

© Л. А. Шулико, А. В. Дячук,  
А. Н. Дрыгин

ФГБУЗ Клиническая больница № 122  
им. Л. Г. Соколова ФМБА России

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО МЕТОДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

УДК: 618.146-006-073.524

■ Обследованы 132 пациентки, которым вместе с традиционным обследованием выполнена флуоресцентная диагностика аномальных состояний слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести и рака шейки матки с применением фотосенсибилизатора Фотодитазина. При верификации аномальных состояний слизистой шейки матки и рака шейки матки показана высокая диагностическая информативность флуоресцентной цервикоскопии в сравнении с традиционным методом, которая не зависит от способа введения Фотодитазина.

■ **Ключевые слова:** предраковые состояния; рак шейки матки; флуоресцентная диагностика; флуоресцентная цервикоскопия; фотосенсибилизатор; Фотодитазин.

### Введение

Основной проблемой в диагностике злокачественных процессов является трудность выявления опухоли на ранней стадии. В диагностике аномальных состояний слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести, у женщин репродуктивного возраста главными задачами являются: определение истинных границ опухолевого поражения, глубины инвазии, выявление всех очагов роста [1, 2, 6]. Неадекватная оценка степени патологических изменений тканей при использовании кольпоскопии в белом цвете и «слепой» биопсии может приводить к гипо- и гипердиагностике, что в свою очередь ведет к нерациональному лечению [3, 4, 5].

Изученные в последнее десятилетие возможности флуоресцентной диагностики (ФД) злокачественных опухолей, в том числе рака шейки матки, не представляют исчерпывающую информацию. Как показали некоторые клинические исследования, чувствительность метода ФД достигает более 90%, что намного превышает чувствительность традиционной кольпоскопии [7, 8, 9].

Для более широкого применения метода в клинической практике, повышения точности и специфичности ФД требуется решение ряда вопросов методологического характера, разработка различных технических подходов в реализации методик [6, 7].

Целью данного исследования явилось изучение значимости флуоресцентной методики с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в комплексной диагностике предраковых состояний и рака шейки матки.

### Материалы и методы

Обследованы 132 пациентки в возрасте от 24 до 64 лет, у которых в результате выполненной расширенной кольпоскопии выявлены следующие аномальные состояния слизистой шейки матки: ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, лейкоплакия, йод-негативная зона, атипические сосуды. Согласно классификации, принятой в 2011 году на Всемирном конгрессе по патологии шейки матки в Рио де Жанейро они рассматриваются как аномальные состояния слизистой шейки матки, подозрительные на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести [2, 4]. У всех женщин произведено иммуноцитохимическое исследование с забором материала из цервикального канала и шейки матки. Материал получали с шейки матки при помощи эндоцервикальной щеточки (cervix-brush) и цито-браш, помещали в контейнер с адаптированной транспортной средой Thermo Shandon и хранили при температуре +4...+8 °С не более 10 дней. В дальнейшем клеточная суспензия обрабатывалась на цитоцентрифуге Cytospin® 4 с формированием двух мазков. Первым

этапом проводили окрашивание по Папаниколау, вторым этапом — иммуноцитохимическое исследование на белок p16ink4a. Цитологическая картина оценивалась согласно классификации Бетесда 2001 года.

На основании этих исследований у 78 (59,1%) пациенток в возрасте от 19 до 52 лет диагностирована дисплазия легкой–средней степени тяжести (CIN I–II), у 54 (40,9%) женщин в возрасте от 27 до 64 лет установлена дисплазия тяжелой степени тяжести (CIN III) и *in situ* (CIS).

Всем больным, участвующим в исследовании проводился комплекс диагностических мероприятий, который включал в себя стандартные клинические методы диагностики, лабораторное обследование, лучевую диагностику (УЗИ, КТ или МРТ малого таза). На заключительном этапе диагностического алгоритма выполнялось эндоскопическое обследование, включающее стандартную цервикоскопию (ЦПС) и флуоресцентную цервикоскопию (ФЦПС) с использованием оптической системы для ФД «Visera-pro» (фирма «OLYMPUS»), осветителя «Visera-pro» (фирма «OLYMPUS») со спектром излучения в диапазоне от 405 до 450 нм. У женщин репродуктивного возраста ФД проводили в первую фазу менструального цикла.

