
Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (*галадерм крем*) при проведении фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи

А.С. ЮСУПОВ

Клиника «Лазер и здоровье», Уфа

A study of efficacy and of safety of epigallocatechin-3-gallate (*Galaderm cream*) in a photodynamic therapy of basal-cell cancer of the skin

A.S. YUSUPOV

Hospital 'Lazer i zdorov'e', Ufa

В настоящее время доказана высокая эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении базальноклеточного рака кожи [1, 2]. Несмотря на то, что кожа устойчива к различным негативным воздействиям, при серьезных ее травмах и заболеваниях с поражением глубоких слоев дермы на коже могут образовываться грубые, неэстетичные рубцы. Так как кожа лица является основной областью поражения при базальноклеточном раке кожи [3], то наряду с высокой противоопухолевой эффективностью ФДТ, хороший косметический эффект является немаловажным фактором данного виде лечения.

Выделяют несколько этапов формирования рубца. При первичном повреждении кожи клетки начинают активно вырабатывать коллаген, который стимулирует образование новой соединительной ткани, замещающей дефект. Одновременно с образованием соединительной ткани в нее начинают вращать 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) [4–6]. В случае ускорения генетически обусловленных процессов ацетилирования усиливается склонность к образованию рубцов [7–10], так как коллаген начинает продуцироваться в значительно большем количестве, чем деградировать. Кроме того, в ряде случаев избыточный синтез коллагена фибробластами связан с повышением активности аргиназы [11] 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 симптомам развивается косметическая проблема, которая является основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Длительность патологического образования рубца может быть разной — от нескольких недель и месяцев до нескольких лет [13].

Основное правило при лечении рубцовых осложнений после ФДТ — их предупреждение. В настоящее время нет единой лечебной тактики по отношению ко всем келоидным рубцам. 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 «сборки» коллагеновых волокон и повышение функциональной активности клеток [14], безусловно, сказываются на нормализации гиперпластических процессов.

Применение профилактических мероприятий для предотвращения развития патологической рубцовой ткани, на наш взгляд, является оправданным, и позволяет во многих случаях избежать вынужден-

© А.С. Юсупов, 2008

Klin Dermatol Venerol 2008;4:

ного применения в последующем сложных косметических операций для борьбы с образованием грубых рубцов. С этой целью представлялось перспективным изучение действия *эпигаллокатехин-3-галлата* (ЭГКГ), известного своим радиопротективным действием. Способность ЭГКГ предохранять здоровые ткани от повреждения ультрафиолетовым и гамма-излучением реализуется через различные механизмы, включающие подавление синтеза провоспалительных цитокинов [15], предотвращение повреждения ДНК [16] и антиоксидантное действие [17]. С этой точки зрения, ЭГКГ — перспективное 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 ЭГКГ предотвращать избыточный синтез коллагена I типа, обусловленный воздействием тучных клеток на фибробласты [18]. Данный механизм связан с формированием келоидных рубцов и потому представляется актуальным изучение действия ЭГКГ на процесс рубцевания после ФДТ. В доклинических исследованиях показана эффективность эпигаллокатехинов как регуляторов процесса рубцевания [19]. В настоящее время уже проведены клинические исследования I фазы, в которых показана высокая безопасность ЭГКГ при использовании в качестве лекарственного средства [20].

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и влияния *эпигаллокатехин-3-галлата* на процессы образования рубца при проведении ФДТ базальноклеточно-го рака кожи.

Материалы и методы

Проведено лечение 80 пациентов в возрасте от 37 до 86 лет с впервые выявленным и морфологически подтвержденным диагнозом базальноклеточно-го рака кожи. ФДТ проводили с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда *радахлорин* 0,1% геля для наружного применения (ООО «Рада-Фарма», Россия), который наносили на пораженный участок из расчета 0,2 г на 1 см² и прикрывали светонепроницаемой повязкой. Через 2 ч экспозиции пациенту проводили флуоресцентную визуализацию накопления фотосенсибилизатора и лечение пораженного участка светом лазера длиной волны 0,665 мкм (аппарат ЛАХТА-МИЛОН, Россия). Воздействие осуществляли световодом с микролинзой бесконтактно. Для нормализации образования рубца применяли крем *галадерм* (МираксФарма, Россия), имеющий в своем составе 7% эпигаллокатехин-3-галлата.

