

Обзор

## **Фотодинамическое омоложение кожи**

Elisabeth A. Kohl \* and Sigrid Karrer

\*Отделение дерматологии, университетский госпиталь Регенбурга, Германия.

e-mail: [Elisabeth.Kohl@klinik.uni-regensburg.de](mailto:Elisabeth.Kohl@klinik.uni-regensburg.de)

Абстракт

В клинических исследованиях получены подтвержденные данные о хороших эстетических эффектах фотодинамической терапии (ФДТ) против фотостарения кожи. Было показано уменьшение солнечного лентиго (мелких пигментированных точек), шероховатости кожи, желтоватого цвета лица, мелких морщинок. Уменьшение гистологических признаков фотостарения, таких как снижение эластического материала и экспрессии p53 сопровождалось стимуляцией неокollaгенеза. ФДТ представляет собой перспективную технологию для омоложения кожи, поскольку она позволяет эффективно улучшать кожу с признаками фотостарения, дает возможность проведения повторных терапевтических курсов, обладает лишь ограниченным и легко прогнозируемым набором побочных явлений, а также позволяет одновременно лечить рак кожи, отличный от меланомы.

### **1. Введение**

С тех пор, как в 1999г. ФДТ с использованием аминоревулиновой кислоты (ALA) было одобрено FDA (управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) для лечения актинического кератоза (АК), стало ясно, что ФДТ обладает эффектами омоложения кожи, которые выходили за рамки лечения не-меланомного рака кожи [1]. В основе ФДТ лежит воздействие на ткань фотосенсибилизаторов, например, ALA, физиологического предшественника порфиринов, при их последующем облучении длиной волны видимого спектра. В течение этой реакции, опосредованной кислородом, генерируются активные формы кислорода (ROS, reactive oxygen species), которые обладают иммуно-регуляторным или цитотоксическим воздействием на клетки организма. Были опубликованы результаты нескольких клинических исследований, а также гистологических и молекулярных исследований, демонстрирующих эффекты ФДТ на кожу в состоянии фотостарения [2 – 4]. В данном обзоре рассматриваются результаты

исследований по омоложению кожи с помощью фотодинамической технологии и дается их оценка с акцентом на механизм действия и изменения на гистологическом и молекулярном уровне после воздействия ФДТ.

## **2. ФДТ с использованием технологии интенсивного импульсного света**

Источники интенсивного импульсного света IPL часто используются для фотодинамического омоложения кожи [5 – 12]. Большинство исследований по фотодинамическому омоложению кожи было проведено с использованием приборов IPL (таблица 1). Одно из первых исследований было опубликовано Dover с соавторами в 2005г. [7]. В этом рандомизированном исследовании, проводимом на разделенном на две части лице, участвовало двадцать пациентов, получавших 5 курсов лечения с 3-х недельными перерывами.

Раствор ALA (Levulan® Kerastick®, DUSA Pharmaceuticals, Inc., Wilmington, MA, США) наносили на одну половину лица за 30-60 мин до первых трех процедур с IPL, а последние две процедуры состояли только из воздействия IPL. Параметры фотопоражения оценивали по 5-бальной шкале. В группе ALA-IPL были зафиксированы наилучшие общие результаты для фотостарения; в 80% сторон лица с ФДТ против 45% сторон лица только с IPL; было показано улучшение оценки, по крайней мере, одного параметра ( $p = 0.008$ ).

