

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА

**М. Рябова,
М. Улупов,
Г. Портнов**

Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E-mail: gleb_portnov@mail.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) новообразований – один из самых современных методов их лечения. Описано применение ФДТ у 6 пациентов с тяжелыми распространенными формами рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Ключевые слова: оториноларингология, рецидивирующий респираторный папилломатоз, фотодинамическая терапия.

Среди доброкачественных опухолей верхних дыхательных путей рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) занимает особое место. Являясь достаточно редким заболеванием, РРП вследствие высокой частоты рецидивирования, агрессивности течения и возможности нарушения проходимости верхних дыхательных путей составляет одну из сложнейших проблем ларингологии, особенно при начале заболевания в детском возрасте. Несмотря на известность возбудителя – HPV разных типов [6, 11, 16 и др.], пусковые факторы развития папилломатоза неочевидны. Основной причиной ювенильной формы папилломатоза является инфицирование вертикальным путем при прохождении ребенка через родовые пути матери, зараженной HPV [6, 10, 13, 14]. При этом остается непонятным, почему при обнаружении вируса в назальном секрете у 30% детей, подверженных воздействию им в родовых путях, далеко не у всех из них проявляется РРП [13]. При РРП у взрослых активация пролиферации пораженных вирусом клеток базального эпителия слизистой происходит вследствие снижения иммунитета на местном и системном уровнях [6, 7]. Однако причины прогрессирования заболевания, его связь с иммунным статусом организма до конца непонятны.

Современный подход к лечению РРП носит комплексный характер и предусматривает применение консервативных и хирургических методов. В консервативной терапии используются противовирусные средства, препараты и индукторы интерферона, цитостатики, однако их эффективность при применении в режиме монотерапии крайне невысока [4–6, 15]. Одна из главных задач лечения – восстановление проходимости дыхательных путей. Восстановление социально приемлемого голоса одинаково важно как для лиц с относительно благоприятным вариантом папилломатоза, проявляющегося только дисфонией, так и для хронических канюленосителей. Хирургическое удаление папиллом верхних дыхательных путей остается не только основным методом борьбы с нарастающей обструкцией дыхательных путей,

но и средством улучшения качества жизни больных. Однако разработка большого числа разнообразных методик хирургического удаления папиллом (с помощью «холодных» инструментов, лазера, коблатора, радиочастотного скальпеля, шейвера и т.д.) не привела к значимому уменьшению частоты рецидивирования папиллом и, скорее, свидетельствует о том, что проблема РРП не имеет чисто хирургического решения [1]. Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости сочетания хирургических методов лечения с консервативными. Продолжается активный поиск метода адьювантной консервативной терапии, направленной на уменьшение частого рецидивирования папиллом гортани и трахеи [4–6, 15].

В литературе в последнее время встречается все больше сообщений о применении при РРП фотодинамической терапии (ФДТ). Этот метод основан на способности молекулы фотосенсибилизатора (ФС) поглощать свет определенной волны и запускать фотохимические реакции с выделением повреждающего внутриклеточные структуры высокоактивного (синглетного) кислорода [9]. История метода восходит к 1900 г., когда О. Raab впервые заметил губительное воздействие активации красителя солнечным светом на двигательную активность инфузорий [8]. Активное внедрение ФДТ в клиническую практику как одного из методов лечения онкологических заболеваний началось после того, как Т. Dougherty и соавт. в 1975 г. доложили об элиминации опухоли молочных желез у крыс после облучения красным светом [8]. Ими был использован дериват гематопорфирина (HrD), дальнейшее изучение и экспериментальное применение которого привело к разработке первого официально зарегистрированного в 1996 г. ФС фотофрина. После этого годами активно разрабатывались и внедрялись в практику новые ФС на основе гематопорфирина, хлорофилла, фталоцианинов. В дальнейшем с развитием ФДТ появились и первые упоминания о ее применении при папилломавирусной инфекции. К преимуществам ФДТ относят:

- хорошие косметический и функциональный результаты;
- отсутствие побочных эффектов и осложнений;
- возможность многократного повторения сеансов ФДТ без развития резистентности;
- возможность ее сочетания с любыми другими методами лечения [1, 9].

