

© А. Р. Хачатурян,
Г. В. Папаян,
Н. Н. Петрищев

ГБОУ Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ КОНТРОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ВИРУС- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

УДК: 618.146-006:578.827.1]-08

■ **Фотодинамическая терапия (ФДТ)** — малоинвазивный метод лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что позволяет считать его методом выбора у пациенток репродуктивного возраста. Наблюдение за красной флуоресценцией после введения фотосенсибилизатора и в процессе ФДТ позволяет контролировать время начала и длительность проведения лазерного облучения.

■ **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия (ФДТ); флуоресцентная диагностика (ФД); заболевания шейки матки; ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Актуальность проблемы выбора метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обусловлена их высокой частотой в структуре гинекологической патологии у женщин молодого возраста, существенным вкладом данной патологии в возможность реализации репродуктивной функции, а также опасностью прогрессии их в предраковые состояния и рак шейки матки, отсутствием эффективных стандартных методов лечения [6, 11, 16].

Согласно современной концепции канцерогенеза, рак шейки матки — это последовательный многоступенчатый процесс трансформации от неизмененного эпителия шейки матки через персистирующую папилломавирусную инфекцию (ПВИ) до интраэпителиальной неоплазии и инвазивного рака, длительность которого может быть более 10 лет. По данным ВОЗ, прогрессия дисплазии шейки матки в рак *in situ* занимает около 3–8 лет, еще 10–15 лет проходит до развития микроинвазивного рака [4, 8, 14]. Следовательно, рак шейки матки — предотвращаемое заболевание и имеет идеальные предпосылки для успешного скрининга, так как существует длительная бессимптомная пре-клиническая фаза, в течение которой возможно выявление ВПЧ, установление факта персистенции, интеграции вируса и эпителиальной клетки, а значит, доступна эффективная терапия.

Предлагаемые алгоритмы ведения больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки различной степени варьируют от наблюдения с оценкой цитологического и/или ВПЧ-теста в динамике, до хирургического лечения, приводящего к необратимым нарушениям анатомо-функциональной полноценности шейки матки. Выбор тактики ведения определяется клиницистом в зависимости от собственного опыта, возможности длительного наблюдения за больной и, иногда, технических возможностей учреждения.

Главной целью всех методов лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки является предотвращение развития цервикального рака (третичная профилактика). Поэтому основным требованием к любой методике лечения доброкачественных ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должна быть радикальность [5]. В то же время существующие электро- и лазерохирургические методы лечения нередко являются необоснованно травматичными, приводящими как к интраоперационным осложнениям, так и осложняющими течение последующих беременностей и родов.

Включение фотодинамической терапии (ФДТ) в арсенал хирургических методов лечения в гинекологии расширило возможности радикальной и одновременно щадящей терапии доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте.

Фотодинамическая терапия — двухкомпонентный метод, обязательными составляющими которого являются фотосенсибилизатор (ФС) и низкоинтенсивное лазерное излучение, длина волны которого совпадает с пиком поглощения данного ФС.

Основными этапами развития метода ФДТ можно считать следующие события [18]: описание способности видимого света повреждать ткань в присутствии ФС (Finsen N., Raab O., 1893–1896 гг.), введение термина «фотодинамический эффект» (1904 г.), первое упоминание о применении в качестве фотосенсибилизатора гематопорфирина (Hausmann W., 1911 г.), обнаружение накопления и флуоресценции эндогенных порфиринов в тканях экспериментальных опухолей (флуоресцентная диагностика — ФД), их флуоресценции (1924 г.) и фотонекроза опухоли в ультрафиолетовом свете (1942 г.), экспериментальное подтверждение возможности применения гематопорфирина и облучения уже видимым светом с целью лечения злокачественной опухоли и введение термина «фотодинамическая терапия» (Diamond I., 1972 г.).