Флуоресценция оценивалась визуально через интерференционный светофильтр с полосой пропускания 520 нм. Регистрация записи осуществлялась на цифровой носитель. С флуоресцирующих участков слизистой выполнялась биопсия, образцы ткани подвергались морфологическому и иммуногистохимическому исследованию с определением белка p16ink4a для вынесения заключительного диагноза. Сравнительная оценка эффективности ФД с Фотодитазин и традиционной эндоскопии в белом цвете при патологии шейки матки проводилась по следующим критериям: чувствительность, специфичность и точность метода, переносимость препарата, удобство его применения. Под переносимостью подразумевали: дискомфорт, боль, гиперемия в месте введения фотосенсибилизатора, общая фототоксическая реакция в течение периода выведения препарата (24 часа).

Пациенток с дисплазией шейки матки (ШМ) I–II степени разделили на 3 группы, в которых были разные способы введения Фотодитазина. Больным с дисплазией ШМ III степени тяжести (4-я группа) препарат применяли внутривенно (табл. 2). В группах женщины не различались по средним показателям возраста и массы тела.

## Результаты и обсуждение

В зависимости от наличия или отсутствия визуально наблюдаемой флуоресценции (Ф) больные были распределены в следующие группы:

- I — определяется Ф, подтверждено аномальное состояние слизистой шейки матки \*[(Ф+) (O+)];
- II — не определяется Ф, не подтверждено аномальное состояние слизистой шейки матки \*[(Ф-) (O-)];
- III — определяется Ф, не подтверждено аномальное состояние слизистой шейки матки \*[(Ф+) (O-)];
- IV — не определяется Ф, подтверждено аномальное состояние слизистой шейки матки \*[(Ф-) (O+)]; \* — аномальное состояние слизистой шейки матки подтверждено иммуногистохимическим исследованием.

В случае обнаружения во флуоресцирующем участке слизистой шейки матки интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести, результат считался истинно положительным, а при отсутствии в флуоресцирующем участке опухоли по результатам иммуногистохимического исследования результат считался истинно отрицательным.

При [(Ф+) (O-)] и [(Ф-) (O+)] результат признавался ошибочным, т. е. соответственно ложноположительным или ложноотрицательным.

У 28 женщин с дисплазией ШМ I–II степени после местной аппликации на экзоцервикс Фотодитазина в виде 0,5% геля (2 мл) флуоресцентную диагностику выполняли через 1,5 часа. В этой группе больных чувствительность метода ФД оказалась 90,0%, специфичность 76,8%, а точность 71,3%.

У 23 женщин с дисплазией ШМ I–II степени ФД осуществляли через 1,5 часа после внутривенного введения Фотодитазина в дозе 1,0 мг/кг веса в 200,0 мл физиологического раствора хлорида натрия. В этой группе больных чувствительность метода ФД оказалась 91,3%, специфичность — 87,5%, а точность — 75,1%.

После фиксации Фотодитазина в дозе 10,0 мг в 20,0 мл физиологического раствора на ШМ у 27 пациенток с дисплазией ШМ I–II степени, ФД проводилась через 1,5 часа. В этой группе больных чувствительность метода ФД оказалась 88,2%, специфичность — 81,7%, а точность — 72,5%.

У 54 больных с дисплазией ШМ III степени тяжести, возраст которых был от 28 до 64 лет, ФД проводилась через 1,5 часа после внутривенного введения Фотодитазина в дозе 1,0 мг/кг веса в 200,0 мл физиологического раствора хлорида натрия. В группе больных с дисплазией III степени тяжести чувствительность метода ФД оказалась 93,2%, специфичность — 88,9%, а точность — 75,0%.