М. Shikowitz и соавт. в 1988 г. сообщили об успешном применении ФДТ с фотофрином на искусственно созданных папилломах у мышей, а в 1998 г. — об опыте применения ди-гематопорфиринэстера у 48 пациентов со среднетяжелым и тяжелым папилломатозом гортани. Анализ полученных авторами данных показал статистически достоверное снижение (в 2,5 раза) частоты рецидивирования процесса при отсутствии интратканевой элиминации вируса [11].

В 2005 г. М. Shikowitz и L. Abramson опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования ФДТ с фосканом у больных РРП. Они оценили влияние ФДТ на скорость роста папиллом (СРП) и выявили ее достоверное снижение. Однако характерной особенностью был отсроченный эффект облучения — снижение СРП наблюдалось через 6–9 мес. У ряда пациентов была достигнута ремиссия на 3–5 лет, у некоторых из них — снижение СРП на 25–50% [12].

Стоит отметить, что используемые в приведенных исследованиях ФС имеют длительный период выведения, а один из возможных побочных эффектов их введения — их активация

солнечным светом. Так, период полного выведения из организма препаратов дериватов гематопорфирина (фотофрина) составляет 2 мес, а метилтетрагидроксихлорина (фоскан) — около 2 нед. Благодаря разработкам новых фоточувствительных веществ с более коротким сроком выведения современная ФДТ позволяет избежать нежелательных фотохимических реакций.

В 2007 г. В.В. Соколов и соавт. сообщили о результатах применения двухэтапного комбинированного подхода к лечению РРП. Сочетанное применение лазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции или электрорезекции с последующей адьювантной ФДТ через 2–3 нед, по данным авторов методики, позволяет добиться полного регресса заболевания у 78% больных, частичного — у 22%. При этом срок безрецидивного наблюдения в среднем составил 32 мес (у пациентов с полным регрессом), максимальный — 7 лет. В случае стойкой ремиссии авторами констатирована эрадикация вируса (отсутствие при молекулярном исследовании папилломавируса по результатам биопсии в динамике). В исследовании применялись (как внутривенно, так и ингаляционно) несколько видов ФС — аласенс, радахлорин, фотосенс, фотогем [2].

Об успешном опыте применения ФДТ при РРП сообщается и в статье С. Zhou и соавт. (2014). Представлено 3 клинических случая ювенильного респираторного папилломатоза, при которых ФДТ произведена во время первой операции. У пациентов-детей под наркозом при прямой ларингоскопии удаляли папилломы гортани с помощью холодной плазмы и далее сразу или через какое-то время проводили ФДТ с использованием аппликационно нанесенного 20% раствора гидрохлорида аминолевулиновой кислоты (суммарно до 3 сеансов). Производилось облучение диодным лазером при длине волны 635 нм, мощности 280–300 мВт, экспозиции 30 мин. Переданная энергия составила от 100 до 200 Дж/см². В случае обнаружения резидуальных папиллом перед сеансом ФДТ их удаляли. Авторы сообщают, что за 6 мес наблюдения рецидивов не было. Одной из причин успеха они считают специфическое повреждение пораженных вирусом клеток, предотвращающее местный рецидив благодаря элиминации вируса [16].

Несмотря на небольшое число подобных исследований и включенных в них пациентов, их результаты свидетельствуют о перспективности применения ФДТ в лечении РРП. Однако требуется уточнить режимы и варианты лазерного облучения при использовании разных ФС. Противоречивы и данные о влиянии ФДТ на СРП.

Мы поставили перед собой цель выбрать оптимальные варианты (параметры) применения ФДТ и оценить ее эффективность в лечении тяжелых форм РРП.

