



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 29.04.2016

Принята к печати: 13.05.2016

■ В статье представлен опыт применения флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при лечении глубоких инфильтративных форм наружного генитального эндометриоза.

■ **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия (ФДТ); флуоресцентная диагностика (ФД); наружный генитальный эндометриоз.

EXPERIENCE OF USING FLUORESCENCE DIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY GENITAL ENDOMETRIOSIS

© A.R. Khachatryan, M.I. Yarmolinskaya

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):64-74

Received: 29.04.2016

Accepted: 13.05.2016

■ The article describes the experience of the application of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in the treatment of deep infiltrating endometriosis.

■ **Keywords:** photodynamic therapy (PDT); fluorescent diagnostic (PD); deep infiltrating endometriosis.

Фотодинамическая терапия — двухкомпонентный метод, обязательными составляющими которого являются фотосенсибилизатор (ФС) и низкоинтенсивное лазерное излучение, длина волны которого совпадает с пиком поглощения данного ФС. В основе метода лежит способность ФС селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, доброкачественных тканях с высоким индексом пролиферации и в некоторых микроорганизмах. Под действием энергии лазерного излучения в клетках, накопивших ФС, развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к избирательному разрушению ткани, накопившей ФС, без негативного влияния на здоровые клетки и ткани. Кроме того, ФС накапливают бактерии, на этом феномене основана фотодинамическая терапия (ФДТ) хронических воспалительных заболеваний бактериальной природы.

Исторические аспекты развития фотодинамической терапии

История открытия ФДТ уходит далеко в древние цивилизации Египта, Индии и Китая. Прообразом современной ФДТ можно считать попытки применения в Древнем Египте еще 6000 лет назад фотореакции в тканях при лечении депигментированных участков кожи (витилиго) с помощью растительных препаратов. Использовали природные фотосенсибилизаторы (псоралены), содержащиеся в таких растениях, как пастернак, петрушка, зверобой, активирующиеся солнечным светом. После аппликации порошка из этих растений на депигментированные участки кожи и последующей инсоляции ярким солнечным светом на них появлялась пигментация по типу солнечного загара. Первое описание фотомедицинской процедуры датируется 1550 г. до н. э. — фотомедицинские процедуры в Эберском папирусе [1] и священной индийской книге "Atharva

Veda». Основными показаниями к фотолечению были беспигментные очаги кожи, расцениваемые как лепрозные, большинство из которых, вероятно, были витилиго (лейкодерма). В своей знаменитой книге "Mofradat Al Adwiya" (XIII столетие, Египет) Ибн Эль Битар описал лечение депигментированных очагов кожи (витилиго) настойкой из меда и порошка семян растения, называемого Aatrillal [2], содержащей различные псоралены. После системного применения смеси («путем слизывания») больному рекомендовали сидеть на ярком солнечном свете в течение 1 или 2 ч, чтобы солнечные лучи падали на депигментированные участки кожи. Солнечный свет способствовал активации псораленов. Фотодинамическая реакция в лейкодерме приводила к везикуляции (образование пузырей), которая сопровождалась реэпителизацией и репигментацией.

Первое научное подробное описание эффекта химической фотосенсибилизации и фотодеструкции биологической ткани было сделано в 1897–1898 гг., когда студент фармакологического факультета Мюнхенского университета О. Raab, проводя исследования под руководством профессора Н. von Tarreiner, установил, что низкие концентрации акридина и других красителей, химически инертных в темноте, приводят к быстрой гибели инфузорий (Paramecium) при облучении их обычным солнечным светом. В 1903 г. профессор Н. von Tarreiner и доктор А. Jesionek впервые провели в дерматологической клинике Мюнхена, применяя фотодинамический эффект, лечение больного с распространенным базальноклеточным раком лица. В 1905 г. эти авторы опубликовали первые положительные результаты клинического использования эозина и флюоресцеина в сочетании со светом у 6 больных раком кожи с местным применением красителей, причем у 4 больных базальноклеточным раком отмечено полное излечение с длительностью безрецидивного периода до 1 года [3].

В том же году Н. Tarreiner и А. Jodlbauer [1] был введен термин «фотодинамическое действие» (photodynamische Wirkung). Первое сообщение о фототоксичности гематопорфирина сделал W.H. Hausmann (1908). Он установил, что гематопорфирин — это активный сенсибилизатор для парameций и эритроцитов, а также предположил, что первичный эффект ФДТ был обусловлен повреждением периферических сосудов.

Применение экспериментальных моделей опухолей позволило описать следующие фе-

номены: обнаружение накопления и флуоресценции эндогенных порфиринов в тканях экспериментальных опухолей (флуоресцентная диагностика, ФД), фотонекроза опухоли в ультрафиолетовом свете (1942), экспериментальное подтверждение возможности применения гематопорфирина и облучения уже видимым светом с целью лечения злокачественной опухоли и введение термина «фотодинамическая терапия».