Такие характеристики ФДТ, как малая инвазивность, избирательность повреждения, отсутствие токсических реакций и иммунной супрессии, а также возможность повторного применения, расширили ее применение в клинической практике в последние годы. В настоящее время, ФД и ФДТ широко применяются в различных областях медицины: дерматологии, пульмонологии, урологии, гинекологии, гастроэнтерологии, нейрохирургии, стоматологии, оториноларингологии, офтальмологии [1, 7, 23, 25, 32]. Современные исследования показали возможность применения ФДТ не только при лечении злокачественных заболеваний и предрака [21], но и включение ФДТ в комплексную терапию псориаза, угревой болезни, вирусных бородавок, атеросклероза, возрастной дегенерации макулы, глаукомы, ревматоидного артрита [1, 32]. В гинекологической практике ФД и ФДТ применяются для лечения дисплазии шейки матки [15, 27, 29, 31, 35], дисплазии вульвы [2, 12], хронического эндометрита [13], существуют работы по применению ФД и ФДТ при лечении атипической гиперплазии эндометрия [9, 22] и карциномы *in situ* шейки матки [34].

В основе ФДТ лежит вызванный хлорофиллом гемолиз эритроцитов в присутствии света. Одним из необходимых компонентов фотогомолиза является кислород [17, 19, 20]. То есть фотодинамическая терапия — это результат взаимодействия трех компонентов: ФС, светового излучения и кислорода. ФС бесспорно является

наиболее важной составляющей в процессе ФДТ. От способности клеток или тканей-мишеней накапливать и избирательно удерживать фотосенсибилизирующее вещество зависит качество фотодинамической реакции [23, 24]. Первыми веществами, применяемыми в качестве фотосенсибилизаторов, были гематопорфирины. В настоящее время в клинической практике в основном используются ФС, принадлежащие к семействам порфиринов (фотофрин, производные 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛА)) и хлорины (фотолон, фотодитазин) [3, 26]. Возможными путями введения ФС является пероральный, внутривенный, интравагинальный. Характеристики «идеального фотосенсибилизатора» были определены в конце прошлого века [28, 30, 31], но актуальны до настоящего времени: 1) низкая или даже нулевая фототоксичность; 2) высокая селективность накопления в ткани и быстрое выведение из организма после проведения облучения; 3) ФС должен быть простым веществом и иметь постоянный состав; 4) максимальная абсорбция должна происходить в той красной области спектра, где ткань наиболее «прозрачна» для используемого света. Техническая простота способа введения, время максимального накопления в патологической ткани, а также выраженность и длительность фототоксической реакции, а значит, длительность вынужденного ограничения светового режима — это наиболее важные характеристики, определяющие выбор ФС в клинической практике. В последнее время большую распространенность получил внутривенный капельный путь введения ФС, что объясняется технической простотой и создающейся возможностью четкого расчета дозы введенного препарата и времени начала процедуры лазерного облучения. В процессе ФДТ необходим расчет некоторых параметров облучения: плотность мощности, плотность энергии и время облучения. Мощность лазерного излучения при ФДТ не превышает 2 Вт (низкоинтенсивное лазерное излучение). Плотность мощности (P_s , Вт/см²) зависит от площади облучаемой поверхности (S , см²) и величины мощности излучения на выходе световода (P_b , Вт), рассчитывается по формуле:

$$P_s = P_b/S.$$

Время облучения T (с) определяется величиной необходимой плотности энергии (E , Дж/см²), необходимой для ФДТ конкретной нозологии и рассчитанной плотностью мощности (P_s , Вт/см²):

$$T = E/P_s.$$

Таким образом, успех ФДТ зависит от множества факторов: тип, форма и доза ФС, определение времени достижения максимума концентрации ФС в патологической ткани, интервал времени от введения ФС до начала облучения, плотность мощности, световая доза и способ облучения, а также возможность объективного контроля динамики накопления и фотовыгорания ФС в тканях в процессе облучения. Экспериментальные исследования на животных не могут быть однозначно перенесены в клинику. Для того, чтобы ускорить поиск оптимальных условий проведения ФДТ в клинической практике, необходима разработка методов и средств интраоперационного контроля.

