

Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии

О.В.Макаров¹, А.З.Хашукоева¹, Е.С.Купеева¹, С.А.Хлынова¹, Т.Н.Сухова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Обособленное структурное подразделение Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва (директор — С.Ф.Бутырина)

Цель исследования заключалась в оценке эффективности фотодинамической терапии у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы. Метод фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина — представляет собой перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы и может служить эффективной профилактикой развития рака вульвы.

Ключевые слова: склеротический лишай вульвы, плоскоклеточная гиперплазия вульвы, дистрофия вульвы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Treatment of Dystrophic Diseases of Vulva by the Method of Photodynamic Therapy

О.В.Макаров¹, А.З.Хашукоева¹, Е.С.Купеева¹, С.А.Хлынова¹, Т.Н.Сухова²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhотова);

²Separate Structural Division of Pirogov Russian National Research Medical University

«Russian Gerontological Scientific Clinical Center», Moscow

(Director — S.F.Butyryna)

The aim of the study was to evaluate the efficacy of photodynamic therapy in patients with dystrophic disease of the vulva. The method of photodynamic therapy using a photosensitizer fotoditazin is a promising one for the treatment of such diseases and can be an effective prevention of vulvar cancer.

Key words: lichen sclerosus of the vulva, squamous hyperplasia of the vulva, vulvar dystrophy, photodynamic therapy, photosensitizer

Среди заболеваний вульвы дистрофия вульвы представляет наибольший интерес для гинекологов. Причины нарушения роста и созревания эпителия, приводящие к появлению белых пятен вульвы, до настоящего времени неизвестны. В развитии дистрофических заболеваний вульвы (ДЗВ) определенное значение отводится воспалительным изменениям вульвы, гипоэстрогении на фоне естественного процесса старения. ДЗВ характеризуются длительным тече-

нием, наличием выраженной вульводинии, частыми рецидивами и неудовлетворительными результатами лечения.

В структуре общей гинекологической патологии дистрофия вульвы занимает от 0,6 до 9% [1–3]. ДЗВ чаще всего встречаются в пременопаузе и постменопаузе [4]. При этом все чаще в литературе появляются упоминания о пациентках, находящихся в препубертатном, пубертатном, репродуктивном возрасте [5–7]. Такие симптомы, как болезненность, зуд, диспареуния, дизурия, могут привести пациенток к неврозам и депрессивным состояниям, вегетососудистым и неврологическим нарушениям [8, 9]. ДЗВ следует рассматривать в качестве индикаторов риска развития рака вульвы [10]. Ряд авторов отмечают увеличение количества ДЗВ, на фоне которых в 9–49% случаев возникает рак [11, 12]. Таким образом, эффективное лечение ДЗВ — путь к профилактике рака вульвы, составляющего 3–8% в структуре злокачественных образований женской половой сферы [13].

Для корреспонденции:

Хашукоева Асият Зульчифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Телефон: (499) 613-5640

E-mail: azk05@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Существующие методы консервативного лечения этой патологии не обеспечивают полного устранения местных морфологических изменений на слизистой вульвы, не приводят к длительным ремиссиям и требуют продолжительных сроков лечения. Хирургическое лечение, несмотря на более высокую эффективность в сравнении с другими методами, отличается травматичностью, высокой частотой послеоперационных осложнений, неудовлетворительными косметическими и функциональными результатами [14]. Поиск новых методов лечения ДЗВ и внедрение их в клиническую практику имеет большое практическое значение.

Одним из новых высокотехнологичных методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая показывает высокую эффективность при радикальном и паллиативном лечении онкологических новообразований различной локализации. Действие ФДТ основано на селективной деструкции патологических клеток, которая происходит в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора и активирующего его света с определенной длиной волны, уникальной для каждого фотосенсибилизатора. В результате фотохимической реакции происходит генерация синглетного кислорода внутри клеток и образование свободных радикалов, повреждающих мембранны и органеллы клеток, наиболее интенсивно накопивших фотосенсибилизатор, вызывая их гибель по механизму некроза и апоптоза [15].