Лучшие результаты получены для мелких морщинок (60% против 25%;  $p = 0.008$ ) и пятнистой пигментации (85 % против 20%;  $p < 0.001$ ). Предварительная обработка ALA не повысила эффективность воздействия в отношении желтоватого цвета лица и шершавости кожи. Заключительная косметическая оценка слепым методом показала значительно более высокую эффективность лечения на сторонах лица с применением ФДТ, чем при воздействии одного IPL. Примерно 95% сторон лица, подвергшихся ФДТ, были оценены как «хорошо» или «отлично», в то время как лишь 60% сторон лица с обработкой только IPL были оценены как «хорошо», и ни одной оценки «отлично». Удовлетворенность пациента также была оценена значительно выше в отношении ФДТ, чем в отношении сторон лица с обработкой одним IPL. Наличие побочных явлений было выше на сторонах ALA-IPL, а пациенты испытывали более сильную эритему (50 % против 15 % ;  $p = 0.04$ ), шелушение и сухость (50% против 15%;  $p = 0.04$ ), отечность (50 % против 10 % ;  $p = 0.01$ ). Похожие результаты были получены в недавно опубликованном Xi с соавторами исследовании на 24 китайцах с III и IV типом кожи по Фицпатрику [12]. 5% мазь ALA наносили на одну половину лица и оставляли на 1 час. Наиболее поврежденные зоны обрабатывали дополнительно 10% мазью ALA. Параметры фотоповреждения оценивали также по 5-бальной шкале, как указано Dover и др. [7]. В этом проспективном

исследовании на разделенных частях лица результаты, оцениваемые по общей шкале для фотостарения, были лучше на сторонах, подвергшихся воздействию ФДТ, чем на сторонах, обработанных только IPL. Приблизительно 50% сторон, получавших ФДТ, получили окончательную оценку 0 или 1 балл, в то время, как только 13% сторон, обработанных одним IPL получили оценку 0 или 1 ( $p = 0.005$ ). Результаты на сторонах лица с воздействием ФДТ были значительно лучше по мелким морщинкам (71 % против 33 % ;  $p = 0.009$ ) и глубоким морщинам (50 % против 13 % ,  $p = 0.005$ ) [12] .

Эффективность и безопасность ФДТ были подтверждены в другом исследовании на загорелой коже с фотостарением у японских пациентов [10].

**Рис 1** Фотопоражение кожи и множественные АК на тыльной стороне кисти руки 70-летнего мужчины.

**Таблица 1.** Исследования по фотодинамическому омоложению кожи с использованием источника импульсного света (IPL).

Авторы	Источник света	Фотосенсибилизатор и время воздействия	Дизайн исследования	Кол-во пациентов/тип кожи	Кол-во процедур/перерыв между процедурами	Период наблюдения	Результаты	Побочные явления
Avram and Goldman [5]	IPL 560 нм 28 – 32 Дж/см <sup>2</sup>	20 % ALA 1 ч.	Ретроспективное	17	1	3 мес	<ul style="list-style-type: none"> <li>• улучшение в отношении телеангиоэктазии (55 % ),</li> <li>• неравномерности пигментации (48 % ),</li> <li>• шероховатости кожи (25 % )</li> <li>• без изменений в отношении мелких морщинок</li> </ul>	• Эритема, отек, шелушение
Alster et al. [6]	IPL 560 нм 27 – 30 Дж/см <sup>2</sup> Двойной импульс с 2,4 и 4 мс	ALA 1 ч.	Разделенное лицо	10	1	6 мес	• больше улучшений на сторонах с ФДТ по общей шкале оценки фотостарения	• эритема, отек, шелушение (более интенсивно на стороне комбинированного лечения)
Dover et al. [7]	IPL (IPL Quantum SR; Lumeni	20 % ALA 30 – 60 мин	Перспективное, Рандомизированное,	20	3 процедуры на разделенном	1 мес	• улучшение по общей шкале оценки фотостарения в 80 % сторонах лица с ФДТ против	• эритема, отшелушивание, сухость, образование корок (чаще на сторонах

