УДК 616.22-006.52-085:615.27

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов, К. В. Акопян, И. О. Куликов

PHOTODYNAMIC THERAPY OF ADULT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS WITH 5-AMINOLAEVULANIC ACID

I. G. Guseynov, Kh. Sh. Davudov, I. I. Nazhmudinov, K. V. Akopyan, I. O. Kulikov

ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» (Директор – проф. Н. А. Дайхес)

Фотодинамическая терапия – это новый и многообещающий метод в лечении папилломатоза гортани. Нами разработана методика лечения папилломатоза гортани у взрослых путем двухэтапного лечения с удалением папиллом с помощью CO_2-лазера как первый этап лечения и последующей через 5 дней фотодинамической терапией с отечественным препаратом «Аласенс». За 2009 г. с применением нового метода пролечено 5 больных, безрецидивный период более года достигнут у 4 больных.

Ключевые слова: *папилломатоз гортани, фотодинамическая терапия, 5-аминолевулиновая кислота.*

Библиография: *9 источников.*

Photodynamic therapy is a new and promising method in a field of laryngeal papillomathosis. In our center we elaborate a new method of treatment with two steps: as a first step we perform a papilloma excision with CO2 laser under the general anesthesia ad as a second step – a photodynamic therapy with Russian photosensitiser "Alasens". In 2009 we use this method in 5 cases, 4 patients has no recurrences in 1 year.

Keywords: *laryngeal papillomathosis, photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid.*

Bibliography: *9 sources.*

Фотодинамическая терапия – это новый и один из наиболее многообещающих методов в лечении заболеваний поражений головы и шеи. Сама идея фотодинамической терапии не нова. Еще в 1903 г. A. Jesionek и V. H. Tappeinner [5] описали эту методику как способ лечения человеческих опухолей с использованием эозина в роли фотосенсибилизатора. К сожалению, метод не получил дальнейшего распространения.

Во второй половине XX века интерес к фотодинамической терапии вернулся. С этого момента появляются множественные работы об использовании фотодинамической терапии в различных областях медицины и описания все большего и большего количества фотосенсибилизаторов.

Как нам теперь известно, существуют три основных элемента фотодинамической терапии: кислород, фотосенсибилизатор и видимый свет [4]. Фотосенсибилизатор активируется светом и вступает в реакцию с молекулярным кислородом с продукцией синглетного кислорода. Эта форма кислорода высоко реактивна и за свою короткую жизнь диффузирует только на расстояние 0,01–0,02 μм. Синглетный кислород работает двумя способами: убивает опухолевые клетки путем индукции апоптоза и некроза и путем повреждения микрососудов опухоли [3].

Основные преимущества ФДТ перед химио- и лучевой терапией – это 100%-ная специфичность, отсутствие нежелательных системных эффектов и возможность повторного использования в той же анатомической области в случае рецидива заболевания. Все эти свойства основаны на способности опухолевых клеток аккумулировать фотосенсибилизатор лучше, чем нормальная ткань и свойстве фотосенсибилизаторов не накапливаться в клеточном ядре, что способствует более или менее быстрой утилизации и с использованием стандартных путей. Эти две опции дают нам возможность использовать ФДТ в области предраковых и злокачественных заболеваний [2, 9].

Фотосенсибилизатор может поступать в клетку двумя путями. В одном случае мы можем использовать синтетические фотосенсибилизаторы, или мы можем стимулировать производство естественных фотосенсибилизаторов. В первой группе мы имеем несколько фотосенсибилизаторов, разделенных на две группы, во второй же – только 5-аминолевулиновую кислоту.

Основным фотосенсибилизатором первой группы является эфир дигематопорфирина (porfimer sodium). Это был первый фотосенсибилизатор, получивший разрешение к применению, и он теперь лицензирован к применению в пищеводе, легких, желудке, шейке матки и мочевом пузыре. Несмотря на это, он не очень активен в тканях, так как используемый для активации свет длиной волны 630 нм проникает в ткани на крайне небольшое расстояние и способность тканей к поглощению света на этой длине волны также слаба. Таким образом, глубина эффективности ограничена 0,5 см. Более того, кожная чувствительность сохраняется многие недели.

Синтетические фотосенсибилизаторы второго поколения имеют более короткий период фоточувствительности, большую длину волны активирующего света и, следовательно, увеличенную глубину эффективности, больший выход синглетного кислорода и лучшую селективность к опухолям. Ко второму поколению систетических фотосенсибилизаторов относятся хлорины, тексафирины, пурпурины и фталоцианины. Имеется большое количество работ об использовании этих фотосенсибилизаторов в гинекологии, урологии, дерматологии и в лечении раковых и предраковых заболеваний головы и шеи.

По нашему мнению, одна из наиболее многообещающих областей применения в фотодинамической терапии заболеваний головы и шеи – это терапия гортанного папилломатоза. Возможность фотодинамической терапии в этой области была описана A. L. Abramson и соавторами в нескольких работах [6]. Они использовали фотосенсибилизаторы первого и второго поколенияй на животных моделях [1] и в клинической практике [7], достигнув хороших результатов.

В России исследования в применении ФДТ при гортанном папилломатозе начались в начале XXI века в различных научных центрах. Большинство из них используют российский фотосенсибилизатор второго поколения «Радахлорин». В большинстве работ ФТД использовалась как единственный метод лечения. Нами была обнаружена только одна работа об использовании ФДТ в сочетании с эндоскопической техникой [8]. Как и в других случаях, использовались синтетические фотосенсибилизаторы («Радахлорин», «Фотогем», «Фотосенс»).

Как и все лекарственные средства, синтетические фотосенсибилизаторы имеют множественные преимущества и не менее множественные недостатки, и, по нашему мнению, в случае гортанного папилломатоза их недостатки перевешивают.

При помощи и поддержке Департамента оториноларингологии и хирургии головы и шеи Phillips-University (Марбург, Германия) мы разработали наш собственный метод лечения папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты.

5-аминолевулиновая кислота является прекурсором эндогенного фотосенсбилизатора протопорфирина IX, и ее активно применяют в урологии, гинекологии и дерматологии для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Пациенты и методы исследования. В данном исследовании мы использовали пациентов с гистологически доказанным папилломатозом гортани в период февраль–май 2009 г. Каждый пациент был подвергнут непрямой эндоскопии гортани под местной анестезией с использованием жестких и гибких эндоскопов. Выбранным пациентам проводилось двухэтапное лечение.

Как первый этап лечения мы использовали эндоскопическое удаление папиллом гортани под наркозом с применением CO_2-лазера или обычного инструментария. После операции в течение 5 дней мы ежедневно осматривали пациента, ожидая момента, когда послеоперационный отек практически исчезнет. Дождавшись этого момента, мы начинали второй этап лечения.

Как второй этап лечения мы проводили пациенту сеанс фотодинамической терапии с применением гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (препарат «Аласенс»).

За 1,5–2 ч до сеанса мы разводили 3 г «Аласенса» в 200 мл дистиллированной воды и полученный раствор давали выпить пациенту (из расчета 30–50 мг/кг массы тела).

Затем под общей анестезией проводили прямую ларингоскопию и установку волоконно-оптического проводника с цилиндрическим рассеивателем. Используя систему ЛЕСА-1 [гелий-неоновый лазер, длина волны – 632,8 нм (красный свет)], мы облучали целевую зону лазером мощностью 250–300 мВ/см^2, суммарная доза энергии – 150–180 Дж/см^2.

После процедуры пациента до вечера помещали в затемненную комнату.

Фотофиксация результатов проводилась через 48 ч, 1 неделю и будет проводиться 3 и 6 месяцев спустя.

Результаты. В период с февраля по март 2009 г. фотодинамической терапии были подвергнуты 5 пациентов, четыре из которых женского пола. Возраст пациентов варьировался от 18 до 28 лет. Три пациента подвергались ранее хирургическому вмешательству более 2 раз, в одном случае пациент страдал папилломатозом гортани с 3-летнего возраста, и этот же пациент ранее был подвергнут фотодинамической терапии с использованием синтетического фотосенсибилизатора («Радахлорин»).

Клинический пример № 1

Пациентка В., 19 лет, страдает папилломатозом гортани более 4 лет. В 2004 г. перенесла удаление папиллом под общей анестезией, но впоследствии они появились вновь. При обследовании в нашей клинике выявлены папилломы вдоль обеих голосовых складок и в области передней комиссуры.

Больной было проведено удаление папиллом CO_2-лазером. Послеоперационный период – без осложнений. На пятый день после процедуры под общей анестезией выполнена фотодинамическая терапия, для проведения светового излучения использовалось оптоволокно с цилиндрическим рассеивателем.

При дальнейшем наблюдении выявлены точки некроза по всему операционному полю и небольшой отек слизистой гортани. При контрольном осмотре через 1 неделю – нормальная картина гортани, без признаков папилломатозных масс. Больная выписана домой, контрольный осмотр – через 3 и 6 месяцев.

Клинический пример № 2

Пациентка В., 22 лет, страдает от возвратного папилломатоза гортани с 3-летнего возраста. В течение жизни перенесла более 37 операций на гортани, все – с непродолжительным эффектом. В марте 2003 г. подвергалась фотодинамической терапии с применением синтетического фотосенсибилизатора второго поколения («Радахлорин») с положительным эффектом, однако через 2 месяца папилломы появились вновь. При обследовании в нашей клинике обнаружены папилломы в области комиссуры, правой и левой голосовых связках, без перехода в подголосовое пространство.

Больной было проведено удаление папиллом CO_2-лазером. Послеоперационный период – без осложнений. На пятый день после процедуры под общей анестезией выполнена фотодинамическая терапия, для проведения светового излучения использовалось оптоволокно с цилиндрическим рассеивателем.

При контрольном осмотре через неделю — сохраняется незначительный отек гортани, отхождение фибрина. Больной проводились контрольные осмотры через 1 и 3 месяца. При осмотре через 3 месяца после операции наблюдался рост папиллом в области основания надгортанника. Принято решение об оперативном вмешательстве с последующей фотодинамической тера-пией.

Клинический пример № 3

Единственный мужчина в нашем исследовании, 28 лет, страдает папилломатозом гортани с 2002 г. В том же году перенес удаление папиллом и в течение 2 лет после вмешательства никаких жалоб у пациента не было. По прошествии 2 лет у пациента появилась и стала нарастать осиплость голоса, в связи с чем он и обратился к нам.

При непрямой ларингоскопии у больного выявлены папилломы на правой голосовой складке, не перекрывающие просвет гортани и не приводящие к нарушению дыхания.

Больному было проведено удаление папиллом CO_2-лазером. Послеоперационный период – без осложнений. На пятый день после процедуры под общей анестезией выполнена фотодинамическая терапия. При контрольном обследовании через 1 неделю, 1 и 3 месяца после операции рецидива папиллом выявлено не было.

Результаты. Во всех случаях, что мы использовали в нашем исследовании, у нас не было никаких послеоперационных осложнений. Небольшой отек после фотодинамической терапии полностью исчезал в течение недели, не приводя к нарушению дыхания. Кожная светочувствительность, являющаяся большой проблемой при применении других фотосенсибилизаторов, в нашем случае была минимальной и одного вечера в затемненной палате хватало для полного ее исчезновения.

Все эти пациенты были обследованы и оперированы в период с марта по май 2009 г. Спустя 3 месяца было проведено контрольное исследование. В случаях 1, 3 рецидива заболевания не наблюдалось, и только в одном случае, номер 2, была выявлена одиночная папиллома на основании надгортанника.

Заключение. В заключение хотим сказать, что, конечно, 5-аминолевулиновая кислота хоть не является самым современным и лучшим фотосенсибилизатором, однако, по нашему мнению, наиболее подходит для рецидивирующего папилломатоза гортани, и нам удалось найти путь, при котором ее свойства раскрываются наиболее полно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson A. L., Waner M., Brandsma J. The clinical treatment of laryngeal papillomas with hematoporphirin therapy // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 1988; N 114. – P. 795–800.
2. Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers // Laser. Surg. Med. 2006; N 38. – P. 349–355.
3. Foscan newsletter. Photodynamic therapy: current status. – 2007.
4. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. // Lancet. Oncol. 2000; N 1. P. 212–219.
5. Jesionek A., Tappeiner V. H. Zur Behandlung der Hautcarcinomemet Fluoresceinenden // MMW 1903; N 47. – P. 2042–2044.
6. Shikowitz M. J., Steinberg B. M., Abramson A. L. Hematoporphirin derivate therapy of papillomas // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 1986; N 112. P. 42–46.
7. Shicowitz M. J., Abramson A. L., Steinberg B. M. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) clorin for respiiratory papillomatosis // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2005; N 131. P. 99–105.
8. Sokolov V., Gladyshev A., Telegina L. Combined endolaryngeal videoendoscopic surgery and photodynamic treatment of patient with recurrent laryngeal and tracheal papillomatosis // Vestn. otorinolaryngol. 2007; N 6. P. 4–9.
9. Weinig B. L, D'Cruz A., Bruce R. P. Foscan-mediated photodynamic therapy in the palliative treatment of advanced head and neck cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2000; 19.

Гусейнов Исмаил Гасанович – аспирант Научно-клинического центра оториноларингологии. 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15; тел.: +79167452758, e-mail: ismail1982@mail.ru; **Давудов** Хасан Шаманович – д-р мед. наук, проф., зам. директора Научно-клинического центра оториноларингологии, e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru; **Нажмудинов** Ибрагим Исмаилович – канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник Научно-клинического центра оториноларингологии; тел.: +79163540918, e-mail: ibragimlor@mail.ru; **Акопян** Карен Валериевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник Научно-клинического центра оториноларингологии; тел.: +79032301493, e-mail: ajbolit_64@mail.ru; **Куликов** Игорь Олегович – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник Научно-клинического центра оториноларингологии; тел.: +79168526816, e-mail: kigor1974@yandex.ru.