Цель работы

Цель работы состояла в оценке эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, и оптимизации условий проведения ФДТ за счет флуоресцентного контроля.

Материалы и методы

Было обследовано 52 пациентки в возрасте от 26 до 52 лет, которые обратились в амбулаторное звено по различным причинам, не связанным с патологией шейки матки: нарушения менструального цикла, бесплодие, планирование беременности, плановый профилактический осмотр. Методы обследования включали: бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, а также онкоцитологическое исследование в режиме цервикального скрининга, ВПЧ-тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с типированием вируса, кольпоскопию и прицельную биопсию (по показаниям). Для оценки результатов цитологического исследования мазков-соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала применялась классификационная система Бетесда (2001 г.).

Методика фотодинамической терапии была стандартной [10]. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) мы применяли ФОТОДИТАЗИН (ООО «Вета-Гранд», Москва), представляющий собой N-диметилглюкаминовою соль хлорина Еб. Отличительными особенностями Фотодитазина являются: быстрое достижение максимальных концентраций в тканях, практически полное отсутствие фототоксических реакций, выведение из организма на 94% через 24 часа, что позволяет не ограничивать на длительное время световой режим. ФС вводился внутривенно капельно из расчета 0,5 мг/кг веса пациентки на фи-

зиологическом растворе в течение 30–40 минут. Облучение выполнялось с помощью аппарата для ФДТ «АТКУС-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург) с длиной волны лазерного излучения на выходе 662 нм, выходной мощностью излучения в непрерывном режиме 2 Вт. Суммарная доза облучения составляла 100–150 Дж/см². Облучение начиналось через 1,5–2 часа от окончания внутривенного введения ФС. Длительность облучения зависела от распространенности процесса, его морфологических характеристик и составляла до применения флуоресцентного контроля — от 10 до 25 минут.

С целью контроля флуоресценции на начальных этапах проведенного исследования применялся флуоресцентный видеодерматоскоп «EcoSkin» (Российский научный центр в г. Сеуле, Корея). Недостатком видеодерматоскопа для использования в гинекологии является малое рабочее расстояние, что ограничивает возможность проведения оперативных манипуляций врачом. Кроме того, освещение объекта в режиме флуоресценции осуществляется только одной длиной волны 405 нм, что сужает диагностические возможности прибора. И, наконец, что в данном исследовании является наиболее важным, с помощью дерматоскопа невозможно мониторингирование флуоресценции в процессе выполнения ФДТ [7]. Для устранения перечисленных недостатков центром лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова совместно с Российским научным центром в г. Сеуле при КЭТНИИ был создан флуоресцентный кольпоскоп «LuxCol-S/R», предназначенный для флуоресцентной диагностики фотодинамической терапии. Представленные далее результаты получены в основном с помощью этого флуоресцентного кольпоскопа.

Прибор построен на базе стандартного кольпоскопа, оснащенного специальным осветителем, мультиспектральной системой регистрации и лазерами. Наряду с бинокулярным наблюдением объекта в отраженном белом свете, он обеспечивает также его наблюдение на экране монитора как в обычном белом свете, так и в свете флуоресценции при различных длинах волн возбуждения — 360 нм, 390 нм, 390 + 435 нм (лазерное излучение), 635 нм. Наиболее удобной длиной волны возбуждения для слежения за накоплением и выцветанием ФС является режим 360 нм, поскольку при этом виден вклад и от аутофлуоресценции.

Полученные в указанных длинах волн возбуждения мультиспектральные сигналы могут быть оценены количественно в любой точке изображения объекта в синем, зеленом и красном каналах как в режиме реального времени, так и на основе

зарегистрированных ранее фото и видео изображений. Кроме указанных длин волн, для целей ФДТ использовался полупроводниковый лазер с длиной волны излучения 662 нм (заданные параметры облучения приведены выше).