В 2012 г. исполнилось 20 лет со времени начала клинического применения ФДТ в России. Инициатором разработки метода ФДТ в СССР стал директор института лазерной хирургии МЗ СССР член-корреспондент РАМН, проф. О.К. Скобелкин. Он организовал группу инициативных исследователей для создания отечественных фотосенсибилизаторов и разработки лазерных аппаратов для ФДТ. Одновременно с началом исследований по разработке метода ФДТ в ГНЦ лазерной медицины аналогичные исследования были начаты в МНИОИ им. П.А. Герцена по инициативе директора института академика РАН, проф. В.И. Чиссова [2, 4, 5].

Первым отечественным фотосенсибилизатором был фотогем (Photohem), созданный в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова под руководством профессора А.Ф. Миронова в 1990 г. Фотогем представляет собой смесь мономерных и олигомерных производных гематопорфирина. Клинические испытания фотогема впервые были предприняты в феврале 1992 г. и успешно завершены в 1996 г. В течение последнего десятилетия в ФДТ злокачественных новообразований большой интерес в качестве фотосенсибилизаторов вызывают тетрапиррольные соединения, в частности производные ряда хлорофилла (хлорины) [6]. В настоящее время в нашей стране накоплен большой опыт применения ФДТ в онкологической практике как по неотложным показаниям (применение ФДТ с использованием эндоскопической техники для восстановления просвета пищевода, трахеи, крупных бронхов при их сужении раковой опухолью), так и в виде неoadъювантной и адъювантной терапии злокачественных опухолей, в том числе опухолей, локализованных в таких труднодоступных областях, как панкреатодуоденальная зона и общий желчный проток [4, 7]. Доля злокачественных опухолей кожи среди новообразований, подвергнутых ФДТ, составляет 65–70 %

как в России, так и за рубежом, а лечебная эффективность достигает 100 %. Если учесть возможности ФДТ при раке кожи (однократность сеанса в амбулаторных условиях) и сравнить их с затратами при традиционно применяемой близкофокусной рентгенотерапии, длящейся 2–3 недели, то станет очевидным, что ФДТ отличается значительной экономической эффективностью.

Аналогичная ситуация имеется и при других наружных локализациях злокачественных новообразований. Сюда относятся рецидивы и внутрикожные метастазы рака молочной железы, первичные опухоли и многочисленные (до 60–70 %) рецидивы рака языка, слизистой полости рта, нижней губы, внутрикожные метастазы меланомы и других опухолей [8]. При этом одной из проблем ФДТ по-прежнему остается повышение селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли, так как следствием низкой селективности является невысокая эффективность лечения и повышенная чувствительность кожи к дневному свету.

Механизм действия фотодинамической терапии

Итак, в основе ФДТ лежит вызванный хлорофиллом гемолиз эритроцитов в присутствии света. Одним из необходимых компонентов фотогемолита является кислород. То есть фотодинамическая терапия — это результат взаимодействия трех компонентов: ФС, светового излучения и кислорода. ФС, бесспорно, является наиболее важной составляющей в процессе ФДТ [3, 9, 10]. От способности клеток или тканей-мишеней накапливать и избирательно удерживать фотосенсибилизирующее вещество зависит качество фотодинамической реакции. 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-аминолевулиновой кислоты (5-АЛА)), и хлорины (фотолон, фотодитазин). Возможными путями введения ФС является пероральный, внутривенный, интравагинальный. Характеристики «идеального фотосенсибилизатора» были определены в конце прошлого века, 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. Такие характеристики ФДТ, как малая инвазивность, избирательность повреждения, отсутствие токсических реакций и иммунной супрессии, а также возможность повторного использования, 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. Современные исследования показали возможность применения ФДТ при лечении злокачественных заболеваний и предрака и включения ФДТ в комплексную терапию псориаза, угревой болезни, вирусных бородавок, атеросклероза, возрастной дегенерации макулы, глаукомы, ревматоидного артрита. В гинекологической практике ФД и ФДТ применяются для лечения доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки [11, 12], дисплазии шейки матки и карциномы *in situ* шейки матки [13–15], дисплазии вульвы [16], хронического эндометрита [17]. Существуют работы по применению ФД и ФДТ при лечении атипичической гиперплазии эндометрия [18], а также единичные исследования по применению флуоресцентной диагностики с целью обнаружения эндометриоидных гетеротопий в эксперименте [19].

В последнее время большую распространенность получил внутривенный капельный путь введения ФС, что объясняется технической простотой и возможностью четкого расчета дозы 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 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 фотосгорания ФС в тканях в процессе облучения, что позволит добиться индивидуализации методики ФДТ. Экспериментальные исследования на животных не могут быть однозначно перенесены в клинику. Для того чтобы ускорить поиск оптимальных условий проведения ФДТ в клинической практике, нами была предпринята попытка разработать методы и средства интраоперационного контроля, применяя флуоресцентную диагностику в визуализации эндометриоидных гетеротопий и фотодинамической терапии глубокого инфильтративного эндометриоза.

