

УДК 616.346.2-002-085.849.19-06-084

Торчинов А.М., Умаханова М.М., Дуванский Р.А., Садуллаева Э.Т.
**Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами
хлоринового ряда в лечении дисплазий шейки матки**

Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A., Sadullajeva E.T.

Photodynamic therapy with photosensitizers of chlorine raw for treating uterine cervix dysplasia

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»,
Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ, г. Москва

Цель исследования: оценить эффективность лечения больных с предраковыми заболеваниями шейки матки методом ФДТ с фотосенсибилизаторами «Радахлорин» и «Фотодитазин». *Материалы и методы исследования.* Нами обследовано 92 пациентки с дисплазией шейки матки различной степени тяжести: легкая (CIN I) – у 30 (32,6%) больных, умеренная (CIN II) – у 43 (46,7%) пациенток и тяжелая (CIN III) – 19 (20,7%) обследованных. Произведено лечение дисплазии шейки матки различной степени тяжести следующими методами: диатермоэлектрокоагуляция – 21 больной; радиолечение – 17 пациенткам; ФДТ с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» – 18 пациенткам; ФДТ с применением фотосенсибилизатора «Радахлорин» – 36 пациенткам с дисплазией шейки матки. *Результаты и их обсуждение.* Полный эффект выявлен у 34 из 36 (94,4%) пациенток с дисплазией шейки матки, перенесших ФДТ с фотосенсибилизатором «Радахлорин». Отсутствие эффекта от ФДТ с радахлорином отмечено у 2 из 36 (5,6%) больных с CIN II (1) и CIN III (1). Пациентке с умеренной степенью дисплазии шейки матки был проведен повторный курс ФДТ шейки матки, с положительным эффектом. Больной с CIN III, которой на протяжении 7 лет неоднократно безуспешно проводили криодеструкцию, лазерную вапоризацию, проведена ДЭК с эффектом. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений свидетельствует о высокой частоте осложнений при ДЭК (9,5%), в 1,5 раза реже осложнения отмечаются при радиолечении (5,9%), при ФДТ (2,8–5,6%) они представлены зудом кожных покровов, не требующим медикаментозного лечения. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о том, что при дисплазии шейки матки эффективность использованных нами методов лечения существенно не различалась и составила 89–95%. ФДТ, являясь достаточно радикальным методом, не вызывает повреждения окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, сохраняя архитектуру шейки матки, что особенно важно у молодых женщин, планирующих беременность. При ФДТ значительно более короткие сроки эпителизации, достоверно меньше частота местных воспалительных реакций, послеоперационных и отдаленных осложнений по сравнению с ДЭК. *Ключевые слова:* дисплазия шейки матки, низкоинтенсивное лазерное излучение, фотодинамическая терапия.

Purpose. To assess the effectiveness of treatment of patients with precancerous diseases in the uterine cervix dysplasia using photodynamic technique (PDT) with photosensitizers «Radachlorine» and «Photoditazin». *Materials and methods.* 92 patients with uterine cervix dysplasia of various severity were examined: mild form (CIN I) – 30 (32.6%); moderate (CIN II) – 43 (46.7%) and severe (CIN III) – 19 (20.7%). Dysplasia was treated as follows: diathermoelectrocoagulation – 21 patient; radiotherapy – 17 patients; PDT with Photoditazin – 18 patients; PDT with Radachlorine – 36 patients. *Results and discussion.* Complete effect was seen in 34 patients out of 36 (94.4%) who had PDT with Radachlorine. No effect was noted in 2 out of 36 (5.6%) patients with CIN II (n-1) and CIN III (n-1). A patient with a moderate form of dysplasia had a repeated PDT course with a positive effect. A patient with CIN III who had ineffective cryodestruction, laser vaporization for 7 years had DEC with an effect. A comparative assessment of complications after surgery has shown a high rate of complications after DEC (9.5%); after radiotherapy the rate of complications was by 1.5 times less (5.9%), while after PDT (2.8–5.6%) complications looked like a skin itching which did not need any medicamentous treatment. *Conclusion.* The obtained findings demonstrate that the techniques used in the study for treating uterine cervix dysplasia had a similar effectiveness (89–95%). PDT, which is quite a radical technique, did not cause damage to adjacent tissues, rough scarring and cervical canal stenosis; uterine cervix architectonics was preserved what is especially important for women who plan to get pregnant. After PDT epithelization has a considerably shorter phase; it also has less frequency of inflammatory reactions as well as postoperative and long-term complications as compared to DEC technique. *Key words:* uterine cervix dysplasia, low-level laser light, photodynamic therapy.