Предусмотренные в приборе «LuxCol-S/R» средства позволяют проводить облучение при определенной плотности мощности и в точно известной области объекта. Наличие дистанционного управления с помощью педалей запуска автоматической съемки и включения лазера при проведении ФДТ позволяют хирургу самому без помощи оператора проводить обследование.

Возможность наблюдения за объектом в свете флуоресценции позволяет прицельно облучать места с наибольшей концентрацией ФС, а постоянная оценка интенсивности флуоресценции, способствует прекращению облучения в нужное время, когда флуорофор ФС полностью обесцвечивается, что свидетельствует о его распаде и бесполезности дальнейшего освещения. Количественная оценка сигнала осуществляется по красному каналу R* в условных единицах. При проведении флуоресцентной кольпоскопии оценивались выраженность флуоресценции до введения ФС, фотофлуоресценция в зависимости от степени накопления ФС в шейке матки после его внутривенного введения (через 30–40 и 100 минут), а также динамика красной флуоресценции на фоне проводимой фотодинамической терапии (после каждой 5-й минуты облучения).

Результаты исследования

Средний возраст обследованных пациенток составил $28,5 \pm 5,08$ лет. По результатам цитологического исследования, наиболее часто были выявлены плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) — 46,2% (24 пациентки), у 15 пациенток (28,8%) обнаружены атипичные клетки неясного значения (ASCUS), у 7 пациенток (13,5%) — плоскоклеточные интраэпителиальные

поражения высокой степени (HSIL). У остальных 6 пациенток (11,5%) клеточная атипия не выявлена (категория NIL по системе Бетесда).

Все пациентки, включенные в исследование, были ВПЧ-положительны. В более чем в 60% случаев при ДНК-типировании обнаружен был вирус папилломы человека 16-го типа, в каждом пятом случае — выявлен ВПЧ 31-го типа, в 8% — ВПЧ 18-го типа и в 6% — ВПЧ 45-го типа.

Как уже было отмечено, всем обследованным пациенткам проводилась кольпоскопия. При обнаружении аномальных кольпоскопических картин различной степени выраженности выполнялась прицельная биопсия. Показаниями для ФДТ были дисплазия 1-й степени — в 46% случаев, рецидивирующий эндоцервицит без гистологически подтвержденной клеточной атипии — 40%, и в 14% случаев — дисплазия 2-й степени.

Флуоресцентная кольпоскопия позволила выявить стойкое нарастание красной компоненты фотофлуоресценции от 3 до 10 раз, по сравнению с исходной флуоресценцией. После первых 5 минут облучения наблюдалось снижение яркости фотофлуоресценции на 50%, последующие 5 минут облучения позволили снизить флуоресценцию в 5 раз по сравнению с максимальной. Однако через 3 минуты после завершения сеанса ФДТ нами был обнаружен феномен нарастания красной флуоресценции, так называемый «феномен фоторазгорания», что потребовало дополнительного кратковременного облучения с последующей регистрацией снижения яркости флуоресценции на 50%.

Рассмотрим два клинических случая проведения флуоресцентного контроля ФДТ. Пациентка К., 34 лет, показанием для ФДТ явилась дисплазия шейки матки слабой степени, ВПЧ-тест положительный, при типировании обнаружены вирус 16-го типа в количестве более 10^5 геном-эквивалентов на 10^5 клеток (высокая вирусная нагрузка) и 52-го типа в количестве 10^3 – 10^5 геном-эквивалентов на 10^5 клеток (средняя вирусная нагрузка). На ри-