Методика фотодинамической терапии была стандартной [20]. В качестве ФС применялся фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Москва), представляющий собой N-диметилглюкаминовою соль хлорина Е6. 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 1,0 мг/кг веса пациентки на физиологическом 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 2 Вт. Облучение проводилось в импульсно-периодическом режиме с длительностью импульса 0,5 с, интервалом между импульсами 0,5 с. Суммарная доза облучения составляла 150–260 Дж/см².

Облучение начиналось через 1,5–3 часа от окончания внутривенного введения ФС. Длительность облучения зависела от параметров флуоресценции, оцениваемых в режиме реального времени.

С целью контроля флуоресценции применялся созданный Центром лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова совместно с Российским научным центром в г. Сеуле (Корея) флуоресцентный кольпоскоп LuxCol-S/R, предназначенный для флуоресцентной диагностики фотодинамической терапии.

Прибор построен на базе стандартного кольпоскопа, оснащенного специальным осветителем, мультиспектральной системой регистрации и лазерами. Работа по созданию автоматизированной системы анализа изображения выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), грант № 15-07-00188 (Автоматические методы обработки и анализа изображений в телевизионной кольпоскопической системе диагностики рака шейки матки, 2015–2016 гг.). 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 + 635 нм (лазерное излучение), 435 нм. Наиболее удобной длиной волны возбуждения флуоресценции 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 видеоизображений. 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 дают возможность

хирургу самому без помощи оператора проводить обследование.

Возможность наблюдения за объектом в свете флуоресценции позволяет прицельно облучать зоны 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. Таким образом, флуоресцентный контроль в процессе проведения ФДТ позволил реализовать принцип фотодинамической терапии. 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 тканях после его внутривенного введения (через 30–40 и 100 минут), а также динамика красной флуоресценции на фоне фотодинамической терапии (после каждой 5-й минуты облучения).

Далее представлены клинические случаи применения флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза.

Клинический случай № 1

Пациентка К., 29 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта для обследования в связи с первичным бесплодием. Из анамнеза известно, что менструации с 13 лет, по 4–6 дней через 21 день, регулярные, болезненные, умеренные.

Половая жизнь с 16 лет. В анамнезе — гормональная контрацепция с применением низкодозированного комбинированного орального контрацептива. Первичное бесплодие в течение 10 лет. Из соматических заболеваний — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма.

В июне 2005 г. при обследовании в связи с бесплодием по результатам УЗИ органов малого таза выявлено образование (эндометриома?) левого яичника. Выполнена лапаротомия, левосторонняя цистэктомия, во время операции обнаружен спаечный процесс малого таза, преимущественно в Дугласовом пространстве. Гистологическое заключение: эндометриодная киста яичника. После операции с целью лечения наружного генитального эндометриоза пациентка получала агонисты гонадотропин-релизинг-гормона в течение 3 месяцев. После отмены терапии беременность не наступала.

В январе 2009 г. в связи с подозрением на рецидив наружного генитального эндометриоза (НГЭ) и наличие ретроцервикального очага у пациентки с длительным первичным бесплодием была выполнена лапароскопия, ревизия органов малого таза, сальпингоовариолизис справа, рассечение множественных спаек в позадматочном пространстве, установлен противоспаечный барьер Interseed. Согласно протоколу лапароскопической операции «ликвидировать полностью очаг позадишеечного эндометриоза не удалось». После операции больной был рекомендован прием микродозированного комбинированного орального контрацептива в течение 6 месяцев и плани-

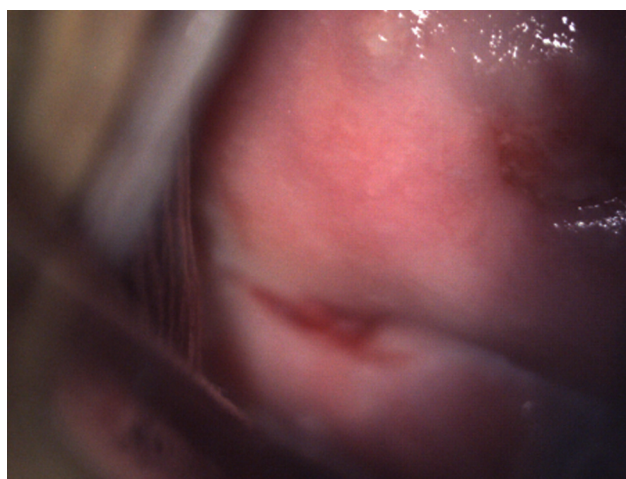


Рис. 1. Белый свет

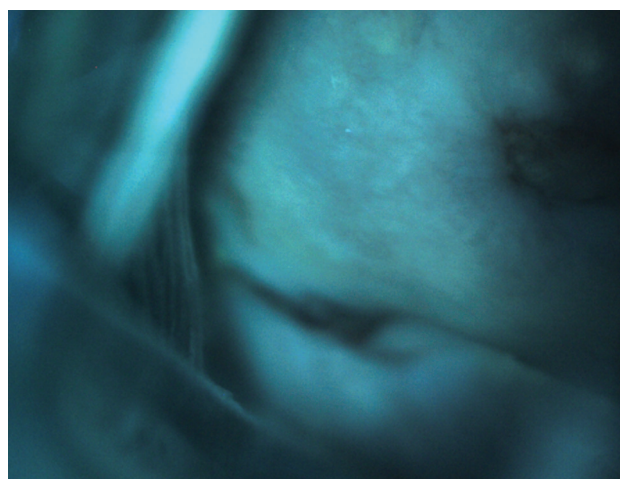


Рис. 2. Аутофлуоресценция (до введения фотосенсибилизатора, $R = 6$)

