
Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (крем «Эгаллохит» («Галадерм»)) при проведении фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи

А.С. ЮСУПОВ

Клиника «Лазер и здоровье», г. Уфа

В настоящее время многочисленными исследованиями доказана высокая эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении базально-клеточного рака кожи [1,4]. Несмотря на то, что кожа устойчива к различным негативным воздействиям, при серьезных её травмах и заболеваниях с поражением глубоких слоев дермы на коже могут образовываться грубые, неэстетичные рубцы. Так как кожа лица является основной областью поражения при базально-клеточном раке [5], то и наряду с высокой противоопухолевой эффективностью ФДТ, хороший косметологический эффект является немаловажным фактором при проведении данного вида лечения.

Патогенетически выделяется несколько этапов формирования рубца. При первичном повреждении кожи клетки начинают активно вырабатывать коллаген, стимулирующий образование новой соединительной ткани, замещающей дефект. Параллельно с образованием соединительной ткани в него начинают встраиваться кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания. При нормальном развитии процесса рубец уменьшается в объеме, становится эластичнее и постепенно приобретает цвет окружающих тканей. Если в этой схеме происходит сбой, вместо нормотрофического рубца образуются атрофические, гипертрофические или грубые келоидные рубцы. Кроме того, одним из неблагоприятных факторов при синтезе коллагеновых волокон является избыточное содержание лизилоксидазы, активно участвующей в формировании рубцовой ткани, что возможно при ускорении ацетилирования ее ингибиторов (глюкозамина, галактозамина) и субстратов внеклеточного матрикса (протеогликаны) [3, 9, 15]. В случае ускорения процессов ацетилирования в организме пациента, которые являются генетически обусловленным фактором, усиливается склонность к рубцеобразованию [6, 8, 13, 14], так как коллагена начинает продуцироваться значительно больше, чем его деградирует. Кроме того, в ряде случаев избыточный

синтез коллагена фибробластами связан с повышением активности аргиназы [10] и воздействием на фибробласты медиаторов тучных клеток [12]. Гипертрофические и келоидные рубцы могут вызывать боль, зуд, жжение, дискомфорт, ощущение натянутости кожного участка и т.п. В дополнение к симптоматике развивается косметическая проблема, которая является основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Клиническое течение патологического рубцеобразования может быть разным – от нескольких недель и месяцев, до нескольких лет [7]. В настоящее время нет единой лечебной тактики по отношению ко всем келоидным рубцам. Основное правило при лечении рубцовых осложнений после ФДТ – это их предупреждение. Поэтому своевременное воздействие на формирование коллагена и его последующее созревание за счет активации транскрипционного обмена, восстановления функции и структуры микроциркуляторного русла пораженной области, изменения активности ряда ферментов, процессов самосборки коллагеновых волокон и повышение функциональной активности клеток [2], безусловно, сказывается на процессах нормализации гиперпластических процессов.

Применение профилактических мероприятий для предотвращения развития патологической рубцовой ткани, на наш взгляд, является оправданным, и позволяет во многих случаях избежать вынужденного применения в последующем сложных косметологических операций для борьбы с грубым рубцеобразованием. С этой целью представлялось перспективным изучение действия эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), известного своим радиопротективным действием. Способность EGCG предохранять здоровые ткани от повреждения ультрафиолетовым и гамма-излучением реализуется через различные механизмы, включающие в себя подавление синтеза провоспалительных цитокинов [16], предотвращение повреждения ДНК [18], и антиоксидантное действие [19]. С этой точки зрения, EGCG

перспективен как средство, позволяющее увеличить дозу световой энергии при ФДТ, обеспечивая более полную деструкцию опухолевой ткани и при этом защиту здоровой кожи. Однако, для целей настоящего исследования, еще более интересной является способность EGCG предотвращать избыточный синтез коллагена I типа, обусловленный воздействием тучных клеток на фибробласты [20]. Данный механизм связан с формированием келоидных рубцов, и потому представляется актуальным изучение действия EGCG на процесс рубцевания после фотодинамической терапии. В доклинических исследованиях показана эффективность эпигаллокатехинов как регуляторов процесса рубцевания [11]. В настоящее время уже проведены клинические исследования I фазы, в которых показана высокая безопасность EGCG при использовании в качестве лекарственного средства [17].