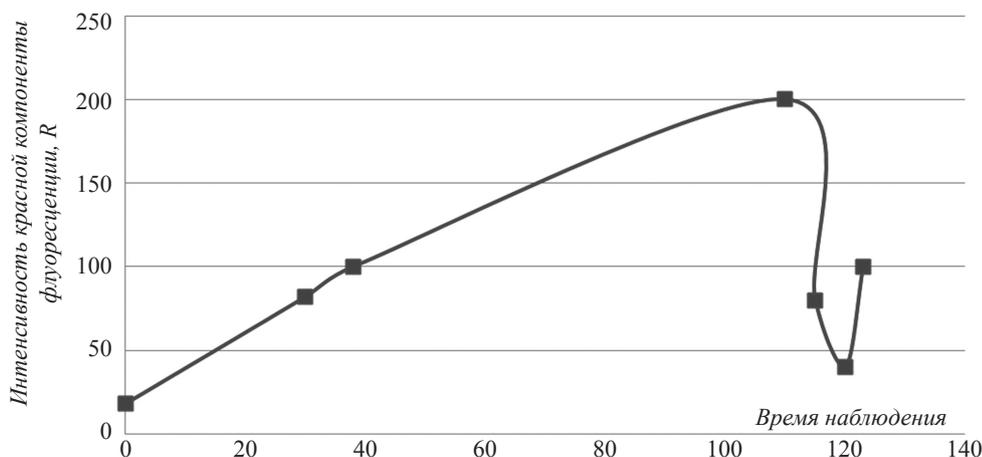


Рис. 1. Изменение красной флуоресценции при ФДТ с применением Фотодитазина (пациентка 34 лет, CIN I)

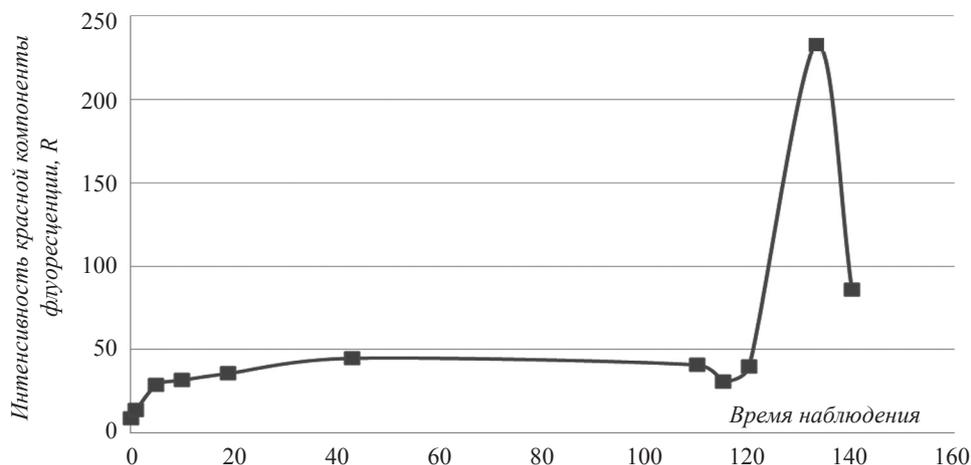


Рис. 2. Изменение красной флуоресценции при ФДТ с применением Фотодитазина (пациентка 52 лет, CIN II)

сунке 1 отражена кривая динамики красной флуоресценции: критерий R оценен до введения ФС (автофлуоресценция), через 30, 40 и 100 минут после завершения введения ФС (фотофлуоресценция), через 5 и 10 минут облучения (ФДТ). Видно нарастание уровня красной компоненты более чем в 10 раз по мере накопления ФС и его снижение более чем на 50% после 5 минут облучения. После 10 минут облучения наблюдалось уменьшение яркости фотофлуоресценции в 5 раз. Однако через 3 минуты после завершения сеанса ФДТ нами был обнаружен феномен нарастания красной флуоресценции, так называемый «феномен фоторазгорания».