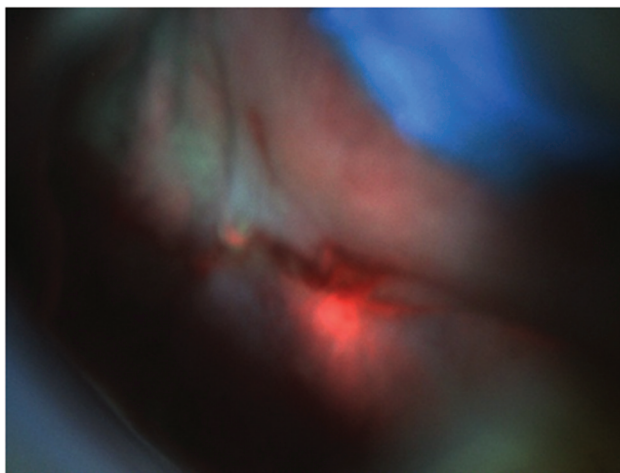


Рис. 3. Через 120 минут после введения фотосенсибилизатора ($R = 47$)

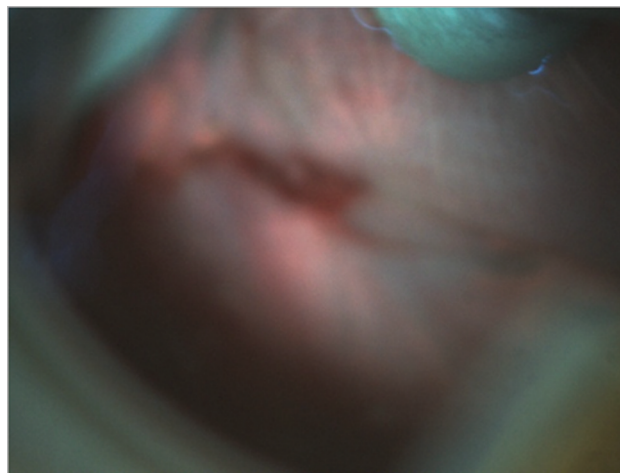


Рис. 4. После 6 минут ФДТ ($R = 30$)

рование беременности после отмены контрацепции.

В ноябре 2011 г. больная обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта с целью обследования и лечения в связи с длительным первичным бесплодием, дисменореей и диспареунией на фоне низкодозированного комбинированного орального контрацептива в трехцикловом режиме в течение 5 месяцев. При обследовании по данным МРТ органов малого таза — выраженный спаечный процесс в полости малого таза, при бимануальном исследовании — пальпируется позадишеечный болезненный инфильтрат размером 2×3 см. В связи с подозрением на рецидив НГЭ, позадишеечный эндометриоз выполнена лапароскопия, двусторонний сальпингоовариолизис, иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата размером 4×3 см, оментопексия. Послеоперационный диагноз: НГЭ 4 ст., рецидив. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат. Спаечная болезнь органов малого таза и брюшной полости 4 ст. В послеоперационном периоде проводилась комбинированная гормональная терапия с применением антиэстрогенного препарата (фемара) и синтетического прогестагена (оргаметрил) в течение 6 месяцев, затем монотерапия синтетическим прогестагеном (оргаметрил) — 6 месяцев.

После завершения курса гормональной терапии НГЭ трижды проведены попытки ЭКО + ИКСИ, без эффекта.

В промежутках между попытками ЭКО и на момент решения вопроса о фотодинамической терапии пациентка получала диеногест, на фоне

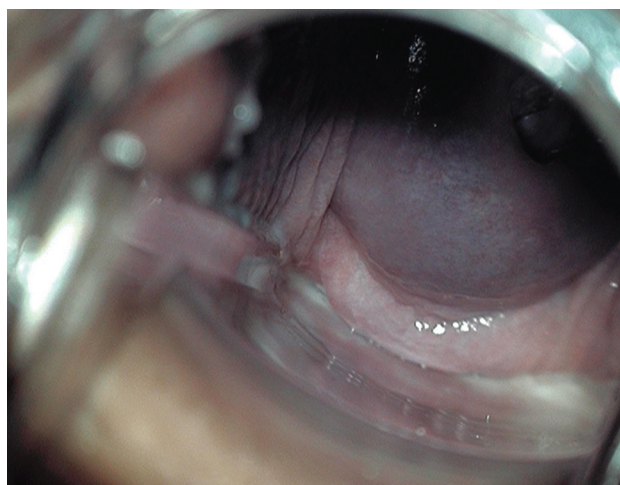


Рис. 5. Через 6 месяцев после ФДТ

чего отмечала ациклические и контактные кровянистые выделения. При осмотре в зеркалах были обнаружены: эктопия шейки матки, в заднем своде визуализировались контактно кровоточащие эндометриоидные гетеротопии. При бимануальном исследовании в заднем своде определялся слабочувствительный инфильтрат размером $1,5 \times 1,5$ см.