Целью данного исследования было изучение эффективности, безопасности и влияния эпигаллокатехин-3-галлата на процессы рубцеобразования при проведении фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено сравнительное лечение 80 пациентов с впервые выявленным и гистологически подтвержденным диагнозом базальноклеточный рак кожи. Возраст пациентов колебался от 37 до 86 лет. Фотодинамическая терапия проводилась с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Радахлорин», 0,1% гель для наружного применения (ООО «Рада-Фарма», Россия), который наносился на пораженный участок из расчета 0,2 г на 1 см² и прикрывался светонепроницаемой повязкой. Через 2 часа экспозиции пациенту проводили флюоресцентную визуализацию накопления фотосенсибилизатора и лечение пораженного участка светом лазера, длиной волны 0,665 мкм (аппарат «ЛАХТА-МИЛОН», Россия). Воздействие осуществлялось световодом с микролинзой бесконтактно. Для нормализации рубцеобразования нами применялся крем «Эгаллохит» («Галадерм») («МираксФарма», Россия), имеющий в своем составе 10% эпигаллокатехин-3-галлат.

Для исследования были отобраны 80 пациентов с приблизительно одинаковой площадью видимого опухолевого роста и случайным образом все больные были разделены на три группы. В первой группе лечение проводили по следующей схеме: на пораженную область кожи ватной палочкой наносился «Эгаллохит» («Галадерм») крем из расчета 0,1-0,2 г на 1 см², с широким покрытием здоровых участков кожи. Через 1 час после нанесения «Эгаллохит» («Галадерм») крема пораженную область очищали от излишков крема ватно-марлевым тампоном, наносили 0,1% гель «Радахлорин» и закрывали светонепроницаемой повязкой. Через 2 часа экспозиции фотосенсибилизатора проводили лечение светом лазера с длиной волны

0,665 мкм бесконтактно с дозой световой энергии 300-400 Дж/см² с учетом принципов абластики. После сеанса фотодинамической терапии пациент самостоятельно наносил «Эгаллохит» («Галадерм») крем на область, подвергшуюся лечению, 2 раза в день, утром и вечером, в течение 30 дней. Во второй группе «Эгаллохит» («Галадерм») крем и гель «Радахлорин» наносили по такой же схеме, что и в первой группе, но доза световой энергии лазерного воздействия составила 200-250 Дж/см². Третья, контрольная группа получала лечение методом ФДТ по той же схеме нанесения геля «Радахлорин», с дозой световой энергии 200-250 Дж/см², но без применения крема «Эгаллохит» («Галадерм»).

Для контроля за процессом заживления всем пациентам проводилась видеодерматоскопия (дерматоскоп BS-888ProSMP) с поляризационными 5х и 200х кратными линзами и цифровая видеосъемка на 3, 10, 30 и 90 сутки после сеанса ФДТ.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc.). В качестве критерия нормальности распределения использовали оценку Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности проводимого лечения за основу нами были взяты следующие критерии:

- 1) площадь и сроки исчезновения гиперемии кожи, подвергшейся воздействию лазерным светом;
- 2) сроки отторжения струпа, образующегося в процессе фотохимической реакции;
- 3) отношение между площадью рубца на 90 сутки после ФДТ и площадью исходного опухолевого поражения;
- 4) отношение между площадью струпа на третьи сутки после ФДТ и площадью рубца на 90 сутки после ФДТ;
- 5) структура образующейся рубцовой ткани.

Исследуемые группы значимо не различались по возрастному составу (критерий Крускала-Уоллеса, $p=0,269>0,05$). В группе 1 средний возраст составил $63,3\pm 12,6$ лет, в группе 2 - $66,1\pm 12,7$ лет, в контрольной группе - $60,9\pm 10,3$ лет. По соотношению полов группы между собой также не различались (критерий χ^2 , $p=0,819>0,05$).

У всех пациентов, получавших лечение методом ФДТ, на момент проведения исследования по развитию рубцовой ткани, была достигнута полная визуальная фотодеструкция опухолевой ткани (в данном исследовании нами не ставилась задача определения процентного соотношения полной или частичной деструкции опухоли при дальнейшем динамическом наблюдении за пациентами).

После проведенного лечения методом ФДТ на коже, подвергшейся воздействию лазерного света, в течение нескольких суток сохраняется гиперемия, различной

степени выраженности. Для сравнения сроков исчезновения гиперемии окружающей кожи после ФДТ использовался анализ выживаемости по Каплану-Майеру. Медиана срока исчезновения гиперемии для 1 группы составила 4,0 дня (95% ДИ: 3,02-4,97 дня), для 2 группы 6,0 дней (95% ДИ: 5,14-6,86 дней), для контрольной группы 6,0 дней (95% ДИ: 5,6-6,4 дней). Таким образом, статистически значимо в группе терапии «Эгаллохит» («Галадерм») и ФДТ высокой интенсивности гиперемия исчезала раньше (критерий Кокса-Ментела, $p < 0,01$), нежели в группе с меньшей интенсивностью облучения при ФДТ или контрольной группе без геля «Эгаллохит» («Галадерм»).