Другой клинический случай. Пациентка О., 52 лет, показанием для ФДТ явилась дисплазия шейки матки 2-й степени. При ДНК-типировании обнаружен ВПЧ 16-го типа в количестве более 10^5 геном-эквивалентов на 10^5 клеток (высокая вирусная нагрузка). Кривая динамики красной флуоресценции (рис. 2) отображает исходную флуоресценцию до введения ФС, через 40 минут после введения ФС отмечается нарастание показателя R почти в 3 раза и сохранение фотофлуоресценции на том же уровне через 100 минут. Через 5 минут и 10 минут облучения произошло некоторое снижение интенсивности флуоресценции. «Феномен фоторазгорания» через 3 минуты после завершения сеанса ФДТ с нарастанием красной компоненты в более чем 5 раз. После дополнительных 2 минут облучения яркость фотофлуоресценции уменьшилась более чем на 50%.

Болевой синдром слабой степени во время сеанса ФДТ, не потребовавший применения обезболивания, отметили 2 пациентки. У 1 пациентки наблюдалась субфебрильная реакция в течение суток после сеанса ФДТ. Ни в одном случае не отмечались фототоксические реакции во время операции и в послеоперационном периоде, а также отсутствовали мажущие кровянистые выделения в период эпителизации.

Полная эпителизация раневой поверхности отмечалась через 3–4 недели. У 4 пациенток в течение года после ФДТ наступила беременность, завершившаяся родами в срок через естественные родовые пути без осложнений. Элиминация ВПЧ после проведения ФДТ была отмечена у всех пациенток в течение года, при этом у 80,7% — в течение первых 6 месяцев после ФДТ.

Отсутствие атипии при цитологическом исследовании достигнуто через 3 месяца — у 42 (86,5%) пациенток, через 6 месяцев — у 50 (96,1%), через 12 месяцев — у 52 пациенток (100%) пациенток.

Выводы

Фотодинамическая терапия при современных возможностях хирургии должна рассматриваться как альтернативный высокоэффективный малоинвазивный метод лечения ВПЧ-ассоциированных доброкачественных заболеваний шейки матки. Элиминация вируса, отсутствие клеточной атипии и визуализируемых макроскопических изменений эпителия шейки матки в результате ФДТ объективно подтверждают эффективность фотодинамической терапии.

Флуоресцентный контроль накопления ФС в очаге поражения и его «выгорания» в процессе лазерного облучения является необходимой составляющей ФДТ, позволяющей стандартизировать и оптимизировать условия ее проведения. Наблюдение за динамикой красной компоненты флуоресценции позволяет сократить длительность лазерного облучения с сохранением эффективности его терапевтического действия. Оценка интенсивности флуоресценции полезна не только в качестве средства интраоперационной дозиметрии, но также и для коррекции методики ФДТ: оптимальный способ введения ФС в организм, динамический контроль его накопления в очаге поражения, определение времени пика накопления в тканях и, как следствие, времени начала

сеанса ФДТ, прицельное облучение зоны с повышенным накоплением ФС. Мониторирование накопления фотосенсибилизатора в очаге поражения и его «выгорания» в процессе лазерного облучения, прекращение облучения в момент, когда ФС существенно обесцвечивается, что свидетельствует о распаде его молекул и бесполезности дальнейшего освещения, позволяет впервые реализовать принятый в современной лучевой терапии постулат «*облучаю то, что вижу и вижу то, что облучаю*». В результате проведенных исследований нами был обнаружен эффект фото-разгорания флуоресценции (ФРФ), когда через некоторое время (3–8 минут) после завершения сеанса ФДТ, яркость флуоресценции оказывалась существенно выше, чем имела место в конце облучения, а иногда даже выше чем до начала сеанса ФДТ. Необходимо отметить, что характер распределения красной флуоресценции в результате эффектов «выгорания» и «разгорания» меняется — гетерогенный характер, свойственный ткани до начала облучения, становится все более однородным, за счет преимущественного обесцвечивания участков повышенной яркости. Эффект ФРФ может объясняться фотоповреждением сосудистой стенки при ФДТ, что приводит к выходу ФС из сосудов и большему накоплению его в ткани. Эту гипотезу предстоит проверить в экспериментах на животных. Тем не менее контроль обнаруженного феномена нарастания (ФРФ) красной компоненты флуоресценции после облучения является необходимой составляющей успеха ФДТ и требует дальнейшего изучения.