В декабре 2014 г. проведена фотодинамическая терапия.

Параметры аутофлуоресценции, флуоресценции после введения фотосенсибилизатора и после проведения фотодинамической терапии приведены на рис. 1–5. При осмотре через 6 месяцев после проведения ФДТ отмечена полная эпителизация участков эндометриоидных гетеротопий. В настоящее время пациентка планирует беременность в программе ЭКО + ИКСИ.

Клинический случай № 2

Больная С., 36 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта для обследования в связи с вторичным бесплодием в течение года. Из анамнеза известно, что страдает хроническим гастритом, хроническим циститом, в возрасте 16 лет выполнена аппендэктомия лапаротомическим доступом.

Менструации с 15 лет, по 6 дней через 28–30 дней, болезненные, умеренные. В анамнезе — неразвивающаяся беременность 5 недель. В течение двух лет пациентка знала о кисте правого яичника с неоднородным содержимым диаметром 3,0 см (киста не регрессировала на фоне применения низкодозированного комбинированного оральное контрацептива). Определено

содержание СА-125 в крови — 103 Ед/мл. При гормональном обследовании функции яичников выявлен сниженный овариальный резерв (АМГ — 2,34 нг/мл, ФСГ — 11,07 мЕд/мл). При УЗИ органов малого таза — в правом яичнике гипоехогенное образование с взвесью диаметром 30 мм.

Учитывая клинико-лабораторные и УЗ-данные о НГЭ и кисте яичника (длительно существующей) у пациентки с вторичным бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе, выполнена лапароскопия, во время которой обнаружено: сигмовидная кишка подпаяна к брюшине левого бокового канала. Позадиматочное пространство полностью облитерировано за счет эндометриoidного инфильтрата, в состав которого входит ректосигмоидный отдел толстой кишки, подпаянный к левым придаткам и задней поверхности матки и стенке влагалища, размером 3 × 2 см, левая маточная труба расширена, в ампулярном отделе очаг эндометриоза, при ХГТ не проходима, правый яичник увеличен, содержит кисту с «шоколадным» содержимым размером 2 × 1,5 см. Выполнено: адгезиолизис, уретеролизис, сальпингоовариолизис, цистэктомия справа, тубэктомия слева, иссечение позадишеечного эндометриoidного инфильтрата методикой shaving, установлен противовоспалительный барьер Interceed. Реализация репродуктивной функции планировалась методами ВРТ.

После операции с целью гормональной терапии тяжелого наружного генитального эндометриоза пациентка получала ингибитор ароматазы (фемара) и синтетический гестаген

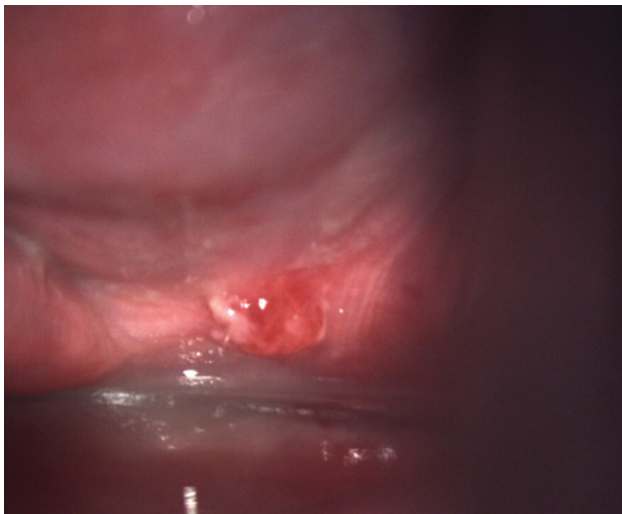


Рис. 6. Белый свет

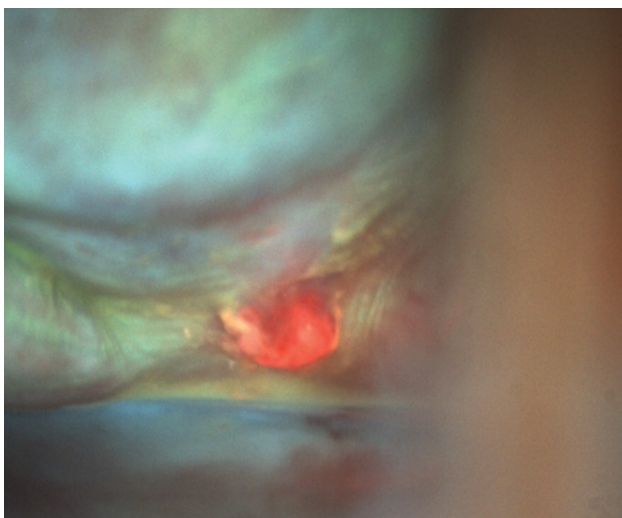


Рис. 7. Через 180 минут после введения фотосенсибилизатора ($R = 38$)