Для исследования были отобраны пациенты с приблизительно одинаковой площадью видимого

опухолевого роста, которые случайным образом были разделены на 3 группы. В 1-й группе лечение проводили по следующей схеме: на пораженную область кожи ватной палочкой наносили *галадерм* крем из расчета 0,1–0,2 г на 1 см² с широким покрытием здоровых участков кожи. Через 1 ч после нанесения *галадерм* крема пораженную область очищали от излишков крема ватно-марлевым тампоном, наносили 0,1% гель *радахлорин* и закрывали светонепроницаемой повязкой. Через 2 ч 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 ФДТ пациент самостоятельно наносил *галадерм* крем на область, подвергшуюся лечению, 2 раза в день, утром и вечером в течение 30 дней.

Во 2-й группе *галадерм* крем и гель *радахлорин* наносили по такой же схеме, что и в 1-й группе, но доза световой энергии лазерного воздействия составила 200–250 Дж/см². Контрольная, 3-я группа больных получала лечение методом ФДТ по той же схеме нанесения геля *радахлорин*, с дозой световой энергии 200–250 Дж/см², но без применения крема *галадерм*.

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

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

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности лечения за основу были взяты следующие критерии: площадь и сроки исчезновения гиперемии кожи, подвергшейся воздействию лазерным светом; сроки отторжения струпа, образующегося в процессе фотохимической реакции; отношение между площадью рубца на 90-е сутки после ФДТ и площадью исходного опухолевого поражения; отношение между площадью струпа на третьи сутки после ФДТ и площадью рубца на 90-е сутки после ФДТ; структура образующейся рубцовой ткани.

Исследуемые группы значимо не различались по возрастному составу (критерий Крускала—Уоллеса, $p=0,269>0,05$). В 1-й группе средний возраст составил $63,3\pm 12,6$ года, во 2-й — $66,1\pm 12,7$ года, в контрольной — $60,9\pm 10,3$ года. 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 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 использовали анализ выживаемости по Каплану—Майеру. Медиана срока исчезновения гиперемии для 1-й группы составила 4,0 дня (95% ДИ от 3,02 до 4,97 дня), для 2-й группы 6 дней (95% ДИ от 5,14 до 6,86 дня), для контрольной группы — 6 дней (95% ДИ от 5,6 до 6,4 дня). Таким образом, статистически значимо в группе терапии *галадермом* и ФДТ высокой интенсивности гиперемия исчезала раньше (критерий Кокса—Ментела, $p < 0,01$), чем в группе с меньшей интенсивностью облучения при ФДТ или контрольной группе без *галадерма*.

Поражение окружающих здоровых тканей в виде эритемы наблюдалось на 3-й день после ФДТ у 65% больных 1-й группы, у 85% больных 2-й группы и у 100% пациентов контрольной группы. В 1-й и 2-й группах поражение здоровых тканей в виде эритемы встречалось статистически значимо реже, чем в контрольной группе (критерий χ^2 , $p < 0,03$, поправка на множественность сравнений). Степень выраженности эритемы на 3-й день была статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с таковой в 1-й и 2-й группах (критерий Манна—Уитни, $p < 0,01$ в обоих случаях, поправка на множественность сравнений). На 10-й день после ФДТ эритема сохранялась у 5% больных 2-й группы и у 10% пациентов контрольной группы, в 1-й 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 использовали анализ выживаемости по Каплану—Майеру. Медиана срока отторжения в 1-й группе составила 20 дней (95% ДИ от 18,6 до 21,4 дня), во 2-й группе — 19 дней (95% ДИ от 17,9 до 20,0 дня), в контрольной группе — 18 дней (95% ДИ от 17,5 до 18,5 дня). 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 рассчитывали отношение площади рубца на 90-е сутки после ФДТ к площади исходного опухолевого поражения (рис. 1). Данное отношение составило в 1-й группе $0,31 \pm 0,18$, во 2-й — $0,20 \pm 0,14$, в 3-й группе — $0,47 \pm 0,23$. Различия между всеми группами статистически значимы (критерий Крускала—Уоллеса $p < 0,001$, критерий Манна—Уитни

