

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО
РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ЭГАЛЛОХИТА (ГАЛАДЕРМ) У БОЛЬНЫХ
ФОНОВЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
КОЖИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИЕЙ**

Ч.Х. Валиахметова, М.К. Халилов, В.М. Друх

**Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа
Клиника профилактики онкологических заболеваний, г.Уфа
МираксБиоФарма, г. Москва**

Валиахметова Чулпан Хусаиновна,
зав. отделением поликлиники №2 РКОД, канд. мед. наук,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
Проспект Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-30-35,
e-mail: rkod@mail.ru

В статье сравниваются результаты применения Эгаллохита (Галадерм) и лево-меколя у больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями кожи, получающих лечение электроэксцизией, на основании оценки величин Ванкуверского индекса, интенсивности воспалительных явлений, количества воспалительных элементов, соотношения площади рубца к площади исходной опухоли и к площади струпа, типа рубца, сформированного после электроэксцизии.

Ключевые слова: фоновые и предраковые заболевания кожи, электроэксцизия, эгаллохит (галадерм).

RESULTS OF THE OPEN COMPARATIVE RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF EGALLOHIT (GALADERM) CLINICAL RESPONSE AND SAFETY FOR PATIENTS WITH BACKGROUND AND PRECANCEROUS SKIN DISEASES UNDERGOING ELECTROSCISSION

Ch.Kh. Valiakhmetova, M.K. Khalilov, V.M. Drukh

Clinical Oncology Dispensary of the Republic, Ufa
Oncological Diseases Prevention Clinic, Ufa
MiraxBioPharma, Moscow

In article Haladerm and Levomecol at patients results of application of Egallohit are compared to background and precancer diseases of the skin, receiving treatment elektroexition, on the basis of an estimation of sizes of the Vancouver index, intensity of the inflammatory phenomena, quantity of inflammatory elements, a parity of the area of a hem to the area of an initial tumor and to the area of a scab, type of the hem generated after electroscission.

The key words: Background and precancer diseases of a skin, electroscission, Egallohit (Haladerm).

Введение

Среди методов лечения фоновых и предраковых заболеваний кожи наибольшее распространение получили электрохирургические методы лечения, которые могут сопровождаться патологическим рубцеванием. В настоящее время нет единой лечебной тактики по отношению ко всем видам патологического рубцевания. Основное правило при лечении рубцовых осложнений после деструктивных воздействий на коже и слизистых – это их предупреждение. Поэтому 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 самосборки коллагеновых волокон и повышения функциональной активности клеток [1], безусловно, сказывается на процессах рубцевания.

Применение профилактических мероприятий для предотвращения развития патологической рубцовой ткани 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, известного своим свойством ускорять формирование коллагенового матрикса в ранах [2]. Для целей настоящего исследования еще более интересной является способность EGCG предотвращать избыточный синтез коллагена I типа, обусловленный воздействием тучных клеток на фибробласты [8]. Известна также способность EGCG предохранять здоровые ткани от повреждения, реализуемая через различные механизмы, включающие в себя подавление синтеза провоспалительных цитокинов [3], предотвращение повреждения ДНК [6] и антиоксидантное дей-

ствие [7]. В доклинических исследованиях показана эффективность эпигаллокатехинов как регуляторов процесса рубцевания.

В настоящее время уже проведены клинические исследования I и II фазы, в которых показана высокая безопасность EGCG при использовании в качестве лекарственного средства, в том числе и в местных мазевых формах в 10% и 15% концентрации [4,5].

Гель Эгаллохит (Галадерм) содержит 10% эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) в составе экстракта зеленого чая. Согласно Протоколу токсикологических испытаний и клинической оценки ИЛЦ ЦИИКВИ Росздрава №8256 от 20.12.2006, Эгаллохит (Галадерм) признан безвредным и нетоксичным.

Применение геля Эгаллохит (Галадерм) после электроэксцизии может обеспечить лучшее качество рубцевания и выраженные протективные эффекты.

Цель исследования

Исследовать возможность применения геля Эгаллохит (Галадерм) в качестве средства, улучшающего результаты лечения фоновых и предраковых заболеваний кожи после электроэксцизии.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования явились пациенты с доброкачественными опухолями кожи, которые были рандомизированы в группы 1 и 2 во время скрининга методом четных/нечетных дат рождения. Пациентам группы 1 местно назначался Эгаллохит (Галадерм) 2 раза в день в течение 30 дней. Пациенты группы 2 (сравнения) получали Левомеколь (местно 2 раза в день в течение 30 дней).