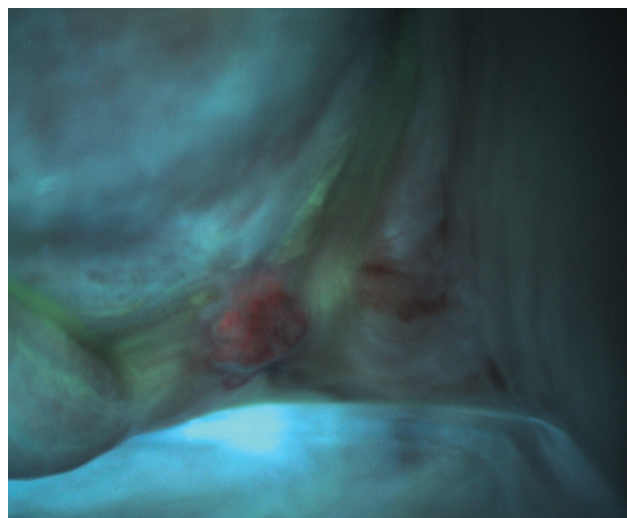


Рис. 8. После 1 минуты 40 секунд ФДТ ($R = 13$)

(оргаметрил) в течение 6 месяцев, затем оргаметрил 2 цикла. На фоне терапии в течение 6 месяцев отмечала контактные кровянистые выделения. При кольпоскопии обнаружены эндометриоидные гетеротопии правой боковой стенки влагалища, контактно кровоточат. Решено провести фотодинамическую терапию с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин». Результаты аутофлуоресценции, флуоресценции после введения ФС и после проведения ФДТ приведены на рис. 6–8. После проведения фотодинамической терапии пациентка получила монотерапию НГЭ диеногестом. При осмотре через 3 месяца после сеанса ФДТ отмечено отсутствие признаков эндометриоза влагалища. Планируется беременность методами ВРТ.

Клинический случай № 3

Пациентка Ш., 24 года, обратилась с жалобами на контактные и ациклические кровянистые выделения из половых путей на фоне приема микродозированного комбинированного орального контрацептива. Из семейного анамнеза: у матери и у родной тети выявлен наружный генитальный эндометриоз. Два года назад выполнена радиоволновая электроэксцизия шейки матки в связи с субклинической формой папилломавирусной инфекции (выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ) — 31-го типа). Через 10 месяцев после лечения пациентка обратилась с жалобами на ациклические кровянистые выделения. В результате обследования обнаружены множественные эндометриоидные гетеротопии на поверхности шейки матки, контактно кровоточат. ВПЧ-тест оста-

вался положительным. Пациентке предложено применение микродозированного эстроген-гестагенного препарата как с целью контрацепции, так и с целью купирования ациклических кровянистых выделений. В течение 6 циклов приема комбинированного орального контрацептива жалобы сохранялись. Выполнен цитологический цервикальный скрининг — без атипии, ВПЧ-тест отрицательный. При кольпоскопии сохраняются множественные эндометриоидные гетеротопии на поверхности влагалищной части шейки матки. Было решено провести ФДТ с применением ФС фотодитазин. Результаты флуоресцентной кольпоскопии до и после введения ФС, а также после проведения ФДТ и через 1,5 месяца после лечения приведены на рис. 9–13.



Рис. 9. Белый свет

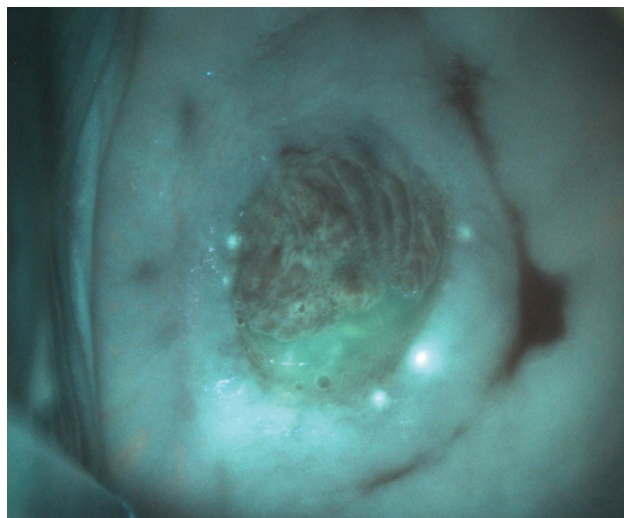


Рис. 10. Аутофлуоресценция ($R = 14$)



Рис. 11. Через 180 минут после введения фотосенсибилизатора ($R = 40$)