В таблице 2 приведены сводные данные о чувствительности, специфичности и точности ФД при аномальных состояниях слизистой шейки матки,

Таблица 1

Сравнительная характеристика фотофлуоресцентной диагностики заболеваний шейки матки в зависимости от способа введения Фотодитазина

| Характеристики   | Группы обследуемых                 |                                      |                                       |                                     |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
|                  | Апликация ФС на ШМ (CIN I-II) n=28 | В/венное введение ФС (CIN I-II) n=23 | Введение ФС в зону ШМ (CIN I-II) n=27 | В/венное введение ФС (CIN III) n=54 |
| чувствительность | 90,0%                              | 91,3%                                | 88,2%                                 | 93,2%                               |
| специфичность    | 76,8%                              | 87,5%                                | 81,7%                                 | 88,9%                               |
| точность         | 71,3%                              | 75,1%                                | 72,5%                                 | 75,0%                               |

Таблица 2

Распределение больных по способу введения Фотодитазина

| Группы | Количество пациенток | Препарат и способ введения.   |
|--------|----------------------|---|
| I      | 28                   | Фотодитазин 0,5% геля, 2,0 мл — аппликация на шейку матки   |
| II     | 23                   | Фотодитазин (0,5 мг/кг веса в 200,0 мл 0,9%-го р-ра NaCl — внутривенное введение                        |
| III    | 27                   | Фотодитазин (10,0 мг в 20,0 мл 0,9%-го р-ра NaCl) — местное введение в зону шейки матки в виде раствора |
| IV     | 54                   | Фотодитазин (0,5 мг/кг веса в 200,0 мл 0,9%-го р-ра NaCl — внутривенное введение                        |

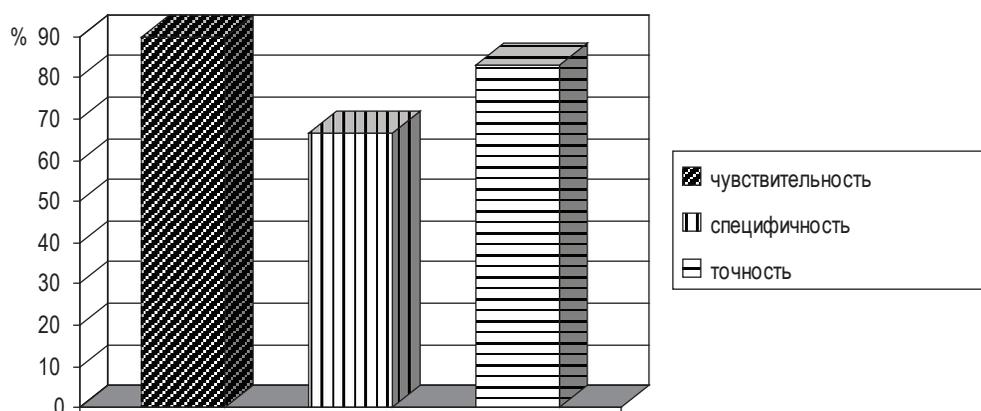


Рис. 1. Чувствительность, специфичность и точность метода ФДД при использовании Фотодитазина в виде аппликации 2,0 мл 0,5%-го геля