В нашей работе в качестве фотосенсибилизатора использовался фотодитазин — отечественный фотосенсибилизатор 2-го поколения на основе производных хлорофилла. Он представляет собой N-диметилхлориновую соль хлорина Е6, полученного путем многоэтапной переработки хлорофилла водоросли *Spirulina platensis Gom Geitleri*. Фотодитазин имеет максимальное поглощение при длине волны излучения 662 нм, что обуславливает высокую проникающую способность излучения в ткани.

Фотодитазин обладает минимальным риском развития кожной фототоксичности, так как 96% препарата выводится из организма в течение 24 ч.

Пациенты и методы

Обследованы и пролечены 97 пациенток с ДЗВ. Возраст пациенток составлял от 26 до 80 лет, средний возраст — 57,6 года. Пациентки страдали данной патологией от 2 до 20 лет. Длительность периода постменопаузы колебалась от 1 до 26 лет, в среднем составила $11,2 \pm 1,1$ года. По характеру выявленной патологии вульвы больные распределились таким образом: у 75 больных (77,3%) верифицирован склеротический лишай вульвы и у 18 — плоскоклеточная гиперплазия вульвы (18,6%), у 4 пациенток — смешанная дистрофия (4,1%). Все пациентки с патологией вульвы имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности, послужившую основанием для выбора в качестве метода лечения ФДТ. ФДТ проводили с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина («Вета-Гранд», Россия). В 1-ю группу вошли 64 пациентки, которым фотодитазин вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг, 2-ю группу составили 33 пациентки, которым фотодитазин наносился местно в виде 0,5% геля-

пенетратора из расчета 1 мл геля на 3–5 см² обрабатываемой поверхности. Распределение по группам было достигнуто путем случайной выборки. Облучение вульвы осуществлялось с помощью лазерной установки «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», Россия). Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме. Длина волны излучения составляла 662 нм, мощность лазерного излучения на торце световода — 2 мВт, плотность энергии — 100–250 Дж/см² для вульвы.

Произведены подробный сбор анамнеза пациенток, гинекологический осмотр, комплексное клиническое обследование, включающее цитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопию, гистологическое исследование биопсийного материала, определение вириуса папилломы человека (ВПЧ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК-типированием с поверхности вульвы. Носительство ВПЧ высокоонкогенных типов составило 37,1% случаев, низкоонкогенных — 21,6%, а отсутствие ВПЧ было выявлено у 41,3% больных.

Для определения оптимальных временных параметров начала облучения при внутривенном введении фотодитазина, которые соответствуют максимуму накопления фотосенсибилизатора в тканях вульвы, был использован метод локальной флюоресцентной спектроскопии с помощью спектральной флюоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФ РАН, Россия).

Измерение проводилось до введения фотосенсибилизатора для оценки эндогенной аутофлюоресценции и через 30, 60, 90, 120, 160 мин после его внутривенного введения для оценки экзогенного возбуждения флюоресцентных тканей. Максимальные значения флюоресценции, т.е. накопления фотосенсибилизатора в тканях вульвы, наблюдались через 2 ч после внутривенного введения фотодитазина. Именно это время и было выбрано в качестве оптимального для начала проведения лазерного облучения.

При использовании геля-пенетратора облучение проводилось через 30 мин после нанесения геля, перед самим облучением гель удалялся смоченным дистиллированной водой ватным тампоном.

Результаты исследования и их обсуждение

Лечебный эффект после ФДТ при патологии вульвы оценивался визуально, подтверждался данными цитологического и морфологического исследований, а также основывался на клинической симптоматике. Положительный клинический эффект был получен у всех пациенток через два месяца после сеанса ФДТ. Дальнейшее динамическое наблюдение проводилось один раз в год на протяжении двух лет. Количество рецидивов через один год после сеанса ФДТ в 1-й группе составило 9,1%, во 2-й группе — 22,6%. При развитии рецидива всем пациенткам повторно проведен сеанс ФДТ с положительным эффектом. При дальнейшем динамическом наблюдении случаи рецидивов не наблюдались.

Противовирусный эффект ФДТ оценивался после повторной ПЦР с ДНК-типированием ВПЧ с поверхности вульвы. По результатам полученных данных ВПЧ был обнаружен лишь у 3,1% пациенток и относился к низкоонкогенным типам.