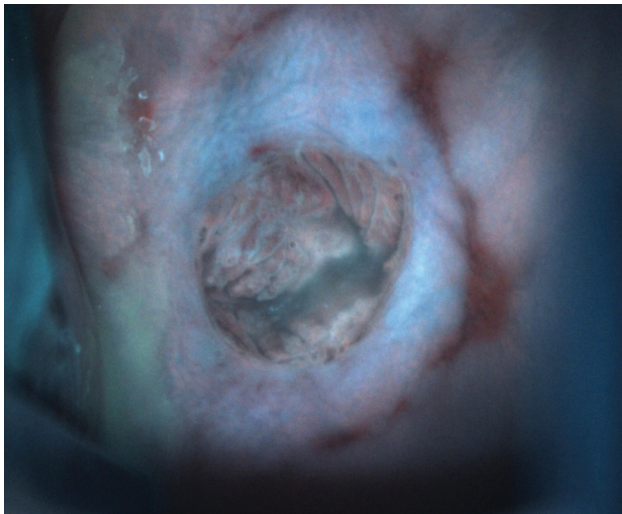


Рис. 12. После 13 минут ФДТ ($R = 12$)

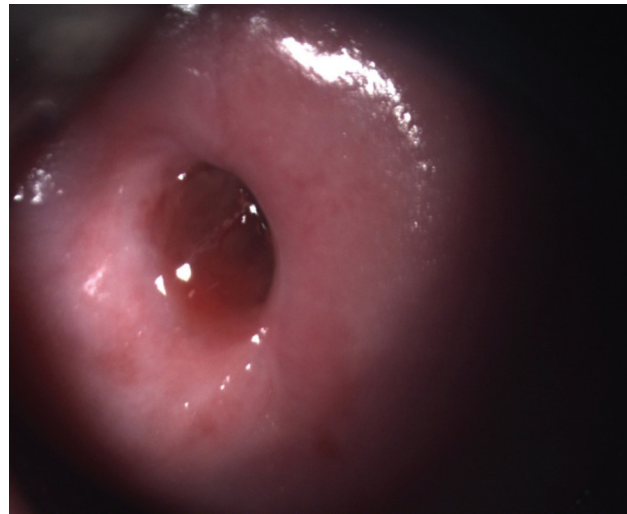


Рис. 13. Через 1,5 месяца после ФДТ

Заключение

Фотодинамическая терапия при современных возможностях хирургии должна рассматриваться как альтернативный высокоэффективный малоинвазивный метод диагностики и лечения наружного генитального эндометриоза. Включение фотодинамической терапии (ФДТ) в арсенал диагностических и хирургических методов лечения в гинекологии расширило возможности радикальной и одновременно щадящей терапии распространенных форм наружного генитального эндометриоза.

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 и для коррекции методики ФДТ: определение оптимального способа введения ФС, 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. Мониторинг 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 принцип лазерной хирургии «облучаю то, что вижу, и вижу то, что облучаю».

Такой подход, новый для современной медицины, может рассматриваться как вариант тераностики (терапия + диагностика, термин предложен применительно к лекарственным препаратам, которые являются одновременно и терапевтическим агентом, и средством ранней диагностики) и называться фотодинамической тераностикой.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору Н.Н. Петрищеву и канд. техн. наук Г.В. Папаяну за помощь при выполнении данной работы.

Литература

1. Соколов В.В., Якубовская Р.И., Лукьянец Е.А. Фотодинамическая терапия: история развития и состояние проблемы // Хирург. – 2008. – № 5. – С. 15–21. [Sokolov VV, Jakubovskaja RI, Luk'janec EA. Fotodinamicheskaja terapija: istorija razvitija i sostojanie problem. *Hirurg*. 2008;5:15-21. (In Russ).]
2. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3–10. [Stranadko EF. Osnovnye jetapy razvitija fotodinamicheskij terapii v Rossii. *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*. 2015;1:3-10. (In Russ).]
3. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 52–56. [Stranadko EF. Mehanizmy dejstvija fotodinamicheskij terapii. *Rossijskij onkologičeskij zhurnal*. 2000;4:52-6. (In Russ).]
4. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Урлова А.Н. Фотодинамическая терапия в лечении онкологических