Доброкачественные заболевания шейки матки встречаются у 10–15% гинекологических больных [4] и нередко являются фоном для развития предраковых состояний и рака шейки матки (РШМ), особенно у женщин репродуктивного возраста [17]. Своевременное лечение доклинических форм является надежным методом профилактики рака шейки матки [11]. Как известно, важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1, 15, 18]. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития рака шейки матки происходит постепенно, в течение 10–40 лет, поэтому реальной профилактикой этого заболевания является своевременное выявление и лечение фоновых и предраковых заболеваний [2, 13].

В настоящее время известны различные методы лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: криогенное воздействие, химическая коагуляция, электрохирургическое воздействие, воздействие высокоинтенсивным лазером, электрокоагуляция, лазерная эксцизия, пластические операции на шейке матки [3, 4, 14]. В последнее время в практической гинекологии используют новый метод лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки – фотодинамическая терапия (ФДТ), в основе которого помимо прямой фототоксической реакции, вторичного некроза за счет повреждения и тромбоза микрососудистой сети, важным является иммунная реакция фотосенсибилизации в результате деструкции пораженных клеток [6, 8, 19]. Являясь щадящим методом, он позволяет при разруше-

нии патологического очага максимально сохранять окружающие здоровые ткани у женщин репродуктивного возраста [12, 20]. Несмотря на то, что данный метод с учетом технологии его выполнения относят к категории локального воздействия, эффект ФДТ может иметь системный характер, благодаря индукции иммунной реакции [7, 10].

В настоящее время разработаны новые фотосенсибилизаторы второго поколения, производные хлоринового ряда, показавшие высокую эффективность ФДТ при лечении различных онкологических заболеваний [5, 7]. Оценка эффективности ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в лечении дисплазий шейки матки и сравнительная оценка с другими методами лечения и послужила предметом нашего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность лечения больных с предраковыми заболеваниями шейки матки методом ФДТ с фотосенсибилизаторами «Радахлорин» и «Фотодитазин».

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 92 пациентки с дисплазией шейки матки различной степени тяжести: легкая (CIN I) – у 30 (32,6%) больных, умеренная (CIN II) – у 43 (46,7%) пациенток и тяжелая (CIN III) – 19 (20,7%) обследованных.

Для постановки диагноза, выбора метода лечения и вида предоперационной подготовки кроме общеклинических мы использовали данные дополнительных методов исследования: кольпоскопического, бактериоскопического, бактериологического исследований, а также диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). С целью определения роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии патологии шейки матки у 79 обследованных с положительной реакцией на ВПЧ назначали повторное обследование с типированием. Кольпоскопическое обследование во всех случаях сопровождалось забором материала для цитологического исследования с поверхности экзоцервикса и эндоцервикса с обязательным прицельным захватом клеток со всех подозрительных участков, включая стык цилиндрического и плоского эпителиев. Гистологически исследовали биоптаты шейки матки. Флуоресцентное детектирование проводили методом локальной спектроскопии. Для этой цели использовали спектрально-флуоресцентную диагностическую установку «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», ИОФ РАН, г. Москва). Для оптической когерентной томографии (ОКТ) был использован компактный переносной оптический томограф ОКТ 1300-У (ИПФ РАН г. Нижний Новгород). Полученный от биоткани сигнал подвергали цифровой обработке, что обеспечивало получение в реальном времени двумерных оптических образов биоткани – томограмм. Идентификацию томограмм проводили, сопоставляя кольпоскопические, оптические и гистологические изображения того же участка слизистой шейки матки [9, 16].