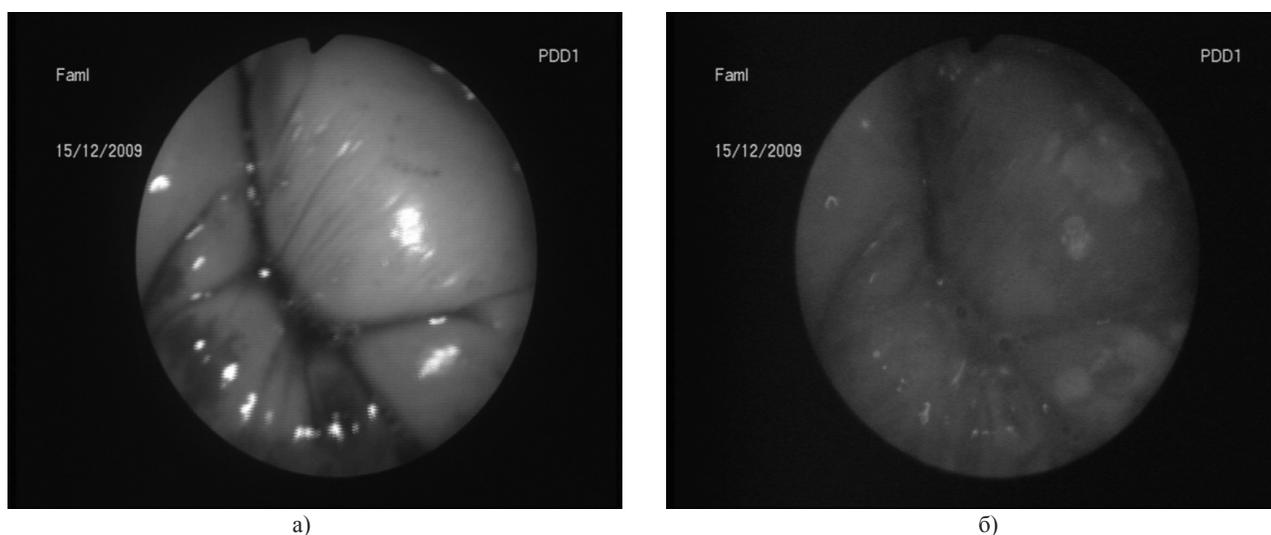


Рис. 2. Флюоресценция при аппликации на шейку матки 2,0 мл 0,5%-го геля Фотодитазина.

а) цервикоскопия;

б) флюоресцентная цервикоскопия

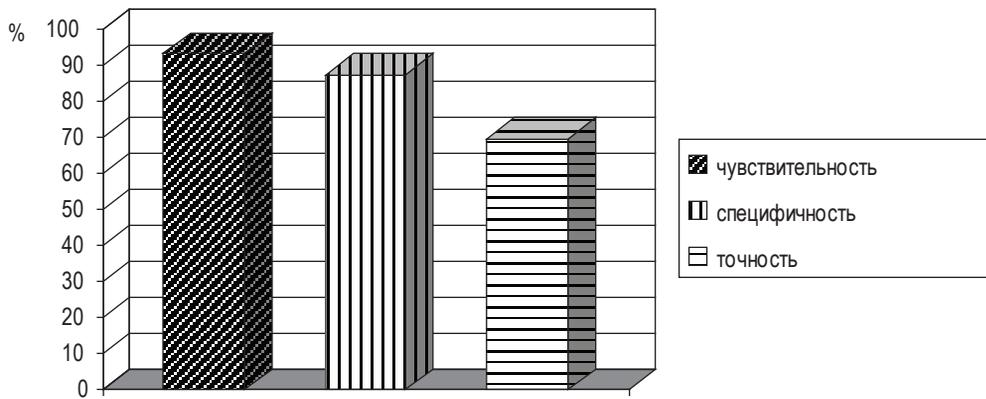


Рис. 3. Чувствительность, специфичность и точность метода ФДД при внутривенном введении Фотодитазина при дисплазии I-II

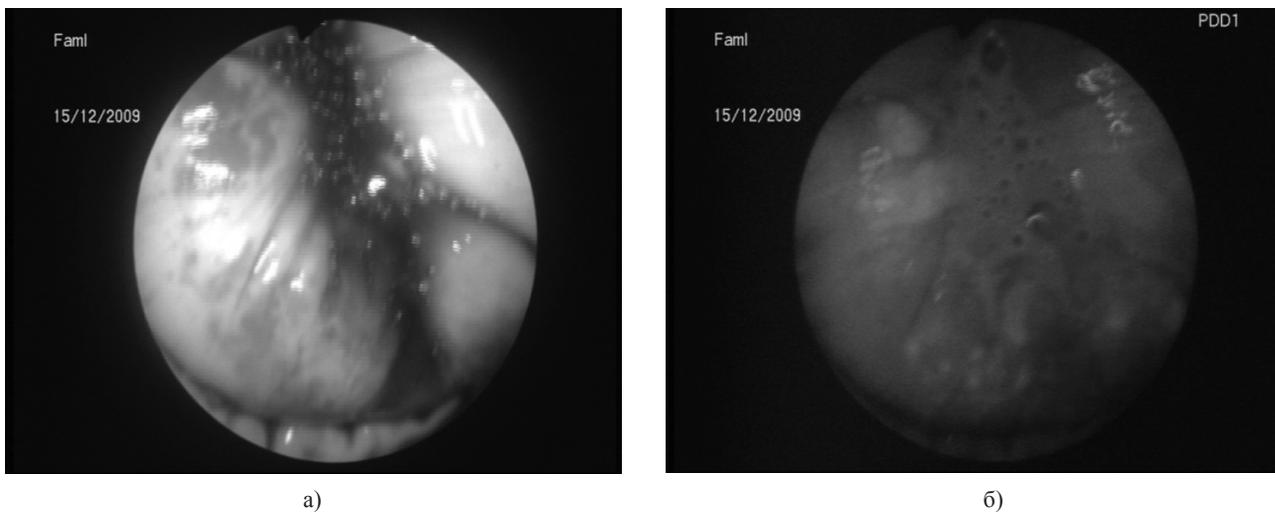


Рис. 4. Флюоресценция при внутривенном введении Фотодитазина  
а) цервикоскопия; б) флюоресцентная цервикоскопия