	s, Inc., Santa Clara, CA, USA) 515 – 1200 нм 23 – 28 Дж/см <sup>2</sup> Двойн ой импуль с 2,4 и 4 мс		контрол лируемое, Разделен ное лицо		лице с послед ующи ми 2-я процед урами – обрабо тка одним IPL с 3- недель ными переры вами		45 % сторон с одним IPL ( $p = 0.008$ ) • улучшение по пятнистой пигментации в 95 % сторон с ФДТ против 60 % сторон с одним IPL ( $p = 0.008$ ) • улучшение по мелким морщинкам в 60 % Сторон с ФДТ против 25 % сторон с одним IPL ( $p = 0.008$ )	лица с ФДТ )
Gold et al. [8]	IPL 550/57 0 нм 34 Дж/см <sup>2</sup>	20 % ALA 30 – 60 мин	Разделен ное лицо	13	3 4- недель ные интерв алы	3 мес	• больше улучшения на сторонах с ФДТ в отношении кожи «гусиной лапки», шероховатости кожи, пятнистой гиперпигментация и телеангиэктазии.	• эритема и отек на обеих сторонах лица в менее чем 10% процедур. • отсутствие времени простоя
Vjerrin g et al. [9]	IPL (Ellipse Flex; Дания) 530 – 750 нм (фильт р фото- омоло жения) (С- PDT) 6 – 7 Дж/см <sup>2</sup> Двойн ой импуль с 2,5 мс 400 – 720 nm (только ФДТ) 3,5 Дж/см <sup>2</sup> 30 мс Три подход а (общая светов ая доза 10,5 Дж/см <sup>2</sup> )	Обраб отка спреем липосо мально й капсул ирован ной формо й 0,5 % ALA В течени е 1 ч.	Рандоми зирован ное Проспек тивное На разделен ном лице	37 I – III тип кож и по Фи цпа три ку	3 3- недель ные переры вы	3 мес	• значимое уменьшение морщин вокруг рта и глаз (9 баллов шкала оценки морщин по Фицпатрику) • уменьшение морщин вокруг глаз на 1,2 балла (С-ФДТ) и 1,1 балл (только ФДТ) • уменьшение морщин вокруг рта на 0,8 баллов (С-ФДТ) и 0,7 баллов (только ФДТ) • отсутствие разницы в эффективности лечения на обеих сторонах лица • уровень удовлетворенности лечением пациента был выше после С-ФДТ по сравнению с только ФДТ	• отсутствие гипер- или гипопигментации • отсутствие шрамов
Kosaka	IPL	5 %	Проспек	16	3	3 мес	• значимое улучшение	Сторона ФДТ:

et al. [10]	(StarLux; Palomarg, Burlington, MA, США) 500 – 670 нм 870 – 1400 нм 24 – 30 Дж/см <sup>2</sup> 20 мс Единичный импульс	ALA 2 ч.	Проспективное разделенное лицо	III и IV тип кожи по Фицпатрику	4-недельные перерывы		по баллам шкалы старения (общая шкала, «гусиные лапки», пятнистая пигментация, мелкие морщинки, шероховатость и землистый цвет) на обеих сторонах лица • отсутствие значимой разницы на сторонах лица с обработкой IPL или IPL-ФДТ • субъективная оценка: 75 % пациентов отметили большее улучшение на стороне с ФДТ	• пост-воспалительная гиперпигментация у одного пациента на последнем посещении • боль, эритема, припухлость
Clementoni et al. [11]	LED красный свет 630 нм 75 Дж/см <sup>2</sup> IPL (Lumenis, Inc., Santa Clara, CA, США) 560 нм ограничивающий фильтр 19 – 22 Дж/см <sup>2</sup> Двойной импульс	20 % ALA 1 ч.	Целое лицо, Проспективное, для оценки лечения микроиглой перед инкубацией с ALA И облучением красным светом и IPL	II и III тип кожи по Фицпатрику	1	6 мес	• значимое улучшение по общей шкале, мелким морщинкам, пятнистой пигментации, землистому цвету, шероховатости и телеангиэктазия • отсутствие улучшения по глубоким морщинам • значимое улучшение результатов за 6 мес. по сравнению с 3 мес. после лечения по общей шкале, мелким морщинкам, землистому цвету, шероховатости • субъективная оценка: 90 % пациентов оценили клиническое улучшение как > 50 %	• образование немногих мелких гиперпигментированных корочек, начиная с 1 суток после лечения - до 7 • припухлость в 71 % • эритема (оценка по 5-балльной шкале; 0 = отсутствие эритемы, 5 = тяжелая эритема): 3,1 к 3 суткам; 0,7 к 7 суткам
Xi et al. [12]	IPL (Lumenis, Inc., Santa Clara, CA, США), использовался ограничивающий фильтр в зависимости от	5 % ALA и дополнительно 10 % ALA в зонах тяжелого поражения 1 час	Проспективное контролируемое двойное слепое, разделенное лицо	III и IV тип кожи по Фицпатрику	3-4-недельные перерывы	2 мес	• Значимое улучшение результатов по общей шкале, мелким морщинкам и глубоким морщинам на стороне ФДТ на последнем посещении • отсутствие значимых различий между обеими сторонами в отношении пятнистой пигментации кожи и шероховатости • субъективная оценка: отсутствие значительных различий между обеими сторонами лица	Сторона ФДТ: • эритема в 15 % случаях при лечении • отек в 9 % случаев • пост-воспалительная гиперпигментация в 22 % случаях  Обработка одним IPL: • эритема в 7 % случаях • отек в 5 % случаях