Проведено лечение дисплазии шейки матки различной степени тяжести следующими методами:

- диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК) – 21 больной с дисплазией шейки матки умеренной и тяжелой степени: с CIN II – у 12, с CIN III – у 9;

- радиолечение – 17 пациенткам (с CIN I – 11 больным и с CIN II – 6 пациенткам); радиоволновая хирургия не применялась у больных с тяжелой степенью дисплазии (CIN III) в связи с техническими ограничениями метода;
- ФДТ с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» – 18 пациенткам (с CIN I – 9 больных и с CIN II – 9 пациенток);
- ФДТ с применением фотосенсибилизатора «Радахлорин» – 36 пациенткам с дисплазией шейки матки: у 10 больных – с CIN I, в 16 наблюдениях – с CIN II, в 10 наблюдениях – с CIN III;
- экстирпация матки – 1 пациентке в возрасте 50 лет с дисплазией тяжелой степени (с интрацервикальным поражением).

При радиохирургическом методе лечения в качестве генератора сверхвысокочастотных волн мы использовали аппарат «Сургитрон» (США).

Диатермоэлектрокоагуляцию проводили аппаратом «MGB HF-4000A» (Германия) в I фазу менструального цикла.

Фотодинамическую терапию (ФДТ) с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотодитазин» осуществляли с использованием аппарата «АТКУС-2» (Санкт-Петербург), длина волны – 662 нм, выходная мощность – 2 Вт, плотность – 80–250 Дж/см². ФДТ проводили в I фазу менструального цикла. Сеанс ФДТ проводили через 2 часа после в/в введения ФС «Фотодитазин» в дозе 0,5 мг/кг массы тела в 400 мл физиологического раствора.

ФДТ с ФС «Радахлорин» проводили с использованием лазерного аппарата МИЛОН ЛАХТА, длина волны – 662 нм, выходная мощность – 1 Вт, плотность – 80–250 Дж/см².

Динамическое обследование всех пациенток для выявления рецидивов заболевания и поздних осложнений проведено нами через 3–6–12 мес. после лечения.

Результаты исследования

Оценивая результаты лечения пациенток с дисплазией шейки матки различными методами, мы выделяли следующие:

- полный эффект при резорбции патологического очага и завершение процесса эпителизации, характеризующееся кольпоскопическими признаками многослойного плоского эпителия по всей поверхности экзоцервикса через 10 недель после лечения;
- отсутствие или неполный эффект при неполной эпителизации шейки матки или сохранении патологического участка меньшего диаметра в течении 3 месяцев после констатации неполного эффекта;
- рецидив – повторное появление того же заболевания шейки матки через 3 и более месяцев после достижения полного эффекта.

Оценка эффективности лечения дисплазии шейки матки I–III степени тяжести вышеуказанными методами выявила ее высокий уровень при использовании диатермоэлектрокоагуляции (95%), радиолечения – 94% и ФДТ с «Радахлорином» – 94% и более низкий – при применении фотодинамической терапии с «Фотодитазином» – 89%.

Оценка эффективности применения ДЭК выявила наличие полного эффекта у 95% (20 из 21) больных. Неэффективность ДЭК диагностирована у 1 больной с дисплазией умеренной степени, у которой по данным гистологического исследования не удалось оценить «чистоту» края в связи с его термическим повреждением. Осложнения были отмечены у 2 пациенток, у 1 больной отмечено кровотечение из шейки матки на 28-й день (амбулаторно была произведена коагуляция сосуда) и у одной – обострение хронического воспалительного заболевания придатков матки (проведена комплексная противовоспалительная, антибактериальная терапия в амбулаторных условиях по общепринятой схеме). Наблюдение через 1 год после проведенной ДЭК выявило рецидив заболевания у 1 больной с дисплазией тяжелой степени (диагностирована ПВИ). В последующем этой больной (50 лет) произведена операция – экстирпация матки. Анализ полученных данных показал высокую эффективность диатермоэлектрокоагуляции при лечении дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени, особенно в сочетании с гипертрофией и рубцовой деформацией шейки матки. Однако высокий процент осложнений сужает спектр применения этого метода и делает возможным использование его только у рожавших женщин, перенесших различные манипуляции на шейке матки в прошлом, с длительностью заболевания, превышающей 5 и более лет с момента выявления.