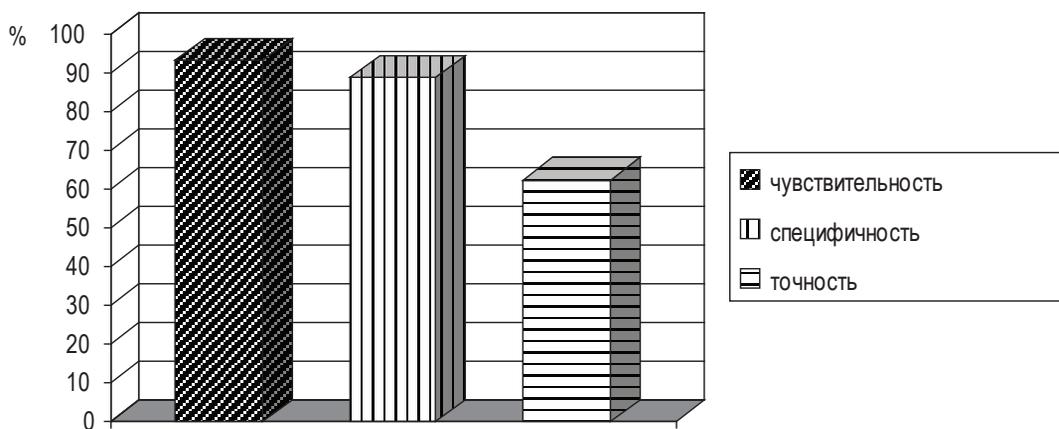
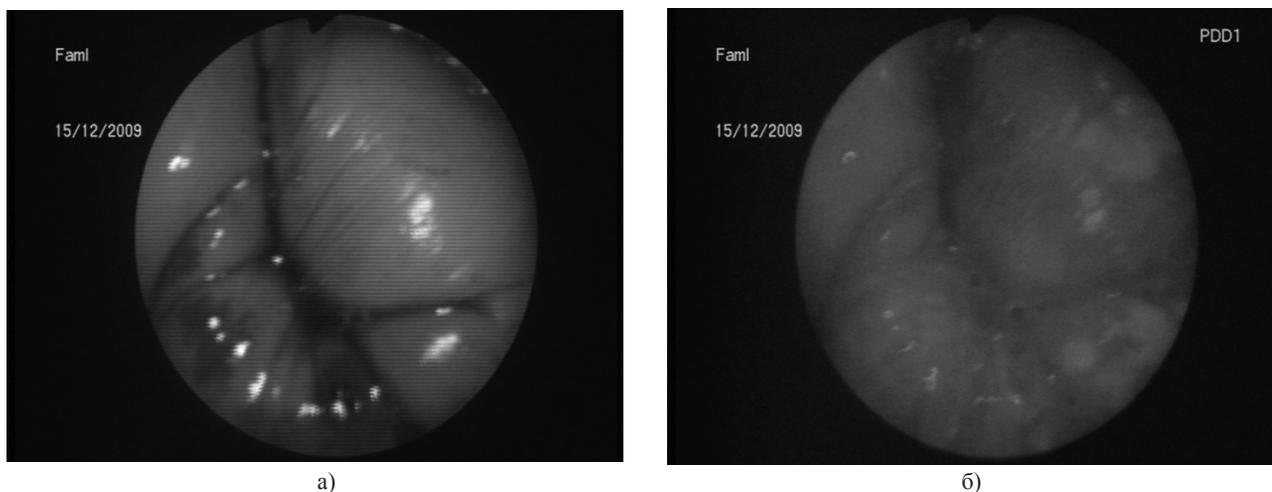


Рис. 5. Чувствительность, специфичность и точность метода ФДД при местном введении Фотодитазина в зону шейки матки

подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести. При сравнении чувствительности метода достоверной разницы между группами I, II, III и IV не выявлено ( $p > 0,5$ ). При сравнении специфичности метода между II, III и IV группами достоверной разницы не отмече-

но ( $p > 0,5$ ), а в группе I специфичность оказалась ниже, по сравнению с группами II, III и IV ( $p < 0,5$ ). При оценке точности метода во II, III и IV группах достоверной разницы не оказалось ( $p > 0,5$ ). В I группе точность была ниже, чем во II, III и IV группах ( $p < 0,05$ ).