Литература

- Белый Ю. А., Терещенко А. В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении хориоидальной неоваскуляризации. В кн.: Петрищев Н. Н. ред. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов. СПб.: Лань, 2011. — С. 183–184.
- Беляева Л. А. Лазерная флуоресцентная интраоперационная диагностика гинекологических заболеваний // Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Бурмистрова Н. И., Каплан М. А., Бродский Р. А., Мардынская В. П. Сравнительная оценка эффективности фотосенсибилизаторов «Фотогем», «Фотосенс», «Фотодитазин» для фотодинамической терапии в экспериментальных условиях. В кн.: «Отечественные противоопухолевые препараты»: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. М., 2005. — С. 36–37.
- Дамиров М. М. Лазерные технологии в гинекологической практике: учебное пособие. М.; 2003.
- Дамиров М. М. Радиохирургический метод лечения в гинекологической практике: пособие для врачей. М.; 2003.
- Дамиров М. М. Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в гинекологии. М.; 2004.
- Канг Ук, Папаян Г. В., Бэ Су Джин, Березин В. Б., Ким С. Флуоресцентный видеодерматоскоп // Оптический журнал. — 2008. — Т. 75(1). — С. 32–38.
- Кононов А. В., Ваганова И. Г. Очерки клинической патологии шейки матки. Омск; 2000.
- Макаров О. В., Хашукоева А. З., Отдельнова О. Б. Фотодинамическая терапия гиперпластических процессов эндометрия с использованием фотосенсибилизатора Фотодитазин // Российский биотерапевтический журнал. — 2007. — Т. 6(1). — С. 21.
- Медицинская технология МЗ РФ (рег. удостоверение от 30 июля 2007 г. ФС-2007/138) «Фотодинамическая терапия фоновых и диспластических заболеваний шейки матки» <http://www.atcus.ru> (дата обращения 25.10.2013).
- Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. М.; 2001.
- Мурицудова С. Х., Чулкова О. В., Филоненко Е. В., Чулкова Е. А. Особенности диагностики предрака и начального рака вульвы. В кн.: Петрищев Н. Н. ред. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов. СПб.: Лань, 2011. — С. 164.
- Никонов С. Д., Пасман Н. М., Огиренко А. П. и соавт. Первый опыт гистероскопической фотодинамической терапии (ФДТ) хронических эндометритов (ХЭ) и гиперплазии эндометрия (ГЭ) на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) при вторичном бесплодии. В кн.: Петрищев Н. Н. ред. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов. СПб.: Лань, 2011. — С. 162–164.
- Прилепская В. Н., Кондриков Н. И., Бебиева Т. Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. — 2000. — Т. 2(3). — С. 80–82.
- Рехвиашвили С. А. Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005.
- Русакевич П. С. Заболевания шейки матки: симптоматика, лечение и профилактика: справ. пособие. Минск: Выш. шк., 2000.
- Стратонников А. А., Лощенов В. Б., Дуплик А. Ю., Конов В. И. Контроль за степенью оксигенации гемоглобина в тканях и крови при фотодинамической терапии // Российский химический журнал. — 1998. — Т. XLII. — С. 63–67.
- Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 4. — С. 4–8.
- Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. В кн.: Фотодинамическая терапия: III Всероссийский симпозиум: сборник. М., 1999. — С. 3–15.
- Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. — 2000. — Т. 4. — С. 52–56.
- Странадко Е. Ф., Скобелкин О. К., Ворожцов Г. Н. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. — 1998. — Т. 4. — С. 13–18.