Поражение окружающих здоровых тканей в виде эритемы наблюдалось на 3 день после ФДТ - у 65% больных первой группы, у 85% больных второй группы и у 100% пациентов контрольной группы. В 1 и 2 группах поражение здоровых тканей в виде эритемы встречалось статистически значимо реже, нежели в контрольной группе (критерий χ^2 , $p < 0,03$, внесена поправка на множественность сравнений). Степень выраженности эритемы на 3 день была статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с 1 и 2 группами (критерий Манн-Уитни, $p < 0,01$ в обоих случаях, внесена поправка на множественность сравнений). На 10 день после ФДТ эритема сохранялась у 5% больных второй группы и у 10% пациентов контрольной группы, в первой группе эритема отсутствовала.

Вторым критерием эффективности проводимого лечения нами определены сроки отторжения струпа, который образовывался на коже при фотодеструктивных процессах. Для сравнения сроков отторжения струпа в

зависимости от метода лечения базалиомы также использовался анализ выживаемости по Каплану-Майеру. Медиана срока отторжения в первой группе – 20 день (95% ДИ: 18,6-21,4 дня), во второй группе – 19 день (95% ДИ: 17,9-20,0 дней), в контрольной группе – 18 день (95% ДИ: 17,5-18,5). Статистически значимо в контрольной группе отторжение струпа наблюдалось в более короткие сроки (критерий Кокса-Ментела, $p < 0,01$).

В качестве основного показателя процесса образования рубца после ФДТ нами рассчитывалось отношение площади рубца на 90 сутки после ФДТ к площади исходного опухолевого поражения (Рис.1). Данное отношение составило в первой группе $0,31 \pm 0,18$, во второй – $0,20 \pm 0,14$, в третьей группе – $0,47 \pm 0,23$. Различия между всеми группами статистически значимы (критерий Крускала-Уоллеса $p < 0,001$, критерий Манн-Уитни с поправкой на множественность сравнений $p < 0,03$ для каждой пары сравнений).

Таким образом, при комбинации фотодинамической терапии с нанесением крема «Эгаллохит» («Галадерм») при лечении базалиомы, площадь рубца значимо уменьшается по сравнению с фотодинамической терапией без нанесения эпигаллокатахин-3-галлата.

Для возможного прогнозирования размеров рубца мы провели расчет отношения площади рубца на 90 сутки после ФДТ к площади струпа на третьи сутки после ФДТ (Рис. 2). Данное отношение составило в первой группе $0,16 \pm 0,12$, во второй – $0,11 \pm 0,10$, в третьей – $0,25 \pm 0,13$. Различия между всеми группами статистически значимы (критерий Манн-Уитни с поправкой на множественность сравнений, $p < 0,02$ для каждой пары сравнений).

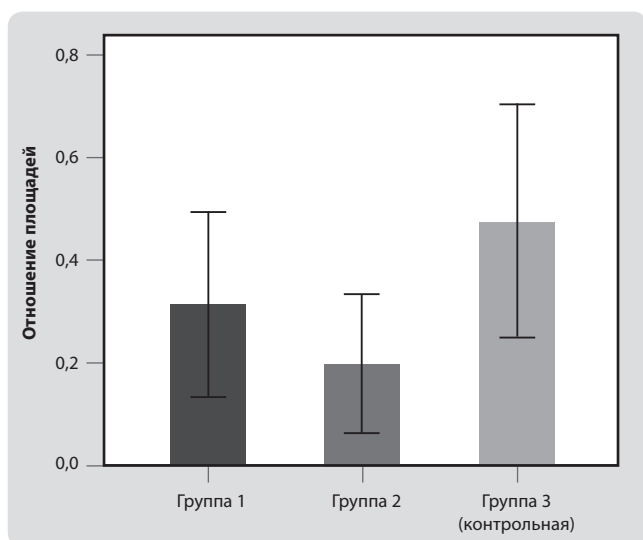


Рис. 1 Отношение площади рубца через 90 суток после ФДТ к площади исходной опухоли

Группа 1: интенсивность излучения 300-400 Дж/см² с применением крема «Галадерм» («Эгаллохит»). Группа 2: интенсивность излучения 200-250 Дж/см² с применением крема «Галадерм» («Эгаллохит»). Группа 3: интенсивность излучения 200-250 Дж/см² без применения крема «Галадерм» («Эгаллохит»).