а)

б)

Рис. 6. Флюоресценция при местном введении Фотодитазина в зону шейки матки  
а) цервикоскопия; б) флюоресцентная цервикоскопия

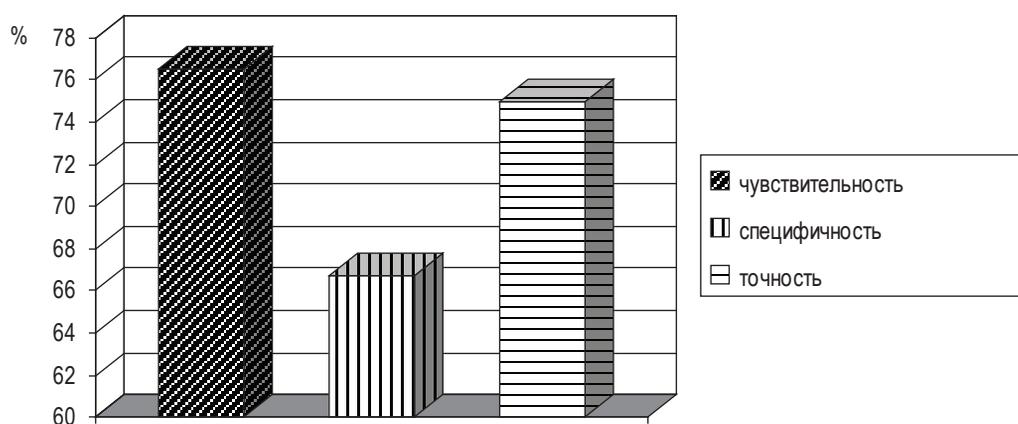
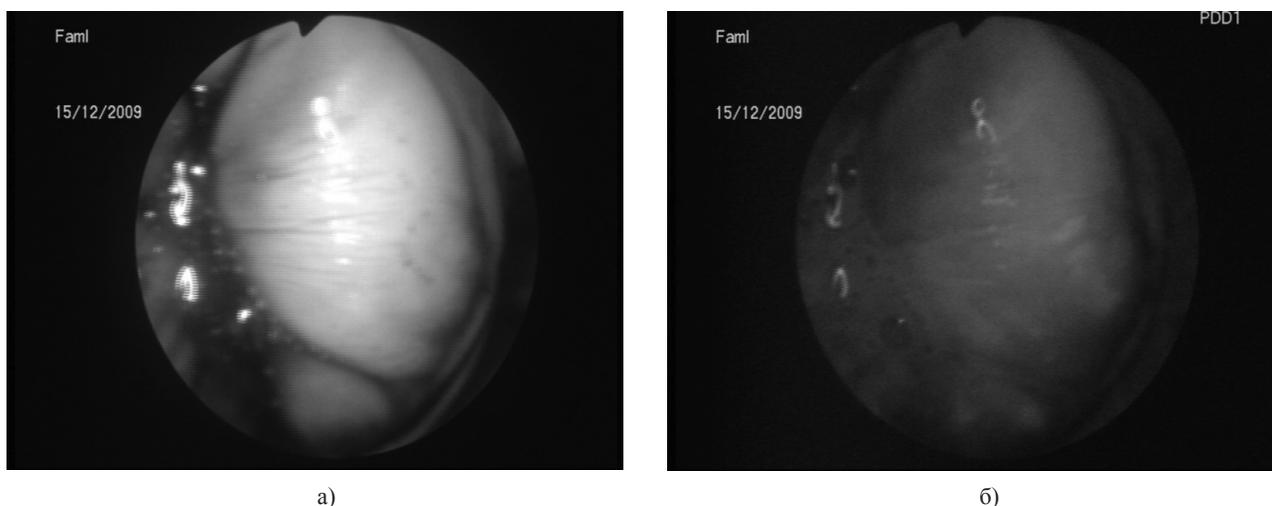


Рис. 7. Чувствительность, специфичность и точность метода ФДД при внутривенном введении Фотодитазина в зону шейки матки при дисплазии III



а)

б)

Рис. 8. Флюоресценция Фотодитазина при внутривенном введении  
а) цервикоскопия; б) флюоресцентная цервикоскопия

На побочные эффекты в виде гиперемии слизистой влагалища указали лишь 2 пациентки.