22. Хащукова А.З., Отдельнова О.Б., Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия в лечении гиперплазии эндометрия. В кн.: Петрищев Н.Н. ред. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сб. научных трудов. СПб.: Лань. — 2011. — С. 152–161.
23. Цыб А.Ф., Каплан М.А. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. — Калуга, 2009.
24. Цыб А.Ф., Каплан М.А. Возможности и перспективы применения фотодинамической терапии // Российские медицинские вести. — 2002. — Т. 7(2). — С. 19–25.
25. Шахова Н.М., Сапожникова В.В., Терентьев И.Г. и др. Оптические методы в диагностике неопластических процессов шейки матки и вульвы // Лазерная медицина. — 2003. — Т. 10. — С. 65–71.
26. Allison R.R., Downie G.H., Hu X.H., Childs C.J.H., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT. Photodiag. Photodyn Therapy. — 2004. — Vol. 1. — P. 27–42.
27. Andikyan V. et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. — 2004. — Vol. 44(1). — P. 31–37.
28. Bonnett R. Photodynamic therapy in historical perspective // Rev Cotemp. Pharmacother. — 1999. — Vol. 10(1). — P. 1–17.
29. Collinet P., Delemer M., Jouve E. et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. — 2007. — Vol. 4. — P. 112–116.
30. Huang Z. Review of progress in clinical photodynamic therapy // Technol. Cancer res. Treat. — 2005. — Vol. 4(3). — P. 283–293.
31. Ichimura H. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // Int. J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 8(5). — P. 322–325.
32. Kalka K., Merk H., Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology // J. Am. Acad. Dermatol. — 2000. — Vol. 42(3). — P. 283–293.
33. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // Medicina. — 2003. — Vol. 39(12). — P. 1137–1150.
34. Muroya T. et al. Photodynamic therapy for early cervical cancer // Gan To Kagaku Ryoho. — 1996. — Vol 23(1). — P. 47–56.
35. Soergel P., Dahl G.F., Onsrud M., Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papillomavirus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate-A double-blind, dose-finding study // Lasers in Surgery and Medicine. — 2012. — Vol. 44(6). — P. 468–474.

Статья представлена Е.В. Мишариной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

FLUORESCENCE MONITORING PHOTODYNAMIC THERAPY OF BENIGN OF THE UTERINE CERVIX DISEASES ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Khachatryan A. R., Papayan G. V., Petrishchev N. N.

■ **Summary:** Photodynamic therapy (PDT) is defined as minimally invasive technique of the treatment of uterine cervix diseases associated with human papillomavirus (HPV). It is a method of choice in the patients of reproductive age. The monitoring of red fluorescence after the injection of photosensitizer during PDT provides the opportunity of control over the beginning of laser irradiation and its duration.

■ **Key words:** photodynamic therapy (PDT); fluorescent diagnostic (PD); uterine cervix diseases associated with human papillomavirus (HPV).

■ Адреса авторов для переписки

Хачатурян Арминэ Робертовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский гос. медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» МЗ России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. **E-mail:** armine2709@rambler.ru.

Khachatryan Armine Robertovna — Associate professor of the chair of Obstetrics and Gynecology. I. P. Pavlov State Medical University. 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8, Russia. **E-mail:** armine2709@rambler.ru.

Папаян Гарри Вазгенович — к. т. н., старший научный сотрудник центра лазерной медицины. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский гос. медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» МЗ России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. **E-mail:** pgarry@mail.ru.

Papayan Garri Vazgenovich — Senior researcher of the Department of Laser medicine. I. P. Pavlov State Medical University. 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8, Russia. **E-mail:** pgarry@mail.ru.

Петрищев Николай Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель центра лазерной медицины. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский гос. медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» МЗ России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. **E-mail:** info@lasmed.spb.ru.

Petrishchev Nikolay Nikolayevich — Chief of the Department of Laser medicine. I. P. Pavlov State Medical University. 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6/8, Russia. **E-mail:** info@lasmed.spb.ru.