

**Министерство Здравоохранения Российской Федерации
ГОУ ВПО «МГМСУ» МЗ РФ
ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ**

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

Методическое пособие для врачей

Москва 2004

АННОТАЦИЯ

В методическом пособии для врачей освещен метод лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с помощью фотодинамической терапии (ФДТ). Данный метод нами применен впервые при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки.

ФДТ сочетает применение фотосенсибилизатора и излучения низкоинтенсивного лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора.

Данный метод отличается от традиционных методов лечения избирательной гибелью патологических клеток, за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в патологической ткани, без повреждения здоровой ткани.

В методическом пособии приведены показания и противопоказания к использованию ФДТ при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Разработаны методики ФДТ при лечении фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. Представлены результаты наблюдения за репаративными процессами, свидетельствующие о высокой эффективности метода. Указаны преимущества ФДТ фоновых и предраковых заболеваний шейки матки по сравнению с другими методами лечения.

Применение ФДТ сокращает сроки репаративных процессов, без образования рубцовой ткани, с сохранением анатомической целостности шейки матки и архитектоники цервикального канала.

Методическое пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов поликлинического и стационарного профиля.

Методическое пособие подготовили: профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-стоматологического факультета ГОУ ВПО «МГМСУ» МЗ РФ А.З.Хашукоева; директор ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ профессор А.В.Гейниц; аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-стоматологического факультета ГОУ ВПО «МГМСУ» МЗ РФ С.А.Рехвиашвили.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение.
2. Показания и противопоказания к применению ФДТ при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.
3. Материально-техническое обеспечение метода.
4. Техническая характеристика аппарата «АКТУС-2».
5. Описание метода. Методики ФДТ фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.
6. Эффективность использования метода: результаты наблюдения за репаративными процессами, преимущества ФДТ по сравнению с другими методами лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Фоновые и предраковые заболевания шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии и представляют собой риск развития рака шейки матки.

Среди злокачественных новообразований женских половых

органов рак шейки матки занимает 3-е место (В.И, Прилепская, 2000 г.; П.С. Русакевич, 2000 г.). В последние годы отмечается увеличение роста заболеваемости раком шейки матки у пациенток моложе 40 лет (В.П. Казаченко, 1999 г.). Известно, что процесс канцерогенеза является многостадийным и доклиническое существование опухоли обычно длится годами (В.М. Дильман, 1987 г., Я.В. Бохман, 1989 г.). По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится около 3-8 лет, еще 10-15 лет проходит до развития микроинвазивного рака. Таким образом, ранняя диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки является одной из важных проблем гинекологии конечной целью которой является снижение заболеваемости раком шейки матки.

На сегодняшний день в гинекологическую практику внедрено множество методов лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Наиболее распространенными являются физические методы лечения: электрокоагуляция, криодеструкция, лазероапаризация. Перечисленные методы являются достаточно эффективными, но могут вызывать ряд осложнений (обострение хронического сальпингофорита, кровотечение, возникновение эндометриоза, рубцовые изменения шейки матки, стеноз цервикального канала, нарушение репродуктивной функции).

В связи с этим в настоящее время разрабатываются новые методы лечения, которые сочетают оптимальный лечебный эффект при отсутствии выше перечисленных нежелательных осложнений. Многих недостатков лишен метод фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ-двухкомпонентный метод лечения: одним из компонентов

служит фотосенсибилизатор, другим – свет низкоэнергетического лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора. Сущность ФДТ состоит в избирательном фотоповреждении патологических клеток, что обеспечивается разностью концентрации фотосенсибилизатора в патологической и здоровой ткани, а также локальности подведения света.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ФДТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ.