Критерии оценки метода свидетельствуют об эффективности ФД с Фотодитазинном при аппликации фотосенсибилизатора на шейку матки, введе-

нии препарата в зону шейки матки, внутривенном его введении. Некоторые статистические различия между критериями в зависимости от способа введения препарата дают основание продолжить исследования для большего накопления материала.

## Выводы

1. Флуоресцентная диагностика с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» является высокоэффективной при дифференциальной диагностике аномальных состояний слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести. Метод дает возможность выявлять у больных не диагностируемые традиционными методами субклинические очаги злокачественных изменений, определять мультифокальность поражения и границы опухолевого процесса, что важно для дифференциальной диагностики при органосберегающих операциях у женщин репродуктивного возраста.
2. Диагностическая информативность флуоресцентной диагностики, не зависит от способа введения Фотодитазина при верификации аномальных состояний слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести.
3. Флуоресцентная диагностика повышает эффективность диагностики аномальных состояний слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести за счет более высокой чувствительности в сравнении с традиционными методами.

## Литература

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 464 с.
2. Глязутдинова З. Ш. Злокачественные новообразования органов репродукции у женщин. — Казань, 2007. — 500 с.
3. Денисова Е. Д., Аполихина И. А., Булгакова Н. Н. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: возможности применения при заболеваниях нижних отделов половых путей // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 3. — С. 17–20.
4. Заболевания шейки матки: руководство / ред. Ш. Х. Ганцев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 160 с.

## ■ Адреса авторов для переписки

Шулико Лариса Анатольевна — врач гинеколог ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4  
**E-mail:** gynec@med122.com.

Дьячук Александр Владимирович — заведующий гинекологическим отделением, д. м. н. ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4  
**E-mail:** nauka@med122.com.

Дрыгин Алексей Никанорович — заместитель главного врача по научной работе, д. м. н. ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4  
**E-mail:** nauka@med122.com.

5. Клинические аспекты фотодинамической терапии / А. Ф. Цыб [и др.]. — Калуга, 2009. — 204 с.
6. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 20% мази «Аласенс» / Е. Г. Новикова [и др.]. // Российский онкологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 12–16.
7. Huang Z. A. Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy // Technol. Cancer Res. Treat. — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 283–293.
8. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology / P. Soergel [et al.] // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 307–320.
9. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection / D. Zaak [et al.] // J. Urol. — 2001. — Vol. 166, № 3. — P. 1665–1669.

Статья представлена А. Р. Хачатурян,  
 ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
 Санкт-Петербург

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF FLUORESCENCE METHODS FOR DIAGNOSTICS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS OF DIFFERENT DEGREES

Shuliko L. A., Dyachuk A. V., Drygin A. N.

■ **Summary:** The study includes 132 patients with precancerous cervical disease. Along with a standard practice check-up, all the women have undergone photodynamic diagnostic procedure using photosensitizer Photoditazin. The method allows to increase the visibility of the transformation zone of cervical tissue. The results and advantages of the fluorescent cervicocopy are compared to the traditional methods, with minimal complications and side effects. Diagnostic effect of the Photoditazin does not depend on the route of administration.

■ **Key words:** Precancerous cervical disease; photodynamic diagnosis; fluorescent cervicocopy; photosensitizer; Photoditazine.

Shuliko Larisa Anatolyevna — gynecologist Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency. St. Petersburg, Kultury Ave., 4, 194291.  
**E-mail:** gynec@med122.com.

Dyachuk Alexandr Vladimirovich — Head of Gynecology Department, PhD. Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency. St. Petersburg, Kultury Ave., 4, 194291.  
**E-mail:** nauka@med122.com.

Drygin Alexey Nikanorovich — Vice Surgeon General for Research, PhD. Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency. St. Petersburg, Kultury Ave., 4, 194291.  
**E-mail:** nauka@med122.com.