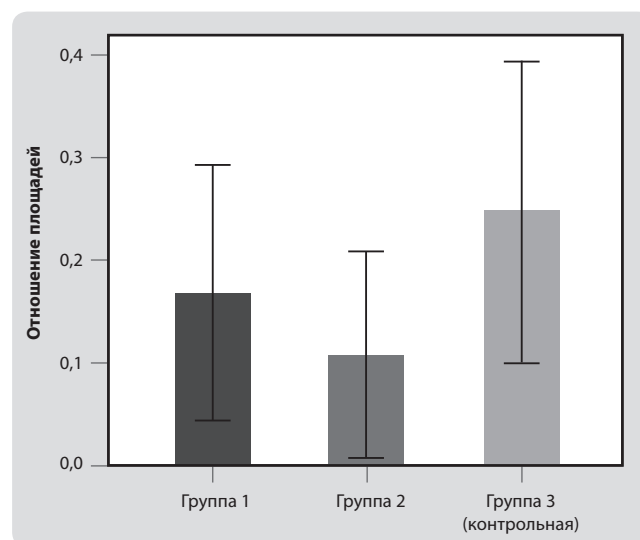


Рис. 2 Отношение площади рубца через 90 суток после ФДТ к площади струпа на 3 сутки после ФДТ



Рис. 3
Больная М. до лечения



Рис. 4
Больная М. через 90 суток



Рис. 5
Больная Г. до лечения



Рис. 6
Больная Г. через 90 суток



Рис. 7
Больной В. до лечения



Рис. 8
Больной В. через 90 суток

В то же самое время, площадь струпа после фотодинамической терапии находится в пределах 1,87-2,08 относительно площади базалиомы (95% ДИ) и не зависит от нанесения эпигаллокатехин-3-галлата (группы не различаются между собой, критерий Крускала-Уоллеса, $p=0,611>0,05$). По всей видимости, крем «Эгаллохит» («Галадерм») проявляет терапевтическое действие в ходе дальнейшего длительного лечения (30 дней), которое приводит к значимому уменьшению площади результирующего рубца (см. выше).

В 1 и 2 группах на 90 сутки отмечалось формирование нормотрофического рубца (рис 3, 4), тогда как в контрольной группе у 30% больных образовался атрофический рубец, обусловленный недостаточной выработкой соединительной ткани (Рис. 5, 6), а у 5% – гипертрофический, за счет избыточно активной реакции кожи на травму, с ростом и утолщением на 1-3 мм над поверхностью кожи (Рис. 7, 8). Грубых келоидных рубцовых изменений не наблюдалось ни в одной из групп пациентов.

Проводимая видеодерматоскопия с увеличением 5X и 200X показала, что в первой и во второй группах пациентов, по сравнению с контрольной третьей группой, количество инфильтратов было достоверно меньше, что, видимо, связано с тем, что развитие капиллярной сети в рубцовой ткани шло замедленно. Замедление роста капиллярной сети соответственно уменьшало количество и активность фибробластов. По мере увеличения срока после сеанса лечения снижалось количество венозных петель с восстановлением и увеличением числа капилляров артериального типа, что свидетельствовало об интенсивных восстановительных процессах в поврежденных тканях и редукции избыточно образующегося внеклеточного матрикса.

Параметры гидратации так же быстро приближались к параметрам здоровой дермы. Известно, что процессы биосинтеза, от которых зависит существование биологических структур, выполняются в водной среде. При отсутствии или нехватке воды белки становятся неспособными к выполнению своих функций, поэтому своевременное восстановление структурированной воды в пределах макромолекул белка является необходимым условием для выполнения ими своих биологических функций. Восстановление параметров гидратации регенерирующей ткани связано, видимо, с воздействием ферментного комплекса коллагенолитических протеиназ из гидробионтов, которые восстанавливают водно-электролитный баланс соединительной ткани, что дополнительно препятствует развитию излишней рубцовой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные предварительные исследования демонстрируют эффективность профилактических противорубцовых мероприятий. Удалось показать, что применение «Эгаллохита» («Галадерма») при ФДТ базальноклеточного рака кожи позволяет обеспечить:

- 1) защиту здоровых участков кожи от повреждения лазерным светом даже при увеличении дозы световой энергии;
- 2) уменьшение размеров образующегося рубца;
- 3) заживление раны после ФДТ с образованием нормотрофического рубца.