В клинике оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с 2006 г. изучаются возможности ФДТ в лечении злокачественных и доброкачественных новообразований ЛОР-органов. За это время ФДТ была применена в комплексном лечении 6 пациентов (2 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 20 до 36 лет (средний возраст — 26 лет) с распространенным, агрессивно протекающим папилломатозом гортани и трахеи. У всех пациентов была ювенильная форма РРП, которая дебютировала в возрасте от 2 до 12 лет (в среднем — в 5 лет). На момент включения в исследование пациенты перенесли от 22 до 100 оперативных вмешательств по удалению папиллом гортани и трахеи. Все были хроническими канюленосителями. Неоднократно

проводились курсы консервативной терапии РРП (препараты и индукторы интерферона, цитостатики).

Распространенность папилломатозного процесса оценивали при фиброларинготрахеоскопии, которую выполняли как трансназально, так и через трахеостомический канал при удаленной трубке. У всех пациентов папилломы поражали все 3 этажа гортани и распространялись на верхнюю треть трахеи. У 4 больных в патологический процесс были вовлечены также трахеостомический канал и средняя треть трахеи. У 2 мультиспиральная компьютерная томография выявила поражение папилломами паренхимы легких, что было подтверждено результатами трансбронхиальной биопсии.

Выбор данной группы пациентов для ФДТ, с одной стороны, был продиктован тяжестью их заболевания и неэффективностью проводимой ранее терапии, а с другой стороны — тем, что наличие трахеостомы позволило обезопасить пациентов от возможного стеноза гортани и трахеи в результате реактивных воспалительных явлений в раннем послеоперационном периоде.

Каждому пациенту было проведено от 2 до 6 процедур (сеансов) ФДТ гортани и трахеи (всего 23 сеанса). Интервалы между сеансами составляли от 1 до 20 мес (в среднем — 7 мес); 8 сеансов ФДТ применялись как единственный метод лечения, остальные 15 — после хирургического лазерного удаления папиллом (интраоперационно или спустя 10–14 дней после операции).

В качестве ФС использовали российские препараты II поколения из группы хлоринов: фотодитазин (50% раствор — 10 мл в 1 флаконе; 0,5% фотодитазин-гель) и радахлорин (0,35% раствор — 10 мл в 1 флаконе). ФС вводили внутривенно капельно или аппликационно в виде геля (фотодитазин-гель). Дозировка ФС при системном введении составляла от 0,5 до 1,2 мг/кг, интервал между внутривенным введением ФС и облучением — от 1 до 3 ч. Использовали постоянные режимы лазерного облучения мощностью от 500 мВт до 2 Вт, время облучения варьировало от 5 до 15 мин, суммарная переданная энергия — от 150 до 450 Дж/см². При местном использовании ФС (2 случая) фотодитазин в форме геля наносили на слизистую гортани и трахеи за 30 мин до лазерного воздействия.

Облучение производилось в 19 случаях в условиях тотальной внутривенной анестезии, высокочастотной вентиляции через ларинготрахеальный катетер или трахеостому, в 4 случаях — под местной аппликационной анестезией 10% раствором лидокаина. В условиях тотальной внутривенной анестезии лазерное облучение выполняли волоконным световодом, проведенным через прямой опорный ларингоскоп, в условиях местной анестезии — через рабочий канал фиброларингоскопа. Использовали полупроводниковый лазерный аппарат с длиной волны излучаемого света 665 нм и разные виды кварцевых световодов: без наконечника, с цилиндрическими диффузорами длиной 2 и 3 см или микролинзой. Волоконные световоды без наконечника или с микролинзой в основном применяли при облучении папиллом в вестибулярном и голосовом отделах, с цилиндрическими диффузорами — при папилломах в подголосовом отделе гортани и трахеи.

Степень регресса папиллом, болевой синдром и реактивные воспалительные явления в послеоперационном периоде варьировали в зависимости от дозы световой энергии и ФС, площади зоны облучения. Значимых различий в эффектах радахлорина и фотодитазина мы не отметили. При дозах ФС от 0,6 до 1,0 мг/кг и дозах светового облучения от

80 до 200 Дж/см² воспалительная реакция была от слабой до умеренной, болевой синдром — незначительным, при дозах ФС > 1 мг/кг и дозах светового облучения ≥ 300 Дж/см² воспалительная реакция была выраженной, проявлялась отеком не только самих папиллом, но и всей слизистой гортани, петехиальными кровоизлияниями. Диффузный отек слизистой оболочки гортани в некоторых случаях был столь выраженным, что мог бы вызвать явления острого стеноза верхних дыхательных путей в отсутствие трахеостомы. Отторжение папиллом продолжалось 1–2 нед, зона лазерного воздействия заживала под фибриновым налетом. Эпителизация наступала через 2–4 нед.

В 10 случаях (сеансы облучения), когда ФДТ использовалась как единственный метод лечения обширного папилломатозного поражения гортани и трахеи, полный регресс папиллом был достигнут лишь дважды при достаточно агрессивных режимах ФДТ-воздействия, в остальных случаях регресс был частичным. Использование агрессивных режимов ФДТ (доза ФС > 1 мг/кг, доза светового облучения — 300–400 Дж/см²) приводило к выраженным реактивным воспалительным явлениям и болевому синдрому, сохранявшемуся до 2 нед и с трудом купируемому приемом ненаркотических анальгетиков. По нашему мнению, такой режим вмешательства излишне травматичен, учитывая доброкачественный характер патологического процесса и вероятность повторных вмешательств.

Интересно, что выраженная реакция на ФДТ-воздействия не привела к формированию рубцов в гортани и трахее. Наши наблюдения полностью согласуются с данными литературы о хороших функциональных результатах ФДТ. Приняв во внимание опыт монотерапии РРП, в остальных 11 случаях мы сочетали лазерное микрохирургическое удаление крупных экзофитно растущих папиллом с интра- или послеоперационной ФДТ мелких стелющихся папиллом, используя при этом более щадящие режимы ФДТ (доза ФС — 0,7–0,8 мг/кг, доза световой энергии — 150–200 Дж/см²). Сочетание лазерной хирургии с ФДТ позволило добиться практически полного регресса папиллом во всех 11 случаях.

В 2 случаях ФДТ под местной анестезией процедура была затруднена выраженной реакцией больных на облучение. Несмотря на местную анестезию и премедикацию, больные жаловались на ощущение жжения и боль, которые приводили к непроизвольному сглатыванию и кашлю. Облучение приходилось на время прерывать, точность подведения лазерного излучения страдала из-за постоянного движения операционного поля. В обоих случаях процедура была прекращена до достижения планируемой дозы световой энергии и достигнут лишь частичный регресс папиллом.

Таким образом, при распространенном папилломатозе гортани с поражением всех ее отделов и обтурацией просвета ФДТ оказалась эффективной при высоких дозах ФС и световой энергии, что, однако, было сопряжено с выраженным реактивным воспалением и болевым синдромом в послеоперационном периоде. Более целесообразным в таких случаях выглядит либо сочетание ФДТ с лазерной хирургией, либо многократное повторение сеансов ФДТ в более щадящих режимах. Однако ввиду высокой стоимости ФС многократное повторение ФДТ выглядит менее предпочтительным. Ни в одном случае не наблюдалось рубцевания в послеоперационном периоде или усугубления уже имевшегося рубцового процесса в гортани, даже при поражении передней комиссуры. Значительное субъективное улучшение голоса было достигнуто у всех пациентов.

С клинической и научной точек зрения наиболее интересно влияние ФДТ на СРП и частоту рецидивирования папиллом. Согласно предложенной А. Abramson в 1992 г. модифицированной методике оценки скорости СРП, она поддается путем деления индекса папиллом на число дней, прошедших с последнего оперативного вмешательства до очередного выявления папиллом при осмотре. Индекс папиллом рассчитывают по существующей с 1985 г. методике Н. Kashima и соавт. в баллах; он представляет собой суммарную количественную и качественную оценку анатомически пораженных структур гортани и трахеи [3]. Из-за обширного поражения папилломатозным процессом практически всех отделов гортани и части трахеи, а также неполной эрадикации патологического процесса точная оценка СРП по применяемым в литературе схемам в нашем исследовании не представлялась возможной. Но, поскольку все пациенты находились у нас на лечении в течение длительного времени (от 3 до 10 лет), в том числе и до ФДТ, мы можем констатировать у 5 из 6 больных клинически значимое улучшение течения РРП: уменьшение агрессивности роста и распространенности папилломатозного процесса в облученных отделах. При выполнении очередного микрохирургического удаления папиллом после облучения отмечались уменьшение количества папилломатозных масс в облученных ранее отделах гортани, изменение площади поражения либо изменение процесса роста папиллом с активного экзофитного на менее активный стелющийся. Снижение СРП в результате 2 сеансов ФДТ позволило деканюлировать 1 пациентку, что, безусловно можно считать большим успехом, учитывая тяжесть заболевания и давность канюленосительства.

Исходя из результатов исследования, мы считаем обоснованными следующие выводы:

- ФДТ может быть эффективной как самостоятельный метод лечения при распространенных стелющихся папилломах гортани; при экзофитном росте папиллом целесообразно использовать ФДТ как дополнение к их микрохирургическому удалению;
- учитывая возможность развития выраженного реактивного отека слизистой оболочки гортани в ответ на ФДТ, безопаснее применять этот метод лечения у трахеотомированных больных; может представлять опасность сочетание высоких доз световой энергии (>300 Дж/см²) и ФС (>1 мг/кг), а также одномоментное облучение всех отделов гортани;
- при неоднократном повторении процедуры ФДТ у больных с агрессивно протекающим РРП отмечается отчетливая тенденция к замедлению СРП; для подтверждения статистической значимости этого эффекта ФДТ необходимы большее число наблюдений и их большая продолжительность.

Литература

1. Карпищенко С.А. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивирующего респираторного папилломатоза // Вестн. оториноларингол. – 2011; 4: 30–2.
2. Соколов В.В. и др. Комбинированная эндоларингеальная видеозендоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи // Оториноларингология. – 2007; 6: 4–9.
3. Abramson A. et al. Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1992; 118 (1): 25.
4. Auburn K. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Antiviral Therapy. – 2002; 7 (1): 1–10.
5. Chadha N., James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010; 1.
6. Derkay C., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review // The Laryngoscope. – 2008; 118 (7): 1236–47.
7. Larson D., Derkay C. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis // JAMA. – 2010; 118 (6–7): 450–4.
8. Pervaiz S., Olivo M. Art and science of photodynamic therapy // Clin. exper. pharmacol. physiol. – 2006; 33 (5–6): 551–6.
9. Plaetzer K. et al. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects // Lasers in medical science. – 2009; 24 (2): 259–68.
10. Puranen M., Yliskoski M., Saarikoski S. et al. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996; 174: 694–9.
11. Shikowitz M. et al. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results // The Laryngoscope. – 1998; 108 (7): 962–7.
12. Shikowitz M. et al. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005; 131 (2): 99–105.
13. Tenti P., Zappatore R., Migliora P. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latest infections // Obstet. Gynecol. – 1999; 93: 475–9.
14. Tseng C., Liang C., Soong Y. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between rate and mode of delivery // Obstet. Gynecol. – 1998; 91: 92–6.
15. Wiatrak B. Overview of recurrent respiratory papillomatosis // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003; 11 (6): 433–41.
16. Zhou C. et al. Coblation plus photodynamic therapy (PDT) for the treatment of juvenile onset laryngeal papillomatosis: case reports // World J. Surg. Oncol. – 2014; 12 (1): 275.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR DISSIMINATED RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS

M. Ryabova, M. Ulupov, G. Portnov

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Photodynamic therapy (PDT) for neoplasms is one of their most current treatments. The paper describes the use of PDT in 6 patients with severe disseminated recurrent respiratory papillomatosis.

Key words: recurrent respiratory papillomatosis, photodynamic therapy.