Показания

- Эктопия шейки матки, эрозированный эктропион
- Эндометриоз шейки матки
- Лейкоплакия шейки матки
- Дисплазия шейки матки I – II степени (CIN I – II)
- Ретенционные кисты шейки матки

Противопоказания

- Острые и подострые воспалительные заболевания половых органов
- Беременность

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

- Полупроводниковый лазерный аппарат «АКТУС –2», выпускаемый ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-

- Петербург, изготовлен в соответствии с ГОСТ Р 50 723-94 и соответствующий санитарным правилам СанПиН 5804-91
- Фотосенсибилизатор «Фотодитазин», представляющий собой соль хлорина Е6 с длиной поглощающей волны 662 нм, выпускаемый в виде раствора для внутривенного капельного вливания во флаконах по 30 мл или фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в форме геля с концентрацией активного вещества (фотодитазина) 0,3%, изготовленного в соответствии с ТУ 64-19-162-92 и соответствует санитарным правилам СанПиН 1.2.681-97 (Санитарно-эпидемиологическое заключение №77.99.03.915.Д.008729.12.03 от 03.12.2003г.).

ТЕХНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АППАРАТА «АКТУС – 2».

Аппарат состоит из 2 блоков – оптического блока (ОБ) и электронного блока управления (ЭБУ), оптического инструмента (ОИ), педали.

ОБ представляет собой оптико-механическую сборку, состоящую из 5-ти лазерных диодов мощностью 3 Вт и 3-х лазерных диодов мощностью 0,35 Вт с фокусирующими объективами, отражающей пирамиды, оптического разъема, 8-ми Пельтье-элементов с расположенными на них терморезисторами.

ЭБУ предназначен для управления режимами работы оптического блока.

ОИ предназначен для передачи оптического излучения из ОБ к месту потребления.

Педаль позволяет дистанционно управлять включением и выключением лазера.

Технические данные:

- длина волны излучения: $(0,66 \pm 0,03)$ мкм;
- длина волны излучения: $(0,81 \pm 0,03)$ мкм;
- диапазон регулирования выходной мощности лазерного излучения аппарата в непрерывном режиме (0,81 мкм): от 0,1 до 2 Вт;
- оптическое волокно: кварц-полимерное с диаметром световедущей жилы 600 мкм и числовой апертурой 0,35;
- диапазон регулирования времени облучения от 1 с до 30 мин.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Разработан метод лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки методом ФДТ. Данный метод лечения проведен у 73 женщин в возрасте от 19 до 67 лет лечение проведено у 35 пациенток с эктопией шейки матки; у 10 – с лейкоплакией шейки матки; у 8- с дисплазией I-II ст.; у 10 – с ретенционными кистами шейки матки; у 10 – с эндометриозом шейки матки.

Перед проведением ФДТ необходимо провести клиническое обследование больной, включающее в себя сбор анамнестических данных, общий осмотр, общепринятое гинекологическое обследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала, ДНК-диагностика методом полимеразной цепной реакции, обзорная и расширенная кольпоскопия,

гистологическое исследование биоптатов шейки матки или онкоцитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности шейки матки и соскобов с цервикального канала. Пациенткам с нарушенным микробиоцинозом влагалища и шейки матки необходимо проводить этиотропное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией с целью восстановления колонизационной резистентности.

ФДТ проводится в I фазу менструального цикла, что позволяет исключить наличие беременности.

Необходимым компонентом для ФДТ является фотосенсибилизатор, который вводится за 2 часа до лазерного воздействия. Нами использован фотосенсибилизатор «Фотодитазин» для внутривенного капельного введения в дозе 0,5 мг\кг веса тела в 400 мл физиологического раствора или фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в форме геля с содержанием активного вещества 0,3%, который наносится на патологическую зону эктоцервикса ватным шариком за 2 часа до лазерного воздействия. Пациентки после введения фотосенсибилизатора должны соблюдать ограниченный световой режим в течении 24 часов (избегать попадания прямого солнечного света на открытые участки кожи).

Лазерное воздействие осуществлялось аппаратом «АКТУС-2». Длина волны составляет 660 нм в непрерывном режиме. Мощность на выходе - 1 Вт, время воздействия 8-20 минут, плотность энергии 80-250 Дж/см². Параметры времени и плотности энергии зависят от характера и площади патологического процесса.

Методики проведения ФДТ при лечении фоновых и

предраковых заболеваний шейки матки.

ФДТ была проведена у 35 пациенток с **эктопией** шейки матки.