Положительным моментом у больных, применявших крем «Эгаллохит» («Галадерм»), является и то, что мы практически не встречали случаев де- и гиперпигментации участков кожи, подвергшихся ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Ю. В. и др. Применение фотодинамической терапии с тетрапирролами хлороинового ряда в дерматологической практике // *Лазерная медицина*. - 2005. - № 9 (4). - С. 4-8.
2. Владимиров Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека // *Эффективная медицина*. - М.: ИБМХ РАМН, 1994. - С. 51-67.
3. Маянский Д. Н. Уровни регуляции фибропластических процессов // *Пат. физиол.* - 1982. - № 4. - С. 27-39.
4. Решетников А. В. и др. Оценка биологических свойств новых фотосенсибилизаторов хлороинового ряда // *Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний*. Научн.-информац. сб. Прилож. к бюлл. «Лазер-информ». - 2001. - № 3. - С. 34-40.
5. Снарская Е. С., Молочков В. А. Базалиома. - М.: Медицина, 2003. - 136 с.
6. Abrams B. J., Benedetto A. V., Humeniuk H. M. Exuberant keloidal formation // *J. AOAC Int.* - 1993. - Vol. 93. - P. 863-865.
7. Cosman B., Crikelair G. F., Ju M. C., Gaulin J. C., Lattes R. The surgical treatment of keloids // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1961. - Vol. 27. - P. 335-345.
8. Davies D. M. Scars, hypertrophic scars and keloids // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1985. - Vol. 290. - P. 1056.
9. Etherington D., Pudh D., Silver L. Collagen degradation in an experimental inflammatory lesion: studies on the role of the macrophage // *Acta biol. med. germ.* - 1981. - Bd. 40. - S. 1625-1636.
10. Hui L., Cynthia J., Meininger J. R., Tony E. H., Diane K.-L., Sanjay K. M., Sidney M. M., Guoyao, W. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol. 280. - P. E75-E82.
11. Kapoor M., Howard R., Hall I., Appleton I. Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats // *Am. J. Pathol.* - 2004. - Vol. 165. - P. 299-307.
12. Lee Y. S., Vijayasingam S. Mast cells and myofibroblasts in keloid: a light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study // *Ann. Acad. Med. Singapore.* - 1995. - Vol. 24. - P. 902-905.
13. Murray J. C. Scars and keloids // *Dermatol. Clin.* - 1993. - Vol. 11. - P. 697-707.
14. Murray J. C., Pinnell S. R. Keloids and excessive dermal scarring. / Kelman Cohen I., Diegelmann R. F., Lindblad W. J., eds. *Wound healing: biochemical and clinical aspects.* - 1992. - P. 500-509.
15. Nemeth A. J. Keloids and hypertrophic scars // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* - 1993/ - Vol. 19. - P. 738.
16. Pajonk F., Riedisser A., Henke M., McBride W. H., Fiebich B. The effects of tea extracts on proinflammatory signaling // *BMC Med.* - 2006. - Vol. 4. - P. 28.
17. Pisters K. M. W., Newman R. A., Coldman B., Shin D. M., Khuri F.R., Hong W. K., Glisson B. S., Lee J. S. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors // *J. Clin. Oncol.* - 2001. - Vol. 19. - № 6. - P. 1830-1838.
18. Tahara S., Baba N., Matsuo M., Kaneko T. Protective effect of epigallocatechin gallate and esculetin on oxidative DNA damage induced by psoralen plus ultraviolet-A therapy // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* - 2005. - Vol. 69. - № 3. - P. 620-622.
19. Yamamoto T., Staples J., Wataha J., Lewis J., Lockwood P., Schoenlein P., Rao S., Osaki T., Dickinson D., Kamatani T., Schuster G., Hsu S. Protective effects of EGCG on salivary gland cells treated with gamma-radiation or cis-platinum(II)diammine dichloride // *Anticancer Res.* - 2004. - Vol. 24. - № 5A. - P. 3065-3073.
20. Zhang Q., Kelly A. P., Wang L., French S. W., Tang X., Duong H. S., Messadi D. V., Le A. D. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/Akt signaling pathways // *J. Invest. Dermatol.* - 2006. - Vol. 126. - № 12. - P. 2607-2613.

Для заметок

Для заметок