	основн ой пробле мы (560 нм у пациен тов с телеан гиэктаз ией; в осталь ных случая х, 590 нм) 14 – 20 Дж/см <sup>2</sup> 3,5 – 4 мс Двойн ой или тройно й импуль с						• переносимость ФДТ сходна с обработкой одним IPL	• пост- воспалительная гиперпигментация в 15 % случаях
--	---	--	--	--	--	--	---	---

Bjerring с соавторами [9] сравнили два различных подхода к использованию IPL с применением разных длин волн и подачи импульсов при ФДТ в исследовании на 37 пациентах на разделенном лице. В этом исследовании липосомально инкапсулированный 0,5% ALA наносили на лицо на 60 – 90 мин. На одну сторону лица был наложен фильтр фотоомоложения (530 – 750 нм), покрывающий две Q-полосы протопорфирина IX (PrIX) (двойной импульс 2,5 мс, 10 мс задержка, плотность энергии 6 – 7 Дж/см<sup>2</sup>). Другая часть лица была подвергнута облучению с помощью IPL, с использованием длины волны от 400 до 720 нм, покрывающей диапазоны Soret и Q; облучение проводилось с очень низкой плотностью энергии (3,5 Дж/см<sup>2</sup>, три раза) и длинным импульсом (30 мс).

Christiansen и др. [13] в предыдущем исследовании продемонстрировали, что уровень флуоресценции кожи, индуцированной липосомально-инкапсулированным 0,5% ALA, нанесенным на 2 часа, эквивалентен уровню флуоресценции кожи, индуцированной 20 % ALA в форме мази, находившейся на поверхности кожи 30 минут. По сравнению с 20% мазью ALA, липосомально-инкапсулированный 0,5% ALA быстро отмывается, что обеспечивает низкий риск фототоксичности после его воздействия [13]. Через 3 месяца после курса из трех процедур была проведена клиническая оценка косметических результатов. Воздействие обоих методов применения IPL привело к статистически значимому уменьшению морщин вокруг глаз и вокруг рта, при этом не было разницы по уменьшению морщин между двумя сторонами лица. Однако, улучшение в отношении

пятнистой пигментации, красноты лица, телеангиэктазии, а также уровня удовлетворенности пациентов, было значительно лучше после применения IPL с фильтром фотоомоложения (530 – 750 нм). Зарегистрированные побочные явления – эритема и отек сохранялись до 1 суток. Авторы делают заключение, что ФДТ с ограничивающим фильтром 400 – 720 нм и очень низкой плотностью энергии является адекватным методом, в особенности, для более темного типа кожи и кожи с солнечным загаром благодаря низкому риску побочных эффектов.

Clementoni и др. [11] представили новый подход для повышения проницаемости гидрофильного раствора ALA (Levulan® Kerastick® DUSA Pharmaceuticals, Inc., Wilmington, MA, США). Фотосенсибилизатор наносили на 1 час после предшествующей процедуры множественных проходов роллером с микроиглой. Длина микроиглы была достаточной для проникновения в верхний слой дермы так, чтобы не вызывать кровотечения в местах уколов.

Процедуру с IPL проводили с использованием ограничивающего фильтра 560 нм (длительность двойных импульсов 3,0 – 5,0 мс, задержка 25 – 30 мс, плотность энергии 19 – 22 Дж/см<sup>2</sup>). После воздействия IPL проводили облучение красным светом [630 нм, свето-диодная эмиссия (LED) 75 Дж/см<sup>2</sup>] с целью обеспечения достаточной световой дозы для доступных приборов IPL и варьирующего перекрытия со спектром поглощения PpIX, т.к. точные параметры для достижения фотодинамического эффекта еще не известны. На самом деле, несмотря на сходные спецификации ограничивающих фильтров, для каждой системы IPL необходимо проведение исследований как *in vitro*, так и *in vivo* для того, чтобы установить подходящие параметры лечения.

**Рисунок 2.** Та же самая тыльная сторона кисти через 12 недель после второй процедуры ФДТ с использованием

IPL (600 нм, 20 мс, 16 Дж/см<sup>2</sup>, используя двойной импульс, два прохода). Перед инкубацией с MAL, была проведена предшествующая обработка фракционным CO<sub>2</sub> лазером (EXELO 2, Quantel Derma, Erlangen, Германия) с целью повышения проницаемости препарата. На фото можно видеть очищение АК и заметное улучшение в отношении грубости кожи, морщин, текстуры кожи.

### **3. ФДТ с некогерентным красным и синим светом**

Toth с соавторами [14] оценивали краткосрочное воздействие ALA-ФДТ используя синий свет (417 ± 5 нм, 10 Дж/см<sup>2</sup>) для лечения фотоповреждений кожи, включая АК. ФДТ проводили после инкубационного периода 1-3 часа. Было достигнуто

значительное улучшение нескольких параметров оценки фотоповреждения, включая качество кожи, мелких морщинок, желтоватого цвета лица. Значимых улучшений в отношении глубоких морщин и пятнистой пигментации не наблюдалось.

Zane et al. [15] опубликовали результаты клинического исследования, проведенного на 20 пациентах. Целью исследования была оценка эффективности применения метиламинолевулината с ФДТ (MAL-ФДТ) с использованием красного света источника LED ( $37 \text{ Дж/см}^2$ ) для лечения АК и тяжелого фотопоражения кожи. Статистически значимое улучшение было достигнуто в отношении пятнистой пигментации, мелких морщинок, шероховатости и желтоватого цвета кожи. Изменений в отношении глубоких морщин, телеангиэктазии, эритемы лица, гиперплазии сальных желез не наблюдалось. Помимо клинической оценки Zane et al. [15] провели также высокочастотную эхографию для количественной оценки эпидермальных и дермальных изменений при применении ФДТ. Было обнаружено значительное увеличение толщины кожи. При этом было выявлено значительное снижение субэпидермального низко-эхогенного диапазона, который регистрируется в верхнем слое дермы и обычно увеличивается в коже при фотостарении в результате накопления эластичного материала. Авторы относят эти результаты за счет нового образования коллагена.

Подобные результаты были получены и другими авторами, Issa et al. [3] отмечают улучшение в отношении морщин, текстуры и упругости кожи после воздействия

MAL-ФДТ с использованием красного света (источник света LED,  $37 \text{ Дж/см}^2$ ) в небольшом исследовании на 14 пациентках. Через 6 мес. последующего наблюдения после применения ФДТ результаты были лучше по сравнению с первыми 3 месяцами наблюдения. В случаях, когда ФДТ применяют не только ради достижения косметического эффекта, но и для лечения АК, существенным преимуществом может быть использование красного света для фотоомоложения, т.к. безопасное и эффективное лечение АК может быть проведено в рамках процедуры омоложения.

В своем исследовании Ruiz-Rodriguez et al. [16] оценивали эффективность MAL-ФДТ в комбинации с фракционным фототермолизом. Четырем женщинам провели две процедуры с использованием 1,5 мкм лазерной системы с 3-недельным перерывом. После не-аблятивного фракционного облучения, на половину области кожи вокруг рта был нанесен MAL на 3 часа, облучение проводилось с помощью источника LED красным светом в дозе  $37 \text{ Дж/см}^2$ . Косметический эффект в отношении морщин и степень удовлетворенности пациенток были выше в областях, подвергшихся комбинированному воздействию. Лучший результат при комбинированной процедуре достигается благодаря дополнительному эффекту от воздействия ФДТ и не-аблятивному фракционному



