательность процессов, ведущих к гибели клетки. Апоптоз отличается слабой выраженностью ответного воспаления.

После фотоиндуцированного повреждения реакция организма проявляется либо в удалении макрофагами продуктов апоптоза, либо в аутоиммунной воспалительной реакции для удаления повреждённой ткани и последующим естественном восстановлении окружающих тканевых структур. Выраженность такого ответа зависит от типа и степени повреждения ткани и является результатом действия механизмов фотодинамических реакций.

В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд фотосенсибилизаторов, различающихся физико-химическими, фармацевтическими и фармакологическими характеристиками. Основными официально разрешёнными к клиническому применению в различных странах мира фотосенсибилизаторами являются препараты на основе производных гематопорфирина, аминолевулиновой кислоты, хлорина (M-tetrahydroxophenyl chlorine (mTHPC), Mono-L-aspartyl chlorine е6 (NPe6)) и фталоцианина.

**Препарат** для проведения фотодинамической терапии **CHLODERM®** соответствует самым высоким современным стандартам и представлен двумя видами геля:

- **зелёный гель** – фотосенсибилизатор для использования с LED-оборудованием (активируется фотонами света в диапазоне **от 405 до 630 нм**);
- **голубой гель** - фотосенсибилизатор для использования с IPL – оборудованием (активируется фотонами света в диапазоне **от 405 до 700 нм**)

Основной действующий компонент геля - **трисмеглумиминовая соль хлорина Е6** производится путем извлечения хлорофилла А из морской микроводоросли – спирулины платенсис и его последующей химической трансформации по оригинальной технологии. Это вещество по молекулярному строению похоже на белок плазмы крови человека. Нетоксично, облачено в транспортную молекулу, в результате чего препарат способен проникать в ткани на глубину 5-6 мм (при экспозиции 2 часа).

Глубина воздействия ФДТ в тканях 2 – 3 мм при экспозиции 20 – 30 минут.

## **Показания к применению ФДТ с CHLODERM® в дерматологии и косметологии:**

- Псориаз
- Изменения структуры коллагена и соединительной ткани
- Кератозы кожи
- Структурные изменения эпидермиса и дермы
- Хроно - и фотостарение
- Расширенные поры
- Пигментные пятна
- Красный плоский лишай
- Купероз
- Проявления ПВИ (подошвенные бородавки, остроконечные кондиломы)
- Гиперплазия сальных желез
- Папилломавирусная инфекция
- Гидраденит
- Актинический кератоз
- Рубцовые изменения
- Кератоакантома
- Акне и постакне
- Подготовка к инвазивным процедурам – лазерной шлифовке, пластической операции и т. п. Скорейшее ранозаживление после инвазивных процедур (различных видов пиллингов, пластических операций и т.п.)

Были проведены клинико-лабораторные исследования для объективной оценки эффективности применения метода ФДТ с использованием косметического геля – фотосенсибилизатора **CHLODERM®** с целью коррекции признаков хроностарения кожи лица и кистей.

За период наблюдения выраженных нежелательных побочных явлений, в том числе аллергических реакций, не возникло. После фотовоздействия у небольшой части пациентов возникала неяркая гиперемия и отёчность обработанных участков кожи, которые исчезали в ближайшие 2-3 часа после процедуры без дополнительного медикаментозного лечения. Во время непосредственного светового воздействия некоторые пациенты отмечали покалывание и зуд, стихающие ближе к завершению процедуры.

Для оценки клинической эффективности метода использовались высокочувствительные к изменениям функционального состояния кожи измерительные приборы. Проводились объективные

исследования с определением показателей влагометрии, эластометрии, профилометрии, оптической когерентной томографии.

Полученный эстетический эффект после проведенных процедур (разглаживание мелких морщин, повышение эластичности и гидратации) был подтвержден объективными методами исследований и представлен в таблице:

#### **Изменения показателей в % по сравнению с исходным уровнем.**

<b>Показатели:</b>	<b>Изменения по сравнению с исходным уровнем:</b>	
	<b>лицо</b>	<b>кисти</b>
влагометрии	возрастание на 50 %	возрастание на 66 %
эластометрии	возрастание на 20 %	возрастание на 17,5 %
профилометрии	снижение на 17 %	снижение на 25 %

#### **Лечебный патоморфоз после ФДТ:**

- Увеличение содержания проколлагена I и III в верхних слоях дермы
- Уменьшение воспалительной инфильтрации
- Увеличение уровня TGF- $\beta$  (Transforming growth factor) - белка, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток
- Увеличение числа фибробластов и рецепторов II типа к TGF
- Снижение содержания металлопротеиназ, расщепляющих коллаген и эластин
- Увеличение числа коллагеновых волокон
- Повышение уровня Prolyl-4-hydroxylase  $\alpha$ , указывающего на усиленный синтез коллагена
- Увеличение содержания маркеров синтеза коллагена (procollagen type I- and III-mRNA) со снижением к 60 дню после сеанса, что указывает на необходимость проведения поддерживающих сеансов ФДТ
- Снижение уровня маркера эпидермального канцерогенеза P53, что указывает на прекращение пролиферации опухолевых клеток в фотоповрежденной коже
- Увеличение фактора пролиферации Ki-67
- 70-кратное увеличение цитокератина 16 - фактора раздражения кожи

Также производилась спектрально – флуоресцентная диагностика для мониторинга уровня содержания фотосенсибилизатора при проведении ФДТ и определения оптимального времени максимального накопления препарата. Полученные данные послужили основанием для расчёта времени экспозиции геля – фотосенсибилизатора **CHLODERM®** и представлен в таблице:

### Определение оптимального времени накопления препарата.

<b>Время накопления</b>	<b>Количество накопления препарата (в относительных единицах)</b>
Начало испытаний, чистая кожа без препарата	0,4-0,5
5 минут накопления препарата	2,13
10 минут накопления препарата	2,9
15 минут накопления препарата	2,4
<b>20 минут накопления препарата</b>	<b>3,38</b>
25 минут накопления препарата	3,37
30 минут накопления препарата	3,38

В следующей таблице показаны **сравнительные характеристики препарата CHLODERM®** с одним из фотосенсибилизаторов представленных на мировом и отечественном рынке:

<b>Параметры сравнения</b>	<b>Хлодерм ( по результатам исследований )</b>	<b>Один из фотосенсибилизаторов, представленных на рынке («ФДТ» под редакцией М.П. Голдмана//Москва Рид Элсивер// 2010 год)</b>
Глубина проникновения	До 5-6 мм	До 3 мм
Время накопления в очаге	15 -20 минут	От 60 минут до 3-х часов
Время выведения	Во время процедуры	От 24-х до 48 часов
Минимальное время экспозиции при местном нанесении	20 – 40 минут	От 60 минут до 24-х часов
Подготовка перед	Демакияж, очищение	- Дермобразия

процедурой		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Применение местных анестетиков</li> </ul>
Побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лёгкое покалывание во время процедуры</li> <li>- Возможна гиперемия до 2-х часов</li> <li>- В очень редких случаях возможна гиперпигментация</li> <li>- Возможно жжение в редких случаях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Болевые ощущения во время процедуры и их сохранение на период до 2 -3 часов после процедур</li> <li>- Эритема длительностью до 5 дней</li> <li>- Дискомфорт</li> <li>- Жжение, покалывание до 5 дней</li> <li>- Отёк сразу и после процедуры до 2-3 суток</li> <li>- После процедуры возможно возникновение реактивных угрей</li> <li>- Увеличение сальности кожи до 2 - 3-х дней</li> <li>- Возможно появление гиперпигментации</li> <li>- Сухость кожи</li> <li>- Отслойка эпидермиса</li> <li>- В некоторых случаях появление простого герпеса</li> <li>- Депигментация</li> <li>- Возможно образование корок при лазерном облучении</li> <li>- Возможно образование пузырей</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Возможна гиперплазия</li> <li>- Возможны эрозия и язвы</li> <li>- Возможен химический ожог</li> </ul>
Может использоваться как монотерапия	ДА	ДА
Минимальный интервал между процедурами	1 день	1 неделя
Рекомендации после оказания процедур	- Нанесение увлажняющего и успокаивающего крема	- Избегание солнечного света сроком до 48 часов - применение солнцезащитных кремов
Оценка эффективности после оказания процедур	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Когда можно вернуться к привычному образу жизни	Немедленно	Спустя 48 часов

Для наиболее комфортного, качественного и эффективного проведения ФДТ корпорация «**Академия Научной Красоты**» предлагает высокотехнологичное оборудование от ведущих мировых производителей.

Для ФДТ с использованием зелёного геля – фотосенсибилизатора **CHLODERM®** и LED – технологий:

- аппарат **Phtocare** (Sorisa, Испания);
- косметологический комбайн **Skinlight** (Sorisa, Испания).

Для ФДТ с использованием голубого геля – фотосенсибилизатора **CHLODERM®** и IPL – технологий:

- платформа **FORMA SYSTEM** (FormaТК, Израиль);
- аппарат **FORMA LIGHT** (FormaТК, Израиль);
- платформа **MAGMA SYSTEM** (FormaТК, Израиль).

Накопленный специалистами опыт применения инновационной технологии ХЛОДЕРМ® дал невероятную возможность по новому взглянуть на использование технологий ФДТ в современной дерматокосметологии, а также закрывает весь спектр процедур по лифтингу и лечению проблем кожи, позволяет выполнять высокоэффективные комбинированные программы с использованием различных видов процедур.

### **Преимущества ФДТ с CHLODERM® :**

- минимальное число противопоказаний
- отсутствие системных осложнений
- неинвазивность
- избирательность воздействия
- не повреждает здоровые ткани
- отсутствие побочных эффектов
- отсутствие болевых ощущений во время процедуры
- нормализация обменных процессов и механизмов деления клеток кожи
- диагностика и лечение новообразований кожи
- активация роста молодых, здоровых клеточных структур, синтеза коллагена и эластина
- позволяет проводить флуоресцентную диагностику в дерматологии, онкологии и эстетической медицине
- идеальная альтернатива для пациентов, которым противопоказаны инвазивные и лазерные методы лечения, в частности, прошедшим лечение онкологических заболеваний
- высокая экономическая эффективность
- получение нового конкурентного преимущества
- простота выполнения
- возможность многократного повторения (при необходимости)
- отсутствие длительного периода реабилитации
- возможность амбулаторного применения
- использование имеющегося IPL /VPL оборудования

Непрерывное стремление современного человека к эстетическому самосовершенствованию и улучшению качества жизни вынуждает косметологическую практику всё время развиваться. Арсенал возможностей современного врача в борьбе с проявлениями признаков хроностарения поистине

огромен. Безусловно, одним из высокотехнологичных и перспективных методов, максимально отвечающих критериям эффективности и безопасности, является фотодинамический. Метод фотодинамической терапии показал высокую эффективность в лечении различных дерматологических нозологий (акне, постакне, гиперпигментация, псориаз и др.), а также в коррекции возрастных изменений кожи. В связи с этим рекомендуется для широкого практического применения врачами - дерматовенерологами и косметологами как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами.