

Макаров О.В., Хашукоева А.З., Отдельнова О.Б., Купсева Е.С.

## Опыт применения фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний

Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Otdelnova O.B., Kupeeva E.S.

### Our experience in treating gynaecological diseases with photodynamic therapy

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

В работе была проведена оценка эффективности лечения гинекологических заболеваний с использованием ФДТ. ФДТ – это метод, основанный на воздействии на патологическую ткань светом после предварительного введения в организм фотосенсибилизатора, продуцирующего синглетный кислород, оказывающий цитотоксический эффект. В исследование было включено 60 женщин с гиперплазией эндометрия, 72 пациентки с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки и 50 пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы. В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат фотодитазин. Лазерное воздействие с длиной волны 662 нм осуществляли через 1,5–2 часа после введения фотосенсибилизатора в организм. Длительность светового воздействия варьировала от 15 до 40 минут в зависимости от характера патологического процесса, доза составила от 80 до 300 Дж/см<sup>2</sup>. Результаты исследования показали его высокую лечебную активность, минимальное количество осложнений и побочных эффектов. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, гиперплазия эндометрия, дистрофические заболевания вульвы, доброкачественные заболевания шейки матки.

In the study effectiveness of photodynamic therapy (PDT) for treating gynecological diseases has been assessed. Photodynamic therapy is a technique when tissues are irradiated with specific laser light after a photosensitizer which produces singlet oxygen, having a cytotoxic effect, is applied. Sixty patients with endometrial hyperplasia, 72 women with background and precancerous uterus cervix pathology and 50 women with dystrophic vulva processes were involved into the study. The affected area was treated with photosensitizer photoditazin. 1.5–2 hours later it was irradiated with red laser light having 662 nm wavelength; exposure time varied from 15 to 40 minutes depending on the pathologic process; energy density was 80–300 J/cm<sup>2</sup>. The results obtained have shown that PDT has high curative activity, minimal number of complications. Thus, this technique can be considered as a method of choice. *Key words:* photodynamic therapy, endometrial hyperplasia, vulva dystrophic diseases, benign pathologies in the uterine cervix.



них формах злокачественных заболеваний, а также при туберкулезе и в качестве компонента комбинированной паллиативной терапии рака различных локализаций [7, 9]. Применение ФДТ в гинекологии было применено с целью лечения злокачественных поражений шейки матки и вульвы [1, 4, 6, 10].

Механизм действия ФДТ основан на селективной деструкции патологических клеток вследствие фотохимической реакции при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света с определенной длиной волны, уникальной для каждого фотосенсибилизатора. В результате фотохимической реакции происходит генерация синглетного кислорода внутри клеток и образование свободных радикалов, повреждающих мембраны и органеллы клеток, наиболее интенсивно накапливающих фотосенсибилизатор и вызывающих их гибель по механизму некроза и апоптоза [12]. На протяжении более чем полувековой истории существования метода ФДТ его развитие шло как по пути поиска «идеального» фотосенсибилизатора (ФС) с высокой аффинностью и селективностью накопления в патологических клетках, стремительной фармакодинамикой и низкой кожной фототоксичностью, так и по пути создания мощных источников света и совершенствования световолоконной оптики для доставки излучения к тканям [3]. Дальнейшее развитие ФДТ привело к замене ФС 1-го поколения, являющихся производными гематопорфиринов, на ФС 2-го поколения. Среди новых фотосенсибилизаторов наиболее перспективными считаются производные хлорина е6.

В настоящее время ФДТ признана не только стандартным методом лечения злокачественных опухолей, но и значительно расширился спектр заболеваний неопухоловой природы, для лечения которых также с успехом применяют ФДТ [5, 8].

Однако оценка роли и места ФДТ, а также эффективность ее применения при лечении иных нозологических форм, таких как фоновые и предраковые заболевания шейки матки, эндометрия и вульвы, изучены недостаточно.

Поиск новых высокотехнологичных методов лечения в гинекологии в последние десятилетия направлен на создание и внедрение новых минимально инвазивных органосохраняющих методов лечения, позволяющих выполнять вмешательство в амбулаторных условиях. Следует отметить, что многие гинекологи указывают на перспективность применения в клинической практике метода ФДТ.

Кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова накоплен 10-летний опыт применения ФДТ при различных гинекологических патологиях.

### Материалы и методы

ФДТ проводилась при таких нозологических формах гинекологических заболеваний, как неопухоловые заболевания шейки матки, гиперплазия эндометрия и дистрофические процессы слизистой вульвы.

Первую группу больных составили 72 женщины с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст  $43,2 \pm 0,3$  года). По нозологическим формам все больные распределились следующим образом: у 37 (51,38%) пациенток диагностирована эктопия шейки матки, у 14 (19,4%) – лейкоплакия, у 7 (9,72%) – эндометриоз, у 9 (12,5%) – дисплазия шейки матки (CIS I–II) и у 5 (6,9%) пациенток эктропион на фоне незначительной рубцовой деформации шейки матки. Группу сравнения составили 30 женщин в возрасте от 28 до 67 лет (средний возраст  $45,2 \pm 0,2$  года). Из них 13 (43,3%) пациенток с эктопией, причем у 6 – эктопия сочеталась с гипертрофией шейки матки; 6 (20%) пациенток с лейкоплакией, из которых у 5 лейкоплакия сочеталась с гипертрофией шейки матки, у 11 (36,6%) больных – эктропион на фоне рубцовой деформации шейки матки. Исходя из требований доказательной медицины и для получения истинного представления о характере патологического процесса в шейке матки нами было проведено комплексное клиническое обследование, включающее микробиологические, кольпоскопические, цитологические и гистологические методы.

В качестве предоперационной подготовки всем женщинам с обнаруженной инфекцией половых путей проводили этиотропную и иммуномодулирующую терапию с последующим назначением эубиотиков для нормализации микробиоценоза влагалища.

Лазерное воздействие на шейку матки осуществляли в первую фазу менструального цикла через 2 часа после местной аппликации на экзоцервикс ФС фотодитазин в виде 0,5% геля или внутривенного введения ФС фотодитазин в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Облучение шейки матки осуществляли с помощью диодного лазерного аппарата «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», Россия). Длина волны излучения – 662 нм, плотность энергии 80–250 Дж/см<sup>2</sup>, время воздействия от 8 до 20 мин.

В качестве метода сравнения у больных с заболеваниями шейки матки применяли рутинное диатермохирургическое (ДХ) лечение (диатермокоагуляция и диатермоконизация) с помощью аппарата «ЭС 500 М».

Вторую группу больных составили 92 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ). Из них фотодинамическая деструкция эндометрия была выполнена у 60 больных, находящихся в пери- и постменопаузальном периоде, в возрасте 41–68 лет (средний возраст  $50,8 \pm 1,5$  года). По характеру выявленной патологии эндометрия в группе ФДТ больные распределились следующим образом: 2 пациентки – гиперплазия с атипией эндометрия, 10 больных – с простой и 24 больных – со сложной гиперплазией без атипии эндометрия, у 24 пациенток выявлены полипы эндометрия. Все пациентки этой группы имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности, послужившую основанием для выбора в качестве метода лечения ФДТ, причем в 85% случаев мы отмечали сочетание различных нозологических форм. Так, более чем у половины больных (56,5%) преобладало нарушение жирового обмена, гипертоническая болезнь (55%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (51,6%), ишемическая



болезнь сердца (10%). Хронический бронхит, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит встречались у 8,3% пациенток, хронический тонзиллит и нейроциркуляторная астеня — у 7% больных; жировой гепатоз, мочекаменная болезнь — у 5%, хронический гастрит, узловатый зоб, сахарный диабет 2-го типа и хронический пиелонефрит — у 3,3% больных.

В контрольную группу были включены 32 женщины в возрасте 46–53 лет (средний возраст  $52 \pm 1,4$  года), получавшие гормональную терапию. У пациенток этой группы не было выявлено тяжелой сопутствующей патологии. Так, наиболее часто у них встречались нарушения жирового обмена — у 5 женщин (15,6%) и нейроциркуляторная астеня у 4 больных (21,5%).

Предоперационное обследование пациенток с ГПЭ было стандартным и включало УЗИ органов малого таза, гистероскопию с тотальным кюретажем эндометрия и последующим гистологическим исследованием полученного материала, а также обследование шейки матки.

С целью выбора оптимальных временных параметров начала облучения, соответствующего максимуму накопления ФС в эндометрии, *in vivo* использован метод локальной флуоресцентной спектроскопии с помощью спектрально-флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФРАН, Россия). Для флуоресцентного детектирования эндометрия применяли лазерное излучение длиной волны 632,8 нм, что позволило селективно возбуждать флуоресценцию ФС без генерации флуоресценции эндогенных флуорохромов тканей. Измерения проводили до введения ФС (оценка эндогенной аутофлуоресценции) и через 30, 60, 90, 120 и 160 мин после внутривенного введения ФС (экзогенная возбужденная флуоресценция тканей).

В ходе спектрально-флуоресцентных исследований было определено, что если до введения ФС эндогенная флуоресценция эндометрия была ничтожно мала, то после введения ФС во всех точках измерения экзогенная флуоресценция эндометрия достоверно выше, а регистрируемый спектр фактически представлял собой спектр флуоресценции введенного препарата фотодитазин в диапазоне 650–750 нм. Мощность лазерного излучения на торце волоконно-оптического катетера (световода) составляла 5 мВт, время экспозиции — 60 мс. Максимальные значения флуоресценции, а следовательно, и накопления фотодитазина, регистрировали в эндометрии через 1,5–2 ч после внутривенного введения. Именно эти исследования и явились определяющими в установлении оптимального времени начала лазерного облучения полости матки.

Согласно методике, сеанс облучения слизистой матки осуществляли аппаратом «Аткус-2» (длина волны 662 нм, мощность на выходе 1,85–2,0 Вт) через 1,5–2 ч после внутриматочного и/или внутривенного введения ФС фотодитазин в дозе 1–1,5 мг/кг без применения анестезиологической защиты. Нами использован световод с оригинальным оптическим внутриматочным баллонным диффузором («Полироник», Россия). Расширения цервикального канала не требовалось, что было обусловлено небольшим диаметром (3 мм) баллонного световода, проводимого через цервикальный канал. После введения

в полость матки баллон заполняли стерильным физиологическим раствором в количестве 3,5 мл для обеспечения ему треугольной формы, соответствующей анатомической форме полости матки, и с целью равномерного распределения лазерного облучения. Так как баллон заполнялся физраствором и плотно прилегал к стенкам матки, площадь поверхности эндометрия равнялась площади стенок баллона в расправленном состоянии. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме, длительность облучения составила 20–40 мин. Для определения коэффициента поглощения проводили измерения мощности светового потока от торца световода, а затем на той же мощности лазера световой поток у наружной стенки баллона после его заполнения физиологическим раствором. Коэффициент равен 1. Плотность энергии составляла 150–300 Дж/см<sup>2</sup>.

Для лечения пациенток контрольной группы у 17 больных были применены агонисты гонадотропин-релизинг-гормона, гестагены использованы у 13 больных и антиэстрогены получали 2 пациентки. Длительность гормонотерапии составляла 3–6 мес.

Третью группу больных составили пациентки с дистрофическими заболеваниями вульвы. Анализ результатов лечения был проведен у 50 пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы. По характеру выявленной патологии вульвы больные распределились таким образом: у 32 пациенток (64,0%) верифицирован склеротический лишай вульвы и у 10 (20,0%) — плоскоклеточная гиперплазия вульвы, у 8 (16,0%) — смешанная дистрофия. Возраст пациенток составлял от 33 до 80 лет (средний возраст  $55,2 \pm 1,5$  года). Как правило, пациентки страдали данной патологией в сроки от 2 до 20 лет. Длительность периода постменопаузы колебалась от 5 до 25 лет. У 26 пациенток был выявлен ВПЧ 16,18 типа (52,0%), у 9 пациенток ВПЧ 31,33 типа (18,0%), у 5 пациенток было выявлено носительство низкоонкогенных типов ВПЧ (10,0%), у 10 пациенток ВПЧ не выявлено (20,0%).

Для уточнения характера выявленной патологии у женщин производили онкоцитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопию, ПЦР-диагностику для выявления вируса папилломы человека с ДНК-типированием, а на заключительном этапе диагностики была проведена биопсия патологических участков.

В качестве фотосенсибилизатора (ФС) при проведении ФДТ нами был использован фотодитазин («Вета-Гранд», Россия) в виде раствора для внутривенного введения в дозе 1 мг/кг массы тела. Облучение вульвы осуществляли с помощью лазерной установки «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», Россия). Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме. Длина волны излучения составляла 662 нм, мощность лазерного излучения на торце световода составила 2 мВт, плотность энергии 100–250 Дж/см<sup>2</sup> для вульвы. Определение оптимальных временных параметров начала облучения проводилось по аналогии с предыдущей группой больных.

### Результаты исследования

В первой группе больных при наблюдении за репаративными процессами шейки матки после ФДТ было



отмечено формирование тонкого струпа в зоне облучения через 24 часа после процедуры. Начало краевой эпителизации наблюдалось на 5–8-е сутки при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации. Полная эпителизация выявлена при этом через 4–8 недель ( $31,5 \pm 0,7$  дня) (рис. 1–3), тогда как в группе ДХ-лечения средний срок завершения эпителизации составил  $47,9 \pm 0,9$  дня ( $p < 0,001$ ) (рис. 4–7). При применении ФДТ у 8 (11,1%) больных наблюдалась неполная эпителизация шейки матки по истечении 8 недель, что потребовало повторного проведения сеанса ФДТ, в результате чего был достигнут положительный клинический эффект. У больных, подвергшихся ДХ-воздействию, отмечалась высокая частота и разнообразие послеоперационных осложнений. Так, 76,6% пациенток беспокоили боли в нижних отделах живота, у 6,7% отмечены кровотечения в послеоперационном периоде, у 6,7% – обострение хронического сальпингоофорита, у 30% – кольпит, у 20% – неполная эпителизация шейки матки. Изучение отдаленных результатов после ДХ-лечения (через 6–9 месяцев) выявило, что болевой синдром беспокоил 13,3% пациенток, рубцовая деформация и «синдром коагулированной шейки» выявлен у 43,3%, «наботовы» кисты – у 33,3% и эндометриодные гетеротопии – у 13,3% больных. Наши результаты сопоставимы с данными литературы, в которых осложнения после ДХ-метода лечения отмечены в 6,2–40% случаев [2].

ФДТ при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки считалась эффективной при наступлении полной клинической ремиссии. По данным кольпоскопии и цитологических исследований, частота полной клинической ремиссии после ФДТ у больных первой группы составила, по нашим наблюдениям, 88,9%.

У больных второй группы с ГПЭ эффективность ФДТ оценивали на основании данных ультразвукового

исследования срединных маточных структур на 7-е и 30-е сут после процедуры, а также спустя 3, 6 и 12 мес. после операции. Анализ полученных данных показал, что у всех пациенток на 7-й день после проведения сеанса ФДТ отмечалось незначительное расширение полости матки (М-эхо варьировало от 4 до 7 мм), что связано со скоплением в полости незначительного количества жидкости. Однако на 30-е сут во всех наблюдениях отмечено линейное М-эхо. Через 6 мес. в 88,7% случаев М-эхо составило от 2 до 4 мм. У 2 пациенток имел место рецидив ГПЭ в сроки от 2 до 6 мес., что потребовало проведения повторной процедуры ФДТ.

У 20 пациенток прослежены отдаленные результаты лечения в сроки до 12 мес. У 19 из них наблюдали стойкую аменорею на фоне линейного М-эхо по данным ультразвукового исследования срединных маточных структур. У одной пациентки сохранилась менструальная функция при отсутствии патологии эндометрия по данным морфологического исследования соскоба из полости матки.

Диагностическую гистероскопию выполняли через 12 мес. после проведения процедуры у всех пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у 18 больных с ГПЭ, получавших лечение методом ФДТ. Гистероскопическая картина была представлена атрофией эндометрия на фоне отсутствия облитерации полости матки.

Побочные эффекты были отмечены в 15 наблюдениях и заключались в слабо или умеренно выраженном болевом синдроме во время и непосредственно после проведения сеанса ФДТ, что быстро купировалось назначением ненаркотических анальгетиков в течение 12 ч после операции. В 3 случаях имело место повышение температуры до субфебрильных цифр на вторые сутки после операции, что потребовало назначения профилактической антибактериальной терапии. В одном случае на

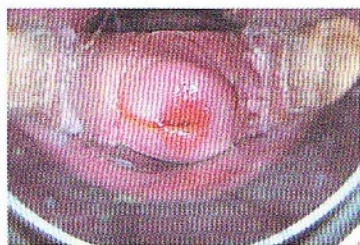


Рис. 1. Эктопия шейки матки до лечения



Рис. 2. Отхождение струпа, начало краевой эпителизации на 5-й день после ФДТ

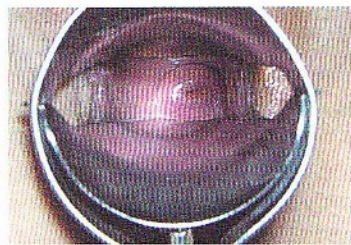


Рис. 3. Полная эпителизация шейки матки через 5 недель после ФДТ



Рис. 4. Склеротический лишай вульвы до лечения



Рис. 5. Склеротический лишай вульвы через 1 неделю после ФДТ



Рис. 6. Склеротический лишай вульвы через 1 месяц после ФДТ

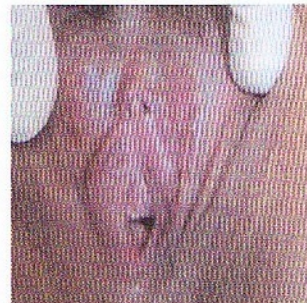


Рис. 7. Склеротический лишай вульвы через 2 месяца после ФДТ



10-й день после проведения ФДТ у пациентки с варикозной болезнью был диагностирован тромбоз в бассейне большой подкожной вены бедра. Больная была прооперирована в плановом порядке.