лазерному облучению, поскольку синергический эффект можно ожидать лишь при аблятивном фракционном лазерном воздействии перед нанесением фотосенсибилизатора. Предварительное облучение с аблятивным фракционным лазером CO<sub>2</sub> может быть более перспективной методикой для повышения проницаемости препарата и улучшения результата ФДТ. На экспериментальной модели свиньи, фракционная абляция каналов приводила к повышению накопления фотосенсибилизатора и усилению синтеза порфирина, что улучшало действие ФДТ в глубоких слоях кожи.

#### **4. Механизм действия и гистологические изменения после ФДТ**

Многочисленные клинические исследования подтвердили клиническую эффективность ФДТ для улучшения состояния кожи при фотостарении [4]. Также накапливаются данные по влиянию ФДТ на гистологические и молекулярные характеристики кожи при фотостарении. Marmur et al. [17] провели исследование на разделенном лице для ультраструктурного анализа с помощью электронного микроскопа изменений в образовании коллагена после воздействия ALA-ФДТ. Семь пациентов с признаками умеренного фотоповреждения кожи лица прошли две процедуры IPL на целом лице (560 нм, 27 – 30 Дж/см<sup>2</sup> с двойным импульсом). Пункционная биопсия проводилась до начала процедур и спустя 3 месяца после последней процедуры. Результаты биопсии показали увеличение коллагена 1 типа в дерме, что было особенно заметно в группе ALA-IPL.

Park et al. [18] в своем исследовании на 14 пациентах изучали гистологические изменения после воздействия ФДТ на кожу лица при фотостарении. В биопсийных образцах, полученных через 1 месяц после завершения второй процедуры, было показано снижение толщины эпидермиса по сравнению с образцами до начала процедур ( $p < 0.001$ ), уменьшение эластического материала, снижение воспалительного дермального инфильтрата ( $p < 0.02$ ). Было отмечено значительное увеличение коллагена в верхнем слое дермы, т.к. в образцах, полученных после завершения процедур, было зарегистрировано увеличение плотности иммуногистохимического окрашивания на  $10.5 \pm 9.9\%$ . Был значительно повышен уровень трансформирующего фактора роста –  $\beta$  после воздействия ФДТ, который стимулирует синтез коллагена [18]. Сходные результаты были получены в исследовании Issa et al. [3]. Данные биопсийных образцов кожи 14 пациентов, прошедших 2 курса MAL-ФДТ показали снижение количества эластичных волокон ( $p = 0.008$ ), что было отнесено за счет регрессии солнечного эластоза и увеличения коллагеновых волокон ( $p = 0.048$ ) спустя 6 месяцев после ФДТ.

Подобные результаты опубликовал Ortinger et al. [2], который сообщил о значительном увеличении нескольких маркеров неоколлагенеза после ФДТ с использованием импульсного лазера на красителе. Снижение маркеров актинического поражения после ФДТ было также показано в образцах биопсии, взятых у 26 пациентов через 6 недель после однократного курса MAL- ФДТ. Статистически значимым было уменьшение толщины эластического материала ( $p < 0.005$ ), хотя оставалась дисплазия, определяемая в 45% образцах. После воздействия ФДТ, экспрессия маркера пролиферации Ki-67, который повышен при АК, снизилась до уровня сравнимого с контрольным ( $p < 0.0001$ ), что указывает на снижение пролиферативной активности в эпидермисе. Bagazgoitia et al. [19] в своем исследовании обнаружили, что уровень экспрессии p53, раннего маркера эпидермального канцерогенеза, который не экспрессируется в здоровой коже, был значительно снижен после проведения терапии ( $p < 0.002$ ), что указывает на то, что ФДТ может обладать способностью запускать обратный процесс канцерогенеза в случае солнечного поражения кожи. Авторы подчеркивают необходимость повторных процедур, поскольку после однократного воздействия все еще определялись гистологические и молекулярные признаки повреждения [19].

