

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

А.С. Юсупов

Клиника «Лазер и Здоровье», г.Уфа

Юсупов Азат Салихович, главный врач, канд. мед. наук,
450054, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, пр-т Октября, 88,
тел. 8 (347) 232-50-93,
e-mail: lazer88@yandex.ru

В работе проведены исследования эффективности, безопасности и влияния эпигаллокатехин-3-галлата на процессы образования рубца при проведении фотодинамической терапии (ФДТ) базальноклеточного рака. Проведено лечение 80 человек с первично выявленным и верифицированным базальноклеточным раком. Исследования показали, что применение крема, содержащего эпигаллокатехин-3-галлат, при фотодинамической терапии базальноклеточного рака позволяет защитить здоровые участки кожи от повреждения лазерным светом при повышении лечебной дозы световой энергии, достоверно уменьшает размеры образующихся рубцов, раневая поверхность после ФДТ заживает с образованием нормотрофического рубца.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, фотодинамическая терапия, рубец, эпигаллокатехин-3-галлат.

THE PREVENTION OF CICATRICAL VARIATIONS OF THE SKIN AT CARRYING OUT OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF THE BASAL CELL CARCINOMA

A.S. Yusupov

Clinic «Laser and Health»

We made research on the effectiveness, safety and impact epigallocatechin-3-gallate on the formation of scar during photodynamic therapy of basal cell cancer. Were treated 80 people with primary identified and verified basal carcinoma. Studies have shown that the application of a cream containing epigallocatechin-3-gallate, in photodynamic therapy of basal cell carcinoma can protect healthy skin from damage by laser light at higher therapeutic doses of light energy, significantly reduces the size of resulting scar, wound surface after the photodynamic therapy heals with norm trophic scar formation.

The key words: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, scar, epigallocatechin-3-gallate.

Введение

Серьезные заболевания и травмы кожи с поражением глубоких слоёв дермы, несмотря на её устойчивость к различным негативным воздействиям, могут приводить к образованию грубых, неэстетичных рубцов. Кожа лица является основной областью поражения при базальноклеточном раке (БКР) [2]. Одним из высокоэффективных методов лечения БКР является фотодинамическая терапия (ФДТ) [1]. Наряду с высокой противоопухолевой эффективностью ФДТ, хороший косметический эффект является немаловажным фактором при данном виде лечения.

Выделяют несколько этапов формирования рубца. Первичное повреждение кожи активизирует выработку коллагена, который стимулирует образование новой соединительной ткани, замещающей дефект. Параллельно с образованием соединительной ткани в нее начинают вращать кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания. При нормальном развитии процесса первичный рубец уменьшается в объеме, становится эластичнее и постепенно приобретает цвет окружающих тканей. Если в описанной выше схеме происходит сбой, вместо нормотрофического рубца образуются ат-

рофические, гипертрофические или грубые келоидные рубцы. Часто ускорения генетически обусловленных процессов ацетилирования значительно повышают склонность к образованию рубцов [3-6], так как коллаген начинает продуцироваться в значительно большем количестве, чем деградировать. 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. Длительность формирования патологического рубца может быть разной - от нескольких недель и месяцев до нескольких лет.

Многолетние наблюдения за процессами заживления раны после ФДТ позволили сформировать основное правило при лечении рубцовых осложнений - это 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 транскапиллярного обмена, восстановления функции и структуры микроциркуляторного русла пораженной области, изменения активности ряда ферментов, процессов «сборки» коллагеновых волокон и повышение функциональной активности клеток [6], 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 вынужденного 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, предотвращение повреждения ДНК и антиоксидантное действие [7-10]. 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 [10]. В доклинических исследованиях показана эффективность эпигаллокатехинов как регуляторов процесса рубцевания [9]. В настоящее время уже проведены клинические исследования, в которых показана высокая безопасность ЭГКГ при использовании в качестве лекарственного средства [10].

Цель исследования

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и влияния эпигаллока-

техин-3-галлата на процессы образования рубца при проведении ФДТ базальноклеточного рака кожи.

Материалы и методы

Проведено лечение 80 пациентов в возрасте от 37 до 86 лет с впервые выявленным и морфологически подтвержденным диагнозом базальноклеточного рака кожи. ФДТ проводили с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда Радахлорин в виде 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 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.

Контроль за процессом заживления раны осуществлялся при помощи видеодерматоскопии (дерматоскоп BS-888ProSMP) с поляризационными 5- и 200-кратными линзами и общей цифровой фотосъемки на 3-и, 10-е, 30-е и 90-е сутки после сеанса ФДТ.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ SPSS 15.0 для Windows (SPSS Inc.). В качестве критерия нормальности распределения использовали оценку Колмогорова - Смирнова.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности проведенного лечения нами осуществлялась по следующим критериям: 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 для оценки 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 с поправкой на множественность сравнений, $p<0,03$ для каждой пары сравнений).