Эктопии шейки матки встречаются достаточно часто и составляют по данным различных авторов от 25% до 39% в структуре заболеваний шейки матки. Термин «эктопия» обозначает несвойственное, нетипичное расположение цилиндрического эпителия.

Кольпоскопическая картина цилиндрического эпителия достаточно типична. Зона, покрытая цилиндрическим эпителием, определяется в виде скопления ярко-красных сосочков. В ответ на воздействие уксусной кислоты цилиндрический эпителий приобретает более рельефный вид. Т.к. цилиндрический эпителий не способен к гликогенообразованию его зоны йоднегативны.

При проведении ФДТ за 2 часа до лазерного воздействия на поверхность шейки матки наносится фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в форме геля, либо проводится внутривенно инфузия фотосенсибилизатора «Фотодитазин» из расчета 0,5 мг/кг веса тела. Лазерное воздействие проводится на расстоянии 1 см от поверхности шейки матки. Мощность на выходе – 1 Вт. Время воздействия – 8 – 20 минут. Плотность энергии 80 – 200 Дж/см².

При лечении неосложненных форм эктопии (эктопия существует изолированно, не сочетается с другими изменениями шейки матки) достаточно времени воздействия 8 – 10 минут. Плотность энергии 80 – 100 Дж/см.² При лечении осложненных форм эктопии (сочетание эктопии с другими фоновыми и предраковыми процессами, а также с нарушением эпителиально-стромальных взаимоотношений шейки матки) необходимо увеличивать время воздействия лазерным лучом до

15 – 20 минут, плотность энергии 100 – 200 Дж/см.²

Нами было пролечено 10 пациентов с **лейкоплакией** шейки матки. Лейкоплакия – патологический процесс, основу которого составляет нарушения функции многослойного плоского эпителия: отсутствие гликогенообразования и возникновение ороговения (гиперкератоз). Макроскопически лейкоплакия определяется в виде «бляшек» белесоватого цвета. Величина, форма, плотность и толщина «бляшек» зависит от степени ороговевания.

При кольпоскопическом исследовании удается детально изучить структуру участков лейкоплакии. Под воздействием раствора уксусной кислоты структура лейкоплакии не меняется. При проведении пробы Шиллера образуются йоднегативные зоны. Причем йоднегативные зоны могут проявляться на значительном протяжении от белых пятен, указывая на истинные размеры поражения слизистой. Лейкоплакия может сочетаться с атипическим эпителием, в связи с чем нами у всех пациенток с лейкоплакией шейки матки в обязательном порядке проводилось гистологическое исследование биоптатов шейки матки и соскобов из цервикального канала.

ФДТ проводилась через 2 часа после нанесения на поверхность шейки матки фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля, либо внутривенной инфузии фотосенсибилизатора «Фотодитазин» из расчета 0,5 мг/кг веса тела. Лазерное воздействие проводится на расстоянии 1 см от поверхности шейки матки. Мощность на выходе – 1 Вт. Время воздействия – 10 - 15 минут. Плотность энергии 100 - 150 Дж/см.².

ФДТ проведена у 10 пациенток с **эндометриозом** шейки матки. Эндометриоз шейки матки часто встречается у молодых женщин и

нередко возникает после различных хирургических вмешательств на шейке матки (особенно после диатермокоагуляции шейки матки, проведенной в середине менструального цикла, после пластических операций на шейке матки) и после родов. Чаще всего эндометриоз шейки матки протекает бессимптомно, хотя возможно появление пред- и постменструальных выделений. При осмотре шейки матки определяются характерные гетеротопии в виде «глазков» или «тутовой ягоды».

Кольпоскопически очаги эндометриоза выглядят в виде кист синеватого цвета или как кровоточащие линейные и точечные зоны.