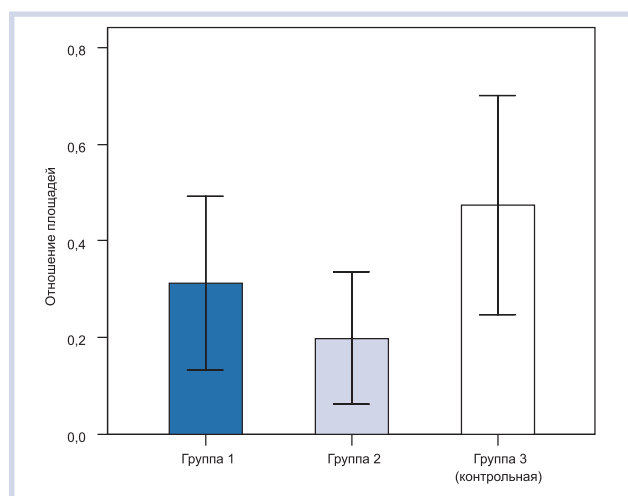


Рис. 1. Отношение площади рубца через 90 сут после фотодинамической терапии к площади исходной опухоли.

Здесь и на рис. 2 группа 1 — интенсивность излучения 300—400 Дж/см² с применением крема *галадерм*; группа 2 — интенсивность излучения 200—250 Дж/см² с применением крема *галадерм*; группа 3 — интенсивность излучения 200—250 Дж/см² без применения крема *галадерм*.

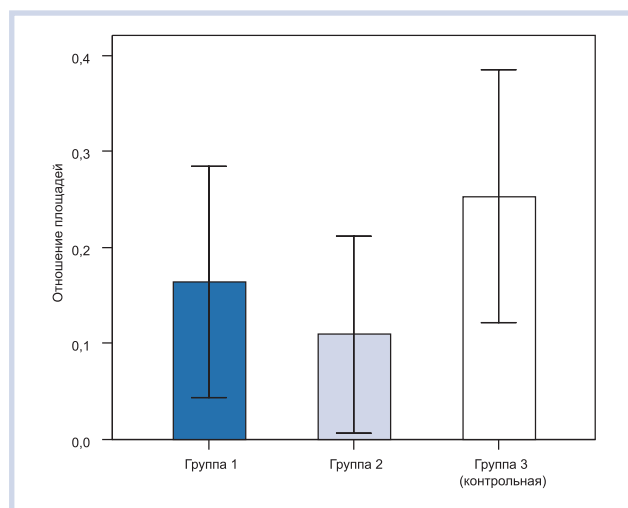


Рис. 2. Отношение площади рубца через 90 сут после фотодинамической терапии к площади струпа на 3-и сутки после фотодинамической терапии.

с поправкой на множественность сравнений, $p < 0,03$ для каждой пары сравнений).

Таким образом, по сравнению с ФДТ без нанесения эпигаллокатехин-3-галлата при комбинации ФДТ с нанесением крема *галадерм* при лечении базалиомы площадь рубца значимо уменьшается.

Для возможного прогнозирования размеров рубца мы провели расчет отношения площади рубца на 90-е сутки после ФДТ к площади струпа на 3-и сутки после ФДТ (рис. 2). Данное отношение составило в 1-й группе $0,16 \pm 0,12$, во 2-й — $0,11 \pm 0,10$, в 3-й — $0,25 \pm 0,13$. Различия между всеми группами статистически значимы (критерий Манна—Уитни с поправкой на множе-