Полный эффект отмечен у 16 (94%) больных, перенесших радиолечение патологии шейки матки. Отсутствие эффекта отмечено у 1 (5,8%) наблюдаемой после радиоэксцизии шейки матки, у которой при гистологическом исследовании биоптата обнаружен «чистый» латеральный край, в то же время в соскобе из цервикального канала – дисплазия легкой степени (проведена ДЭК – с положительным результатом). Гистологическое исследование удаленного конуса выявило распространение патологического процесса в цервикальный канал на глубину 2,5 см.

Полный эффект выявлен у 16 из 18 (89%) пациенток с дисплазией шейки матки, перенесших ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин». Отсутствие эффекта после ФДТ с фотодитазинотом отмечено у 2 из 18 (11,1%) больных с дисплазией шейки матки легкой (1) и умеренной (1) степени тяжести, занимающей более двух третей экзоцервикса. Этим пациенткам через 3 месяца проведен повторный сеанс ФДТ шейки матки, у 1 больной с дисплазией легкой степени – с положительным результатом. У 2-й пациентки с дисплазией умеренной степени положительный эффект не был достигнут, ей проведена диатермоэлектрокоагуляция, с эффектом. У 1 пациентки с неполным эффектом диагностирована миома матки, у 1 – железистая гиперплазия эндометрия.

С целью определения пика накопления ФС «Радахлорин» в патологически измененных тканях была проведена локальная флуоресцентная спектроскопия. Максимальное накопление регистрировали через 1,5–2 ч, в этот период и проводили ФДТ. Полный эффект выявлен у 34 из 36 (94,4%) пациенток с дисплазией шейки матки, перенесших ФДТ с фотосенсибилизатором «Радахлорин». Отсутствие эффекта от ФДТ с радахлорином отмечено

у 2 из 36 (5,6%) больных с CIN II (1) и CIN III (1). Пациентке с умеренной степенью дисплазии шейки матки был проведен повторный курс ФДТ с положительным эффектом. Больной с CIN III, которой на протяжении 7 лет неоднократно безуспешно проводили криодеструкцию, лазерную вапоризацию, проведена ДЭК с эффектом.

Обсуждение полученных результатов

Отсутствие и неполный эффект при лечении методом ФДТ с радахлорином, как и при ФДТ с фотодитазинотом, по всей вероятности, объясняется обширностью поражения экзоцервикса, а также недостаточным накоплением ФС в патологической ткани шейки матки в связи с низкой дозой ФС.

Сравнительная оценка послеоперационных осложнений свидетельствует о высокой частоте осложнений при ДЭК (9,5%). В 1,5 раза реже осложнения отмечены при радиолечении (5,9%). При ФДТ (2,8–5,6%) они представлены зудом кожных покровов, не требующим медикаментозного лечения. Важно отметить, что при ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «Радахлорин» осложнения (2,8%) встречались в 3 раза реже, чем при ДЭК. Результаты наших исследований показали, что повторное возникновение дисплазии шейки матки при различных ее степенях нами отмечено в 7 (4,8–11,1%) наблюдениях. Предикторами рецидивирования дисплазии шейки матки клиницисты [10, 14] считают: возраст пациентки, степень дисплазии, наличие ВПЧ, способ контрацепции и «чистоту» края. Нами отмечено, что во всех случаях возникновение рецидивов заболевания (7 больных) у пациентов выявлена при ПЦР папилломавирусная инфекция. Влияние папилломавирусной инфекции, по мнению ряда авторов [1, 15], может быть связано с персистенцией вируса в эпителии шейки матки, так как хирургические методы лечения, оказывая воздействие на патологический процесс на шейке матки, не ведут к элиминации вируса, в то время как ФДТ влияет на элиминацию ВПЧ [8, 10], и в нашем исследовании это было отмечено у каждой третьей пациентки.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при дисплазии шейки матки эффективность использованных нами методов лечения существенно не различалась и составила 89–95%. Вместе с тем, важно отметить, что радиолечение и диатермоэлектрокоагуляция шейки матки (94 и 95%), благодаря возможности расширения объема вмешательства до конизации, обеспечивают глубокий захват тканей экзоцервикса, проведение различных манипуляций на шейке матки – от точечной коагуляции до радикального удаления участков дисплазии.