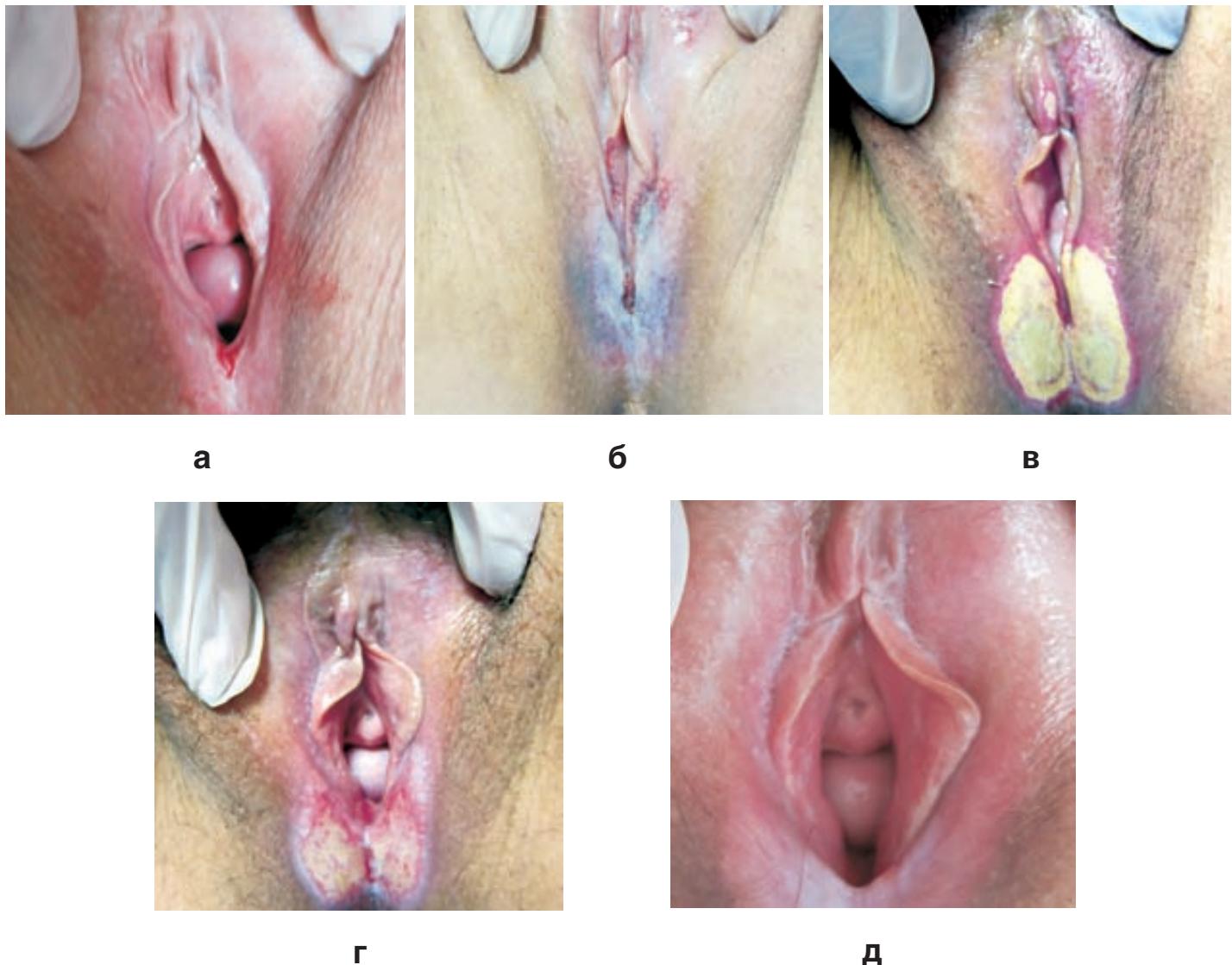


Рисунок. Склеротический лишай вульвы: а — до лечения; б — через 3 дня после сеанса ФДТ; в — через 2 нед после сеанса ФДТ; г — через 1 мес после сеанса ФДТ; д — через 2 мес после сеанса ФДТ.

Незначительный болевой синдром после проведения процедуры ФДТ, наблюдающийся практически в каждом случае, а также подъем температуры тела у четырех пациенток в первые 2–3 дня после процедуры максимально до 38 °С, купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств. У одной больной через 30 мин после введения фотодитазина сформировалась аллергическая реакция в виде крапивницы и начальных проявлений отека Квинке. Пациентке были немедленно введены антигистаминные и глюкокортикоидные препараты, после чего симптоматика купировалась. Принято решение об отказе от дальнейшего проведения фотодинамической терапии у данной пациентки.