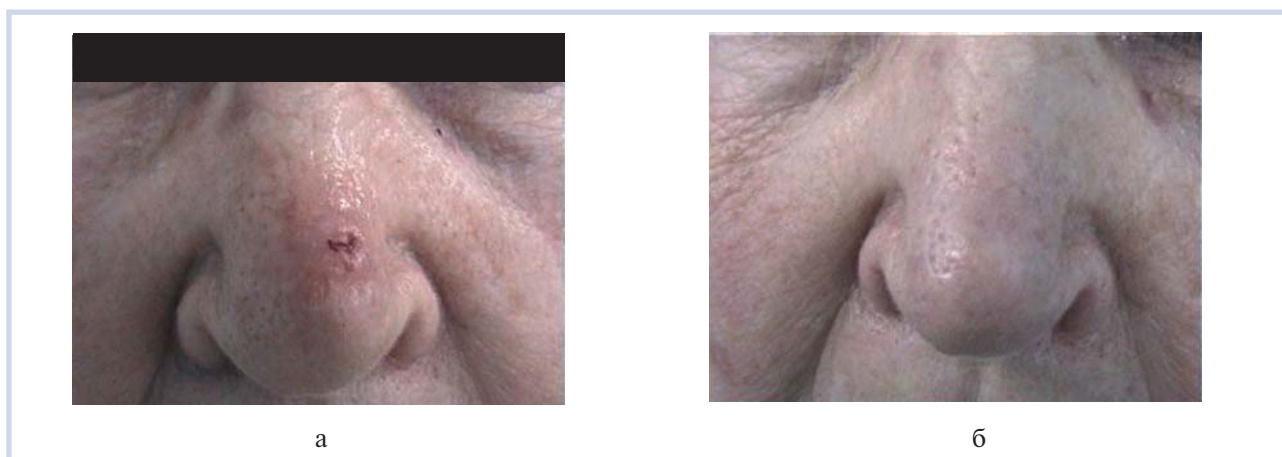


Рис. 3. Больная М., базальноклеточный рак кожи.
а — до лечения; б — через 90 сут после лечения.



Рис. 4. Больная Г., базальноклеточный рак кожи.
а — до лечения; б — атрофический рубец через 90 сут после лечения.

ственность сравнений, $p < 0,02$ для каждой пары сравнений).

В то же время площадь струпа после ФДТ находилась в пределах 1,87—2,08 относительно площади базалиомы и не зависит от нанесения эпигаллокатехин-3-галлата (группы не различались между собой, критерий Крускала—Уоллеса, $p = 0,611 > 0,05$). По всей видимости, крем *галадерм* оказывал терапевтическое действие в ходе дальнейшего длительного лечения (30 дней), которое привело к значимому уменьшению площади результирующего рубца (см. выше).

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

Проведенная видеодерматоскопия с увеличением 5 и 200 показала, что в 1-й и во 2-й группах пациентов по сравнению с контрольной группой количество инфильтратов было достоверно меньше. Видимо, это 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 также быстро приближались к параметрам здоровой дермы. Известно, что процессы биосинтеза, от которых зависит существование биологических структур, выполняются в водной среде. Своевременное восстановление структурированной воды в пределах макромолекул белка является необходимым условием для выполнения ими своих биологических функций. Восстановление параметров