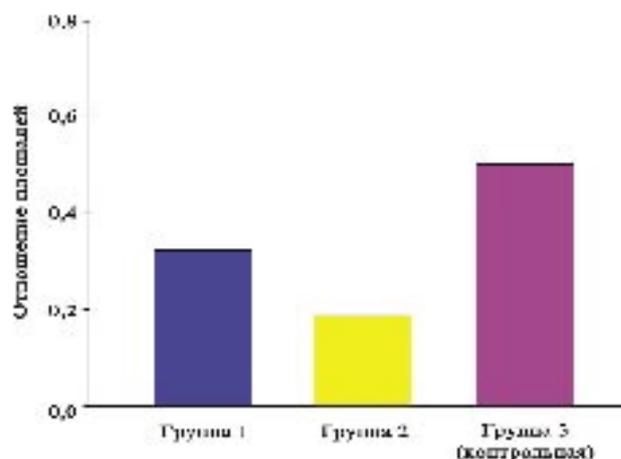


Рис. 1. Отношение площади рубца через 90 суток после фотодинамической терапии к площади исходной опухоли:

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

Таким образом, по сравнению с ФДТ без нанесения эпигаллокотехин-3-галлата при комбинации ФДТ с нанесением крема Галадерм при лечении базалиомы площадь рубца статистически значимо уменьшается.

Для возможного прогнозирования размеров рубца нами проведен 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 множественность сравнений, $p<0,02$ для каждой пары сравнений).

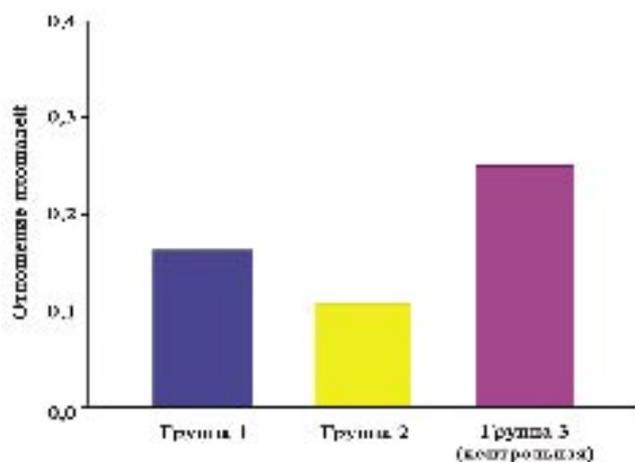


Рис. 2. Отношение площади рубца через 90 суток после фотодинамической терапии к площади струпа на 3-и сутки после фотодинамической терапии: группа 1 - интенсивность излучения 300-400 Дж/см² с применением крема галадерм; группа 2 - интенсивность излучения 200-250 Дж/см² с применением крема галадерм; группа 3 - интенсивность излучения 200-250 Дж/см² без применения крема галадерм

В то же время площадь струпа после ФДТ находилась в пределах 1,87-2,08 относительно площади базалиомы и не зависела 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.



Рис. 3. Пациент Д., базальноклеточный рак кожи. а - до лечения; б - нормотрофический рубец через 90 суток после лечения

Проведенная видеодерматоскопия с увеличением 5 и 200 показала, что в 1-й и во 2-й группах

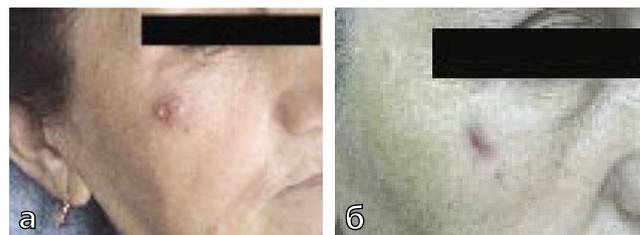


Рис. 4. Пациент С., базальноклеточный рак кожи. а - до лечения; б - атрофический рубец через 90 суток после лечения



Рис. 5. Пациент В., базальноклеточный рак кожи. а - до лечения; б - гипертрофический рубец через 90 суток после лечения

пациентов рубцевание 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 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 нами предварительные исследования по профилактике рубцовых изменений кожи показали их статистически достоверную эффективность. Удалось показать, что применение крема Галадерм при ФДТ базальноклеточного рака кожи позволяет обеспечить:

- защиту здоровых участков кожи от повреждения лазерным светом даже при режимах с увеличенной дозой 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 нами не отмечено случаев де- и гиперпигментации участков кожи, подвергшихся ФДТ.

Список литературы

1. Алексеев Ю.В. и др. Применение фотодинамической терапии с тетрапирролами хлоринового ряда в дерматологической практике // *Лазерная мед.* – 2005. - № 9. – С. 4-8.
2. Маянский Д.Н. Уровни регуляции фибропластических процессов. // *Пат. физиол.* - 1982. - №4. С. 27-39.
3. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина. – 2003. – С. 136.
4. Abrams B.J., Benedetto A.V., Humeniuk H.M. Exuberant keloidal formation // *J AOAC Int.* – 1993. – Vol. 93. – P. 863-865.
5. 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.
6. Murray J.C. Scars and keloids // *Dermatol Clin.* – 1993. – Vol. 11. – С. 697-707.
7. Nemeth A.J. Keloids and hypertrophic scars // *J Dermatol Surg Oncol* 1993. - № 19. – С. 738.
8. Tahara S., Baba N., Matsuo M., Kaneko T. Protective effect of epigallo-catechin gallate and esculetin on oxidative DNA damage induced by psoralen plus ultraviolet-A therapy // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2005. – Vol. 69. – P. 620-622.
9. Yamamoto T., Staples J., Wataha J. et al. Protective effects of EGCG on salivary gland cells treated with gamma-radiation or cisplatinum(II) diammine dichloride // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24. – P. 3065-3073.
10. Zhang Q., Kelly A. P., Wang L. et al. Green tea extract and epigallo-catechin-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. – P. 2607-2613.