ФДТ проводилась через 2 часа после нанесения на поверхность шейки матки фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля, либо внутривенной инфузии фотосенсибилизатора «Фотодитазин» из расчета 0,5 мг/кг веса тела. Лазерное воздействие проводится на расстоянии 1 см от поверхности шейки матки. Мощность на выходе – 1 Вт. Время воздействия – 10 - 15 минут. Плотность энергии 100 - 150 Дж/см.²

ФДТ проведена у 10 пациенток с **ретенционными кистами шейки матки (ovulae Nabothi)**. Закрытые железы образуются в результате эпидермизации железистой эрозии: регенерированный многослойный плоский эпителий перекрывает устья выводных протоков открытой железы, железа растягивается слизью и формирует ретенционные кисты (ovulae Nabothi). Перед проведением ФДТ необходимо вскрытие ретенционных кист шейки матки с последующим нанесением геля «Фотодитазин» на поверхность шейки матки.

ФДТ проводилась через 2 часа после нанесения на поверхность шейки матки фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля, либо

внутривенной инфузии фотосенсибилизатора «Фотодитазин» из расчета 0,5 мг/кг веса тела. Лазерное воздействие проводится на расстоянии 1 см от поверхности шейки матки. Мощность на выходе – 1 Вт. Время воздействия – 8 - 10 минут. Плотность энергии 80 - 100 Дж/см.²

Нами проведено лечение методом ФДТ **дисплазии I-II стадии** у 8 больных. Дисплазия – нарушение созревания и дифференцировки клеток пласта многослойного эпителия, покрывающего шейку матки. При легкой форме дисплазии отмечается пролиферация клеток наиболее глубоких слоев плоского эпителия – базального и парабазального; клетки верхней части пласта сохраняют нормальное строение. Умеренная форма дисплазии характеризуется вовлечением в патологический процесс нижней половины эпителиального пласта. Атипия клеток при легкой и умеренной форме дисплазии не наблюдается. Особенностью тяжелой формы дисплазии является сохранение созревания и дифференцировки клеток в поверхностном слое плоского эпителия, а также выраженная атипия его клеток. Дисплазия – гистологический диагноз, который может скрываться под кольпоскопической картиной эктопии, лейкоплакии, атипических сосудов, мозаики, пунктации атипической зоны трансформации.

ФДТ проводилась через 2 часа после нанесения на поверхность шейки матки фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в форме геля, либо внутривенной инфузии фотосенсибилизатора «Фотодитазин» из расчета 0,5 мг/кг веса тела. Лазерное воздействие проводится на расстоянии 1 см от поверхности шейки матки. Мощность на выходе – 1 Вт. Время воздействия – 20 минут. Плотность энергии 200 - 250 Дж/см.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА.

Наблюдения за течением репаративных процессов после ФДТ свидетельствуют о начале краевой эпителизации на 5 – 6 сутки. Через 4 недели полная эпителизация наблюдалась у 45 пациенток (61,6%), частичная – у 24 (32,9%). Через 8 недель полная эпителизация отмечена - у 62 (84,9%), частичная – у 7 (9,6%).

Метод ФДТ имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами (диатермокоагуляция, лазеровапаризация, криодеструкция) широко используемых в гинекологической практике:

- ФДТ вызывает избирательную гибель патологических клеток без повреждения здоровых тканей, за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в патологических клетках и локального подведения света;
- отсутствие боли в ходе операции;
- отсутствие кровотечения;
- раннее начало краевой эпителизации;
- незначительная лейкоцитарная инфильтрация;
- сокращение фаз эксудации и пролиферации;
- отсутствие образования рубцовой ткани;
- сохранение анатомо-функциональной полноценности шейки матки.

Следует отметить преимущество фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в виде геля по сравнению с раствором для внутривенного введения:

- не требует ограничения светового режима;
- исключается накопление фотосенсибилизатора в других органах

и тканях с высокой пролиферативной активностью, что необходимо учитывать при сочетании патологии шейки матки с миомой матки, аденомиозом и другими патологическими процессами, сопровождающимися повышенной пролиферативной активностью. Метод ФДТ свидетельствует о высокой эффективности лечения при минимальном количестве побочных эффектов. Данный метод является достаточно радикальным, но в то же время щадящим, с сохранением анатомо-функциональной полноценности шейки матки. Т.о., ФДТ является средством выбора при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, особенно, у женщин репродуктивного периода. Простота выполнения метода и его эффективность определяет целесообразность использования в практическом здравоохранении.