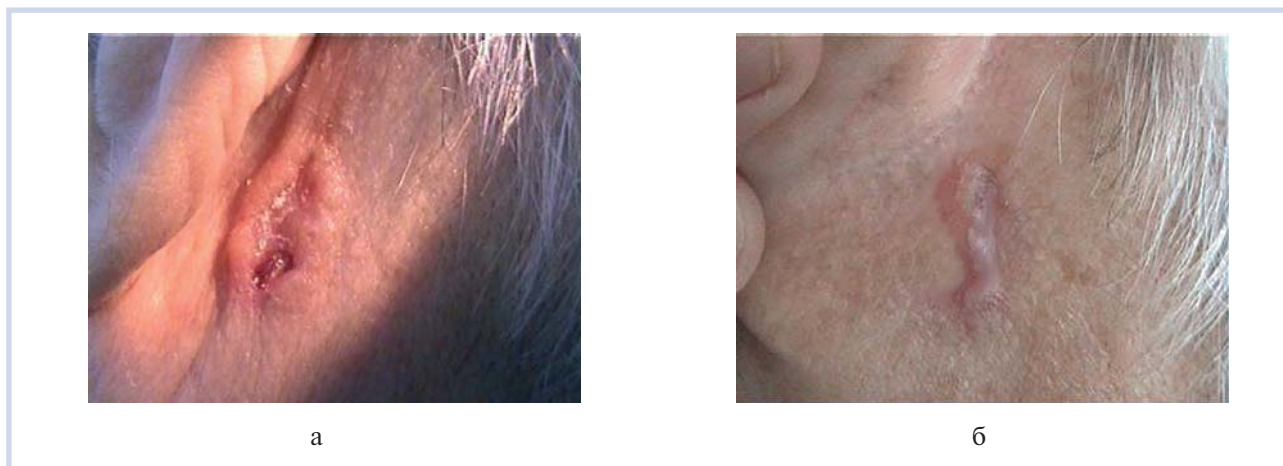


Рис. 5. Больной В., базальноклеточный рак кожи.
а — до лечения; б — гипертрофический рубец через 90 сут после лечения.

гидратации регенерирующей ткани связано, видимо, с воздействием ферментного комплекса коллагенолитических протеиназ из гидробактерий, которые восстанавливают водно-электролитный баланс соединительной ткани, что дополнительно препятствует развитию избыточной рубцовой ткани.

Заключение

Проведенные предварительные исследования демонстрируют эффективность профилактических противорубцовых мероприятий. Удалось показать,

что применение крема *галадерм* при ФДТ базальноклеточного рака кожи позволяет обеспечить:

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

Положительным моментом у больных, применявших крем *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 мед* 2005; 9: 4—8.
2. Решетников А.В. и др. Оценка биологических свойств новых фотосенсибилизаторов хлороинового ряда. Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний. Науч-информ сб. Прилож. к бюлл. «Лазер-информ». 2001; 3: 34—40.
3. Снарская Е.С., Молочков В.А. *Базалиома*. М: Медицина 2003; 136.
4. Маянский Д.Н. Уровни регуляции фибропластических процессов. *Пат. физиол* 1982; 4: 27—39.
5. 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: 1625—1636.
6. Nemeth A.J. Keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 738.
7. Abrams B.J., Benedetto A.V., Humeniuk H.M. Exuberant keloidal formation. *J AOAC Int* 1993; 93: 863—865.
8. Davies D.M. Scars, hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg* 1985; 290: 1056.
9. Murray J.C. Scars and keloids. *Dermatol Clin* 1993; 11: 697—707.
10. Murray J.C., Pinnell S.R. Keloids and excessive dermal scarring. In: Kelman Cohen I., Diegelmann R.F., Lindblad W.J., eds. *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. 1992: 500—509.
11. Hui L., Cynthia J., Meiningner J.R. et al. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E75—E82.
12. Lee Y.S., Vijayasingam S. Mast cells and myofibroblasts in keloid: a light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 902—905.
13. Cosman B., Crikelair G.F., Ju M.C. et al. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg* 1961; 27: 335—345.
14. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека. Эфферентная медицина. М: ИБМХ РАМН 1994: 51—67.
15. Pajonk F., Riedisser A., Henke M. et al. The effects of tea extracts on proinflammatory signaling. *BMC Med* 2006; 4: 28.
16. Tahara S., Baba N., Matsuo M., Kaneko T. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate and esculetin on oxidative DNA damage induced by psoralen plus ultraviolet-A therapy. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 620—622.
17. Yamamoto T., Staples J., Wataha J. et al. Protective effects of EGCG on salivary gland cells treated with gamma-radiation or cis-platinum(II) diammine dichloride. *Anticancer Res* 2004; 24: 3065—3073.
18. Zhang Q., Kelly A. P., Wang L. et al. 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; 126: 2607—2613.
19. 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; 165: 299—307.
20. Pisters K.M.W., Newman R.A., Coldman B. et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1830—1838.