Однако точный механизм действия ФДТ, приводящий к восстановлению дермальных характеристик, до сих пор не известен. Karrer et al. [20] продемонстрировали непрямую стимуляцию продукции матриксных металлопротеиназ MMP-1

и MMP-3 в фибробластах после ФДТ через действие цитокинов, продуцируемых кератиноцитами. В результате сублетального повреждения кератиноцитов возникает фото-оксидативный стресс, который ведет к эпидермальному высвобождению нескольких цитокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-1 и IL-6. Эти цитокины проникают в базальный слой и запускают продукцию MMP в дермальных фибробластах через паракринную петлю [20]. Накопление частично деградировавшего и фрагментированного коллагена, такого, который присутствует в коже фотостарения, подавляет процесс неоколлагенеза [21]. Таким образом, протеолитическое очищение фрагментированного коллагена с помощью MMP играет решающую роль в восстановлении биосинтеза коллагена [22], что наблюдается после воздействия ФДТ.

Таким образом, ФДТ представляет собой новый и эффективный метод для омоложения кожи, что основано на клинических, гистологических, молекулярных данных многочисленных исследований, подтверждающих эффективность ФДТ для омоложения кожи в состоянии фотостарения. Более того, применение ФДТ позволяет проводить повторные процедуры, имеет ограниченные и прогнозируемые побочные явления, и дает возможность одновременного лечения не меланомного рака кожи.

## 5. Заключение

ФДТ является новым перспективным инструментом для лечения фотопоражения кожи, поскольку косметические эффекты, полученные этим методом, значительно лучше, чем при применении не-абляционного омолаживания кожи, а побочные явления, очевидно менее серьезные по сравнению с обычным абляционным омолаживанием кожи. Поэтому применение ФДТ можно считать как среднее между абляционным и не-абляционным омолаживанием кожи, принимая во внимание, как эффективность, так и побочные эффекты. Предварительное облучение фракционным CO<sub>2</sub> лазером рассматривается как новый способ доставки фотосенсибилизатора и может повышать эффективность ФДТ. Необходимы контролируемые клинические исследования для установления оптимальных параметров предварительного облучения фракционным CO<sub>2</sub> лазером и оценки клинических результатов.

Эффективность ФДТ для омоложения кожи в состоянии фотостарения была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Параметры лечения (концентрация фотосенсибилизатора, световая доза, источник света, время инкубации, количество процедур), используемых в клинических исследованиях, значительно варьируют и существенно отличаются от параметров ФДТ используемых в онкологических исследованиях. Большинство клинических исследований по ФДТ для эстетического применения были проведены с источниками IPL, поскольку уровень болезненных ощущений с приборами IPL значительно ниже, чем с не-импульсными источниками света. Кроме того, преимуществом для пациентов может быть и синергический эффект такого воздействия. Большинство контролируемых исследований на разделенном лице продемонстрировали улучшение результатов косметического эффекта по общей шкале оценки и в отношении мелких морщинок на стороне лица с IPL-ФДТ по сравнению с воздействием одним IPL. Для сравнения, исследования на разделенном лице показали смешанные результаты в отношении тактильной шершавости, пятнистой пигментации и степени удовлетворенность пациентов. Побочные явления, такие как эритема и отек чаще отмечались и были более интенсивны на стороне ФДТ, чем на стороне только с IPL. В рассмотренных в данном обзоре клинических исследованиях концентрации фотосенсибилизаторов (0,5-20% ALA), время инкубации (30-120 минут), параметры IPL были различными. Фототоксические эффекты увеличиваются с увеличением времени инкубации, концентрации фотосенсибилизатора и световой дозы; однако, не ясно, приводит ли к лучшим косметическим эффектам более интенсивный режим ФДТ. Курс из трех процедур, как это было в большинстве исследованиях, является более адекватным,

т.к. после однократного применения ФДТ все еще обнаруживаются гистологические и молекулярные признаки актинического поражения. Ввиду того, что пока не существует стандартного протокола для IRL- ФДТ, необходимо установить подходящие параметры (ограничительный фильтр, световая доза, продолжительность импульса) в зависимости от IRL для достижения оптимального фотодинамического эффекта.