Анализ полученных результатов ФДТ с использованием фотодитазина при лечении ДЗВ показал высокую терапевтическую эффективность использования данного метода. Кроме того, отсутствие необходимости в применении анестезиологического пособия делает возможным его использование в амбулаторных условиях. Во всех

случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста.

Полная клиническая ремиссия отмечена у 58 (90,6%) из 64 больных 1-й группы в течение одного года после проведения сеанса и у 26 (78,8%) из 33 пациенток 2-й группы. На рисунке представлена динамическая картина эффективности предложенного лечения одной из пациенток 1-й группы. Повторный сеанс ФДТ потребовался 5 пациенткам 2-й группы со склеротическим лишаем (20,8%) и 2 пациенткам с плоскоклеточной гиперплазией (28,6%), после чего было диагностировано клиническое излечение.

В связи с высокой ассоциированностью ДЗВ с носительством ВПЧ, особенно высокоонкогенных типов, изучался противовирусный эффект фотодинамической терапии. Динамическое наблюдение с проведением цитологического исследования соскоба с вульвы и ПЦР-диагностики ВПЧ в течение двух лет не выявило ни одного случая рецидива ДЗВ, а также ВПЧ-инфекции.

Выходы

Полученные результаты предложенного метода лечения женщин с ДЗВ показали его высокую терапевтическую эффективность, противовирусную активность, минимальное количество побочных эффектов и осложнений, методическую простоту исполнения, что позволяет использовать фотодинамическую терапию для лечения ДЗВ в амбулаторных условиях. Метод фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина — представляет собой перспективный метод лечения ДЗВ и может служить эффективной профилактикой развития рака вульвы.

Литература

1. Балан В.Е., Муравьева В.В., Сметник В.П. // Пробл. репродукции. 1996. №6. С.50–54.
2. Малышев Л.К. Диагностика и лечение kraуроза вульвы. Л.: Изд-во Ленинградского государственного института усовершенствования врачей, 1989. С.5–16.
3. Русевич П.С. Заболевания вульвы. М.: МИА, 2007. С.73–141.
4. Гиляпутдинова З.Ш. Функциональные патологические изменения у женщин в мено- и постменопаузе. М.: Медицина, 1995. 187 с.
5. Chan L., Oyama N., Neill S.M. et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus // Clin Exp Dermatol. 2004. V.29 (5). P.499–504.
6. Fischer G.O. Vulval disease in pre-pubertal girls // Australas J Dermatol. 2001. V.42 (4). P.225–234; quiz 235–236.
7. Kügler K., Brinkmeier T., Frosch P.J., Uter W. Anogenital dermatoses — allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature // J Dtsch Dermatol Ges. 2005. V.3 (12). P.979–986.
8. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Стамболиева А.В. Роль локальных кортикостероидов в терапии склеротического лишая вульвы в свете современных представлений о патогенезе этого заболевания // Мед. помощь. 2008. №5. С.51–55.
9. Штемберг М.И. Kraуроз и лейкоплакия вульвы. Кишинев: Штиинца, 1980. 198 с.
10. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск: Изд-во УГМАДО, 2005. 131 с.
11. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Акуш. и гин. 1991. №5. С.53–54.
12. Декстер Л.И., Нейштадт Э.Л. Изменения нервных волокон в тканях вульвы при kraурозе и лейкоплакии // Вопр. онкол. 1965. №9. С.12–19.
13. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю.Т. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент: Медицина, 1986. С.159.
14. Rhodes C.A., Cummins C., Shafi M.L. The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases // Br J Obstet Gynaecol. 1998. V.105 (2). P.200–205.
15. Wilson B.C., Patterson M.S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // Phys Med Biol. 2008. May 7. V.53 (9). P.R61–109.

Информация об авторах:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, почетный профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: profmakarov@mail.ru

Хлыниова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: doc-khlinova@mail.ru

Купеева Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: katik@inbox.ru

Сухова Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог обособленного структурного подразделения Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр»
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: stn-doc@yandex.ru