Критерии включения:

1. Амбулаторные пациенты в возрасте 18-70 лет.

Таблица 1

Динамика контрольных обследований пациентов

Контрольные обследования	1	2	3	4
Процедуры День исследования Скрининг 1 день 10±1 дней 30±5 дней 90±5 дней				
Информированное согласие	X			
Критерии включения/исключения	X			
Демографические данные	X			
Медицинский анамнез	X			
Короткий физикальный осмотр	X	X	X	X
Подробное описание симптомов заболевания	X	X	X	X
Измерение кожных элементов	X	X	X	X
Опросник (боль, зуд)	X	X	X	X
Ванкуверский индекс			X	X
Выдача препарата	X			
Проверка нежелательных явлений		X	X	

Через 25-35 дней после проведения электроэксцизии также проводился дерматологический осмотр и заполнение пациентом опросника. Измеряли размеры рубца и определяли Ванкуверский индекс. Оценивались нежелательные явления и побочные реакции. Аналогичное контрольное обследование пациентов проводили через 85-95 дней после проведения электроэксцизии.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 42 пациента. Завершили его в соответствии с протоколом 42 пациента. Рандомизация была проведена в соответствии с протоколом: 22 пациента - в группу 1 (Эгаллохит) и 20 пациентов - в группу 2 (Левомеколь). Данные скрининга и первичного обследования пациентов первой и второй групп представлены в таблице 2.

Статистически значимых отличий в исходных данных пациентов обнаружено не было. Таким образом, рандомизацию можно признать проведенной адекватно.

Данные о величинах Ванкуверского индекса, полученные через 25-30 дней, представлены в таблицах 3 (группа 1 - Эгаллохит) и 4 (группа 2 - Левомеколь).

Проверка статистической значимости показателей не выявила значимых отличий между группами (таблица 5).

Таким образом, главная конечная точка исследования не была достигнута. Также нами оценивалась дополнительная конечная точка - сроки исчезновения воспалительных явлений. Данные о сроках исчезновения воспалительных явлений (эритемы и зуда) и о статистической значимости отличий между группами представлены в таблице 6. Были выявлены значимые отличия между группами: день исчезновения эритемы в среднем был больше в группе 1.

2. Планируется электроэксцизия доброкачественных новообразований кожи.

3. Наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

1. Любые заболевания и клинические состояния, связанные с риском для жизни.

2. Заболевания кожи, связанные с нарушением пигментации.

3. Болезни соединительной ткани.

4. Алкогольная зависимость или употребление наркотиков в период 12 месяцев до начала исследования.

5. Наличие в анамнезе инфицирования ВИЧ, гепатитом В или гепатитом С, туберкулезом.

6. Беременность, лактация.

7. Злокачественные новообразования кожи.

8. При скрининге было обнаружено любое клинически значимое отклонение от нормы, а также любые медицинские и прочие обстоятельства, из-за которых, по мнению исследователя, пациент не должен участвовать в данном исследовании.

Главной конечной точкой исследования было достоверное различие в величине Ванкуверского индекса у пациентов, получавших Левомеколь и получавших Эгаллохит (Галадерм) 2 раза в день в течение 30 дней после проведения электроэксцизии. Дополнительными конечными точками были достоверное ускорение сроков исчезновения воспалительных явлений, уменьшение площади рубца.

При первичном обследовании для включения в исследование каждый пациент был проинформирован о его характере, целях и возможных последствиях. При наличии согласия пациента проводилось первичное обследование, включающее сбор анамнеза жизни и заболевания, короткий физикальный осмотр, дерматологический осмотр. Если пациент удовлетворял всем критериям включения и не попадал ни под один пункт критериев исключения, то он включался в исследование. Затем пациент самостоятельно заполнял опросник, проводилось измерение размеров кожных новообразований. Далее пациенту производилась электроэксцизия.

После проведения электроэксцизии пациент проходил процедуру рандомизации. Для этого определялась дата рождения пациента и, в случае четной даты, он относился в группу 1 - получающую Эгаллохит (Галадерм). В случае нечетной даты рождения пациент относился в контрольную группу.