Фотодинамическая терапия занимает особое место в лечении дисплазии шейки матки. Сравнительная характеристика результатов лечения методом диатермоэлектрокоагуляции, радиолечения и ФДТ указывает на ряд преимуществ последней, благодаря возможности избирательного накопления ФС в патологической ткани и возникновению фотохимических реакций, вызывающих деструкцию патологической ткани. ФДТ, являясь достаточно радикальным методом, не вызывает по-

вреждения окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, сохраняя архитектуру шейки матки, что особенно важно у молодых женщин, планирующих беременность. При ФДТ значительно более короткие сроки эпителизации, достоверно меньше частота местных воспалительных реакций, послеоперационных и отдаленных осложнений по сравнению с ДЭК. ФДТ не требует обезболивания, может проводиться амбулаторно неоднократно. Проведенная сравнительная оценка эффективности лечения предраковых заболеваний шейки матки методом ФДТ, диатермоэлектрокоагуляции и радиолечения позволяет определить показания к назначению ФДТ. ФДТ успешно может применяться при лечении дисплазии шейки матки, не сочетающейся с рубцовой деформацией ткани шейки матки. ФДТ является методом выбора для нерожавших женщин.

Литература

1. *Аирафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов. Этиология и патогенез. М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
2. *Бабаева Н.А., Аирафян Л.А., Антонова И.Б., Люстик А.В.* Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде // Вест. РНЦРР МЗ РФ. 2013. № 13. Т. 1. С. 4–12.
3. *Гинекология – национальное руководство* // Под ред. В.И. Кулакова. М.: МЕД пресс-информ, 2009. 736 с.
4. *Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001. 118 с.
5. *Странадоко Е.Ф.* Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазерная медицина. 2012. Т. 16. № 2. С. 4–16.
6. *Торчинов А.М., Умаханова М.М., Дуванский Р.А. и др.* Фотодинамическая терапия в лечении неопухолевых заболеваний шейки матки // Росс. биотер. журнал. М., 2013. Т. 12. № 2. С. 84.
7. *Торчинов А.М., Умаханова М.М., Дуванский Р.А. и др.* Фотодинамическая терапия фоновых заболеваний шейки матки // Лазерная медицина. 2013. Т. 17. № 4. С. 8–11.
8. *Трушина О.И.* Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки: Дисс. ... д. м. н. М., 2012. 212 с.
9. *Умаханова М.М., Торчинов А.М., Дуванский Р.А. и др.* Оптическая когерентная томография в диагностике неопластических изменений шейки матки // Лазерная медицина. М., 2011. Т. 15. № 2. С. 82.
10. *Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А. и др.* Фотодинамическая терапия – противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения // Лазерная медицина. 2012. Т. 16. № 2. С. 63–68.
11. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи в России в 2007 г. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2008. 184 с.
12. *Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F. et al.* Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr. Vol. 23(2C). P. 1785–1788.
13. *Bolhassani A., Mohit E., Rafati S.* Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections. *Hum Vaccin.* 2009 Oct. Vol. 5 (10). P. 671–689.
14. *Brun J., Youbi A., Hocké C.* Complications, sequelae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2002 Oct. Vol. 31 (6). P. 558–564.
15. *Distefano A.L., Picconi M.A., Alonio L.V. et al.* Persistence of human papillomavirus DNA in cervical lesions after treatment with diathermic large loop excision *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998. Vol. 6 (5). P. 214–219.
16. *Handbook of Optical Coherence Tomography* // Ed. B.E. Bouma, G.J. Tearney. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002. 741 p.
17. *Handbook of cancer prevention. Cervix cancer screening.* Lyon: IARC Press, 2005. 654 p.
18. *Tommasino M.* The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis // *Semin Cancer Biol.* 2014 Jun. Vol. 26. P. 13–21.
19. *Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. et al.* Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitisers of chlorine raw // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2008. Vol. 5. Suppl. 1. P. 45–46.
20. *Wang J., Xu J., Chen J. et al.* Successful photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for five cases of cervical intraepithelial neoplasia // *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Sep. Vol. 282 (3). P. 307–312.

Поступила в редакцию 25.09.2014 г.

Для контактов: Дуванский Роман Анатольевич
E-mail: draendo@mail.ru