Оценку эффективности гормональной терапии проводили через 6 мес. и основывали на данных аспирационной биопсии эндометрия. Клиническая ремиссия отмечена в 84,4%. При этом у 5 больных (15%) с сочетанной и соматической патологией возник рецидив ГПЭ в сроки от 6 до 24 мес. после окончания лечения. Среди побочных эффектов преобладали прибавка массы тела и мастодиния, при этом максимальное количество побочных реакций отмечалось в группе пациенток, получающих агонисты гонадотропин-релизинг-гормона.

У больных 3-й группы лечебный эффект после ФДТ при патологии вульвы оценивался визуально и на основании указаний на наличие или отсутствие зуда в области вульвы, а также подтверждался данными цитологического исследования и вульвоскопии. Так, исчезновение зуда в области вульвы отмечено у 29 из 32 больных склеротическим лишаем вульвы. У всех больных плоскоклеточной гиперплазией и смешанной дистрофией было проведено цитологическое исследование соскоба с вульвы и вульвоскопия, на основании которых было достоверно диагностировано клиническое излечение. У трех больных склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ из-за сохраняющихся клинических симптомов заболевания, после чего был достигнут положительный лечебный эффект. Противовирусный эффект ФДТ оценивали после повторной ПЦР с ДНК-типированием ВПЧ с поверхности вульвы. В результате полученных нами данных ВПЧ не был обнаружен ни у одной пациентки. Побочные реакции были отмечены во всех случаях и заключались лишь в незначительном болевом синдроме после проведения процедуры ФДТ и подъеме температуры тела у четырех пациенток в первые 2–3 дня после процедуры, что купировалось приемом нестероидных противовоспалительных средств. Полная клиническая ремиссия в группе патологии вульвы отмечена у 47 (94,0%) из 50 больных. У 3 (6,0%) пациенток со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение.

Больные наблюдались в течение 12 месяцев после сеанса ФДТ, рецидива не наблюдалось ни в одном случае.

### Заключение

Подводя итоги полученных нами результатов лечения патологии шейки матки, эндометрия и наружных

половых органов неопухолевого генеза методом ФДТ с использованием ФС фотодитазин, можно говорить о его высокой лечебной активности. Кроме того, в ходе проводимого нами лечения был достигнут положительный противовирусный эффект в отношении ВПЧ. Побочные эффекты и осложнения в ходе лечения были минимальны. Метод ФДТ отличается избирательностью, а также деликатным характером воздействия на патологические ткани. Кроме того, процедура ФДТ проста в исполнении. Хорошая переносимость ФДТ пациентками, а также отсутствие необходимости в анестезиологической защите позволяет нам рекомендовать применение метода ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в широкой клинической практике и также в амбулаторных условиях.

### Литература

1. Давани С.А., Зуев В.М., Харнас С. С. и др. Фотодинамическая терапия в гинекологии // Лазерная медицина. 2000. Т. 4. Вып. 4. С. 72–79.
2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2000. 432 с.
3. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. 2002. Т. 6. № 6. С. 4–8.
4. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 197–204.
5. Akaza E., Mori R., Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy // Retina. 2008. May. Vol. 28 (5). P. 717–722.
6. Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Vinatier D., Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology // Gynecol. Obstet. Fertil. 2007. Nov. Vol. 35 (11). P. 1155–1165. Epub 2007, Oct 22.
7. Juarranz A., Jaen P., Sanz-Rodriguez F., Cuevas J., Gonzalez S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications // Clin. Transl. Oncol. 2008. Mar. Vol. 10 (3). P. 148–154.
8. MacCormack M.A. Photodynamic therapy in dermatology: an update on applications and outcomes // Semin. Cutan. Med. Surg. 2008. Mar. Vol. 27 (1). P. 52–62.
9. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology // Expert Opin. Pharmacother. 2001. Jun. Vol. 2 (6). P. 917–927.
10. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // Oncology. 2005. Vol. 69 (2). P. 110–116. Epub 2005, Aug 23.
11. Tappeiner H., Jesionek X. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Munch Med. Wochenscher. 1903. Vol. 50. P. 2042–2044.
12. Wilson B.C., Patterson M.S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // Phys. Med. Biol. 2008. May 7. Vol. 53 (9). R61–109. Epub 2008, Apr 9.

Поступила в редакцию 09.03.2012 г.

Для контактов: Хашукова Асият Зульчифовна.  
E-mail: azk05@mail.ru