Пациентам экспериментальной группы выдавали исследуемый препарат (Эгаллохит (Галадерм) - 1 туба). Пациент информировался о необходимости правильного и регулярного применения препарата, хранения препарата при температуре ниже +25°C, о начале его использования в день выполнения электроэксцизии.

Через 9-11 дней после проведения электроэксцизии проводился дерматологический осмотр и заполнение пациентом опросника. Проводилось измерение размеров струпа (рубца). Оценивались нежелательные явления и побочные реакции (таблица 1).

Таблица 2

Данные скрининга и первичного обследования больных исследуемых групп

Критерии	Среднее значение показателей больных 1 группы	Среднее значение показателей больных 2 группы	t (критерий Стьюдента)	df	p-level	Valid N1	Valid N2
Возраст, лет	40,4290	41,50007	-0,275434	38	0,784475	21	19
Площадь новообразования, мм ²	40,0000	29,95000	0,652153	40	0,518033	22	20
Объем новообразования, мм ³	207,7273	99,95000	0,966815	40	0,339446	22	20
Критерии	Rank Sum	Rank Sum	U критерий Манна-Уитни	Z	p-level	Valid N1	Valid N2
Боль, баллы визуально-аналоговой шкалы	469,0000	434,0000	216,0000	-0,10074	0,919759	22	20
Зуд кожи, баллы визуально-аналоговой шкалы	419,5000	483,5000	166,5000	-1,34736	0,177865	22	20
Критерии	χ^2			p-level		Valid N1	Valid N2
Пол	2,89			0,0892		22	20

Таблица 3

Ванкуверский индекс через 25–30 дней после электроэксцизии в группе больных, получавших Эгаллохит

Критерии	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Компонент «васкуляризация»	20	1,400000	0,00	3,000000	0,882580
Компонент «пигментация»	20	0,850000	0,00	3,000000	1,089423
Компонент «плотность»	20	0,800000	0,00	2,000000	0,894427
Компонент «высота»	20	0,200000	0,00	1,000000	0,410391
Всего	20	3,250000	0,00	7,000000	2,633289

Таблица 4

Ванкуверский индекс через 25–30 дней после электроэксцизии в группе больных, получавших Левомеколь

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Компонент «васкуляризация»	19	1,578947	0,00	3,000000	0,901591
Компонент «пигментация»	19	1,000000	0,00	3,000000	1,105542
Компонент «плотность»	19	0,947368	0,00	2,000000	0,970320
Компонент «высота»	19	0,210526	0,00	1,000000	0,418854
Всего	19	3,736842	0,00	8,000000	2,490919

Таблица 5

Значимость отличий между группами в средней величине Ванкуверского индекса через 25–30 дней после электроэксцизии (критерий Манна-Уитни)

Критерии	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level	Valid N1	Valid N2
Компонент «васкуляризация»	380,0000	400,0000	170,0000	-0,56195	0,574149	20	19
Компонент «пигментация»	386,5000	393,5000	176,5000	-0,37932	0,704453	20	19
Компонент «плотность»	385,0000	395,0000	175,0000	-0,42146	0,673417	20	19
Компонент «высота»	398,0000	382,0000	188,0000	-0,05620	0,955186	20	19
Всего	378,0000	402,0000	168,0000	-0,61815	0,536479	20	19

Таблица 6

Значимость отличий между группами в дне исчезновения воспалительных явлений (критерий Стьюдента)

Критерии	Mean1	Mean2	t	dF	p-level	Valid N1	Valid N2
Зуд	9,83	10,00	-0,05064	11	0,96051	6	7
Эритема	18,50	8,00	7,10606	10	0,00003	6	6

Данные об интенсивности воспалительных явлений (боли и зуда по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) представлены в таблице 7. Проверка статистической значимости отличий между группами выявила отсутствие значимых отличий между группами.

Таблица 7

Значимость отличий между группами в интенсивности воспалительных явлений (критерий Стьюдента)

Сроки наблюдения	Критерии	Mean1	Mean 2	t	dF	p-level	Valid N1	Valid N2
Первичное обследование	Боль, баллы ВАШ	0,36	0,40	-0,1463	40	0,8844	22	20
	Зуд, баллы ВАШ	0,64	1,30	-1,3498	40	0,1847	22	20
Через 9-11 дней	Боль, баллы ВАШ	0,36	0,10	1,0817	40	0,2859	22	20
	Зуд, баллы ВАШ	0,64	0,70	-0,2133	40	0,8322	22	20
Через 25-35 дней	Боль, баллы ВАШ	0,09	0,00	0,9524	40	0,3466	22	20
	Зуд, баллы ВАШ	0,18	0,10	0,5033	40	0,6175	22	20

Таким образом, дополнительная конечная точка – отличие в интенсивности воспалительных явлений – не достигнута.