- заболеваний различной локализации // Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов / ред. Н.Н. Петрищев. – СПб., 2016. – С. 96–101. [Filonenko EV, Serova LG, Urlova AN. Fotodinamicheskaja terapija v lechenii onkologicheskix zabolevanij razlichnoj lokalizacii. In: Aktual'nye problemy lazernoj mediciny: sbornik nauchnyh trudov. Ed by N.N. Petrishhev. Saint Petersburg; 2016:96-101. (In Russ).]
5. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. – М., 2012. – С. 17–19. [Chissov VI, Filonenko EV. Fljuorescentnaja diagnostika i fotodinamicheskaja terapija v klinicheskoj onkologii. Moscow; 2012:17-9. (In Russ).]
 6. 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 // Отечественные противоопухолевые препараты: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2005. – С. 36–37. [Burmistrova NI, Kaplan MA, Brodskij PA, Mardynskaja VP. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti fotosensibilizatorov "Fotogem", "Fotosens", "Fotoditazin" dlja fotodinamicheskoj terapii v jeksperimental'nyh uslovijah. Otechestvennye protivopuholevyje preparaty [conference proceedings]. Moscow; 2005:36-7. (In Russ).]
 7. Цыб А.Ф., Каплан М.А. Возможности и перспективы применения фотодинамической терапии // Российские медицинские вести. – 2002. – № 2. – С. 19–24. [Cyb AF, Kaplan MA. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya fotodinamicheskoj terapii. Rossijskie medicinskie vesti. 2002;2:19-24. (In Russ).]
 8. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3): 283-93.
 9. Allison RR, Downie GH, Hu XH, et al Photosensitizers in Clinical PDT. *Photodiag Photodyn Therapy.* 2004;1:27-42.
 10. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. *Medicina.* 2003;39(12):1137-50.
 11. Хачатурян А.Р., Папаян Г.В., Петрищев Н.Н. Флуоресцентный контроль фотодинамической терапии доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 5. – С. 59–65. [Hachaturjan AR, Papajan GV, Petrishhev NN. Fljuorescentnyj kontrol' fotodinamicheskoj terapii dobrokachestvennyh virus-associirovannyh zabolevanij shejki matki. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013;62(5):59-65. (In Russ).]
 12. Collinet P, Delemer M, Jouve E, et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study. *Photodiag Photodyn Therapy.* 2007;4:112-6.
 13. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Соколов В.В. Результаты фотодинамической терапии вирус-ассоциированной онкологической патологии шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 7–10. [Trushina OI, Novikova EG, Sokolov VV. Rezul'taty fotodinamicheskoj terapii virusassociirovannoj onkologicheskoj patologii shejki matki. *Ginekologija.* 2008;10(1):7-10. (In Russ).]
 14. Andikyan V, et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2004;44(1):31-7.
 15. Soergel P, Fallas Dahl G, Onsrud M, Hillemanns P. Photodynamic Therapy of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1-3 and Human Papillomavirus (HPV) Infection with Methylaminolevulinat and Hexaminolevulinat-A Double-Blind, Dose-Finding Study. *Lasers in Surgery and Medicine. The Official J of the ASLMS.* 2012; 44(6):468-74.
 16. Муршудова С.Х., Чулкова О.В., Филоненко Е.В., Чулкова Е.А. Особенности диагностики предрака и начального рака вульвы // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Лань, 2011. – С. 164. [Murshudova SH, Chulkova OV, Filonenko EV, Chulkova EA. Osobennosti diagnostiki predraka i nachal'nogo raka vul'vy. In: Fotodinamicheskaja terapija i fljuorescentnaja diagnostika: sbornik nauchnyh trudov. Ed by N.N. Petrishhev. Saint Petersburg: Lan'; 2011:164. (In Russ).]
 17. Никонов С.Д., Пасман Н.М., Огиренко А.П., и др. Первый опыт гистероскопической фотодинамической терапии (ФДТ) хронических эндометритов (ХЭ) и гиперплазии эндометрия (ГЭ) на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) при вторичном бесплодии // Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Лань, 2011. – С. 162–164. [Nikonov SD, Pasman NM, Ogirenko AP, et al. Pervyj opyt gisteroskopicheskoj fotodinamicheskoj terapii (FDT) hronicheskix jendometritov (HJe) i giperplazii jendometrija (GJe) na jetape podgotovki k jekstrakorporal'nomu oplodotvoreniju (JeKO) pri vtorignom besplodii. In: Fotodinamicheskaja terapija i fljuorescentnaja diagnostika: sbornik nauchnyh trudov. Ed by N.N. Petrishhev. Saint Petersburg: Lan'; 2011:162-164 (In Russ).]
 18. Хашукоева А.З., Отдельнова О.Б., Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия в лечении гиперплазии эндометрия // Фотодинамическая терапия

- и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Лань, 2011. – С. 152–161. [Hashukoeva AZ, Otdel'nova OV, Kupreeva ES. Fotodinamicheskaja terapija v lechenii giperplazii jendometrija. In: Fotodinamicheskaja terapija i fluorescentnaja diagnostika: sbornik nauchnyh trudov. Ed by N.N. Petrishhev. Saint Petersburg: Lan'; 2011:152-161. (In Russ).]
19. Malik E, Meyhofer-Malik A, Berg Ch, et al. Fluorescence diagnosis of endometriosis on the chorioallantoic membrane using 5-aminolevulinic acid. *Human Reprod.* 2000;15(3):584-8.
20. Медицинская технология МЗ РФ (регистрационное удостоверение от 30 июля 2007 г. ФС-2007/138) «Фотодинамическая терапия фоновых и диспластических заболеваний шейки матки» [Medicinskaja tehnologija MZ RF (registracionnoe udostoverenie ot 30 ijulja 2007 g. FS-2007/138) "Fotodinamicheskaja terapija fonovyh i displasticheskix zabolevanij shejki matki". (In Russ).]

■ Адреса авторов для переписки

Арминэ Робертовна Хачатурян — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, заведующая лабораторией клинических исследований Центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: armine2709@rambler.ru.

Armine R. Khachaturyan — associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of St Petersburg State University, Head of the Laboratory for Laser Medicine Clinical Research Center of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Mariya I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center "Diagnostics and treatment of endometriosis", SBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia, prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.