Данные о площади и объеме исходной опухоли, струпа и рубца (в среднем на одного пациента) представлены в таблице 8.

Таблица 8

Значимость отличий между группами в количестве воспалительных элементов (в среднем на одного пациента) (критерий Стьюдента)

Сроки наблюдения	Критерии	Mean1	Mean2	T	dF	p-level	Valid N1	Valid N2
Первичное обследование	Площадь, мм ²	40,0	30,0	0,6522	40	0,5180	22	20
	Объем, мм ³	207,7	100,0	0,9668	40	0,3394	22	20
Через 9-11 дней	Площадь, мм ²	44,9	33,5	0,5811	40	0,5644	22	20
	Объем, мм ³	19,3	5,0	0,7284	40	0,4706	22	20
Через 25-35 дней	Площадь, мм ²	37,8	36,0	0,1594	40	0,8741	22	20
	Объем, мм ³	9,8	6,8	0,3847	40	0,7025	22	20
Через 85-95 дней	Площадь, мм ²	30,6	29,0	0,1987	40	0,8435	22	20
	Объем, мм ³	14,5	15,6	-0,1021	40	0,9192	22	20

Проверка статистической значимости отличий между группами не выявила значимых отличий между группами.

Данные о соотношении площади рубца через 85-95 дней после электроэксцизии к площади исходной опухоли и к площади струпа через 9-11 дней после электроэксцизии (в среднем на одного пациента) представлены в таблице 9.

Таблица 9

Значимость отличий между группами в соотношениях площади рубца через 85-95 дней к площади исходной опухоли и к площади струпа (критерий Стьюдента)

Критерии	Mean1	Mean2	t	dF	p-level	Valid N1	Valid N2
S (через 85-95 дней) / S (опухоль), %	-3,6	-9,3	0,3264	40	0,7458	22	20
S (через 85-95 дней) / S (струп), %	-6,0	2,1	-0,3538	40	0,7254	22	20

Проверка статистической значимости отличий между группами не выявила значимых отличий.

Таким образом, дополнительная конечная точка – отличие в степени уменьшения площади рубца – не достигнута.

Данные о типе рубца, сформированного через 85-95 дней после электроэксцизии, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Тип рубца, сформированного через 85-95 дней (количество пациентов)

Группы пациентов	Нормотрофический рубец	Гипертрофический рубец	Всего
Группа 1 (Эгаллохит)	19	3	22
Группа 2 (Левомеколь)	6	14	20
Всего	25	17	42

При оценке значимости отличий между группами по соотношению доли пациентов с нормотрофическим и гипертрофическим рубцом различий во влиянии препаратов на тип рубца не обнаружено ($p=0,1968$, критерий $\chi^2=1,67$).

Заключение

Таким образом, применение Эгаллохита (Галадерм) в группе больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями кожи, получающих лечение электроэксцизией, позволило достичь результатов по величинам Ванкуверского индекса, полученным через 25-30 дней, интенсивности воспалительных явлений, количеству воспалительных элементов, соотношениям площади рубца через 85-95 дней к площади исходной опухоли и к площади струпа, типу рубца, сформированного через 85-95 дней после электроэксцизии, достоверно не отличающихся от показателей группы больных, пролеченных левомеколем. Эти результаты обосновывают возможность применения Эгаллохита (Галадерм) для профилактики патологического рубцевания у больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями кожи после электроэксцизии.

Список литературы

1. Владимиров Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека // Эфферентная медицина. - М.: ИБМХ РАМН, 1994. - С. 51-67.
2. 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.
3. 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
4. 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;
5. 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
6. Tatti S., Swinehart J. M., Thielert C., Tawfik H., Mescheder A., Beutner K. R. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. - 2008. - Vol. 111(6). - P. 1371-1379.
7. 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 // Anti-cancer Res. - 2004. - Vol. 24. - № 5A. - P. 3065-3073
8. 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.