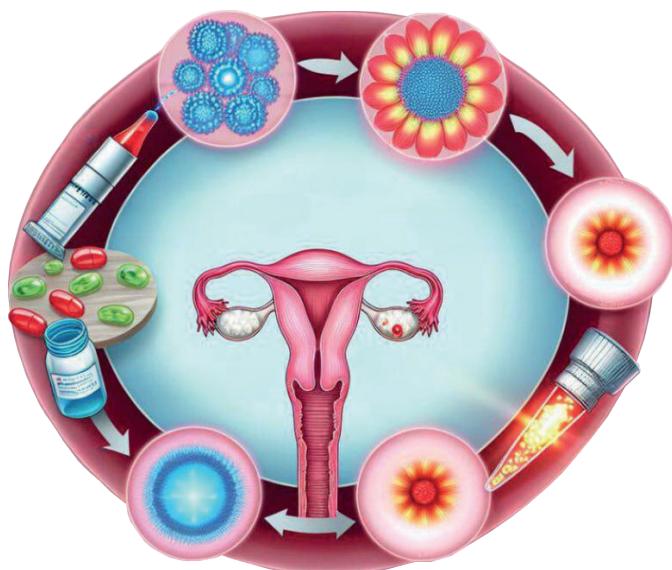


Фотодинамическая терапия ВПЧ- ассоциированных заболеваний женских половых органов

Под редакцией
Шаназарова Н.А., Гришачевой Т.Г., Зинченко С.В.



Астана - Санкт-Петербург - Казань,
2024

УДК 616-08-039.71

ББК 57.15

Ш 20

Рецензенты:

Бенберин Валерий Васильевич, д. м. н., профессор, академик НАН РК, руководитель отдела науки и геронтологии Больницы Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан (г. Астана)

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н.,профессор, Президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ), заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+», главный редактор журнала Women's CLINIC, (Москва)

Под редакцией:

Шаназарова Н.А., Гришачевой Т.Г., Зинченко С.В.

Авторский коллектив:

Афанасьев М.С., Айткалиев А.Д., Алдаберген Г.С., Абильдинова Г.Ж., Бекенова Н.Б., Боровикова А.В., Вощенкова Т.А., Душкин А.Д., Дудкина Л.В., Иманкулова Б.Ж., Касиева Б.С., Литвинов А.П., Оборнев А.Д., Сальмаганбетова Ж.Ж., Смаилова С.Б., Сейтбекова К.С.

Монография посвящена вопросам диагностики и лечения предопухолевых и онкологических заболеваний, в том числе и ВПЧ-ассоциированных заболеваний женских половых органов. В книге представлена история возникновения и развития направления флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии – фототерапии как в мире, так и в Республике Казахстан. Результаты лечения, научных исследований, обобщенные в данном издании, предназначены онкологам, организаторам здравоохранения, резидентам, клиническим ординаторам, студентам старших курсов медицинских ВУЗов, врачам-интернатам. Монография выполнена в рамках выполнения научно-технической программы BR18574160 «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека» Договор №39-ПЦФ-23-24 от 25 января 2023 года.

ISBN 978-601-7078-24-9

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Научно-клиническим Советом Больницы МЦ УДП РК (протокол заседания НКС Больницы МЦ УДП РК №1 от «29» февраля 2024 г.

©Шаназаров Н.А, Гришачева Т.Г., Зинченко С.В.

СОДЕРЖАНИЕ МОНОГРАФИИ

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ	7
1. Теоретические аспекты ФДТ (предисловие о необходимости понимания механизмов фдт).....	11
1.1. Исторический путь	11
1.2. Фотодинамическая терапия будущего	22
Использованная литература:.....	26
1.3. Возможности фотодинамической терапии в онкологии	31
1.3.1. ФДТ при базальноклеточном раке кожи	32
1.3.2. ФДТ при раке пищевода	35
1.3.3. ФДТ при раке желудка	39
1.3.4. ФДТ немышечноинвазивного рака мочевого пузыря	41
1.3.5. ФДТ кожных метастазов рака молочной железы ...	43
1.3.6. Интраоперационная ФДТ	46
1.3.7. Системная фотодинамическая терапия	49
Использованная литература:.....	51
1.4. Основные компоненты ФДТ	55
1.4.1. Фотосенсибилизатор	55
1.4.2. Излучение	63
1.4.3. Кислород: способы управления АФК	70

<i>Использованная литература:</i>	72
1.5. Эффекты ФДТ	74
1.5.1. Цитотоксичность	74
1.5.2. Сосудистый механизм действия	76
1.5.3. Иммунный механизм	77
1.6. Этапы ФДТ	79
1.6.1. Введение ФС	81
<i>Использованная литература:</i>	83
1.6.2. Флуоресцентная диагностика дисплазии шейки матки	86
1.6.3. Фотоактивация	88
1.6.4. Реакция тканей на ФДТ	90
<i>Использованная литература:</i>	93
1.7. Возможности ФДТ в гинекологии	94
1.7.1. Показания для ФДТ в гинекологии	94
1.7.2. Противопоказания к проведению ФДТ:	95
1.7.3. Назначения после ФДТ	96
<i>Использованная литература:</i>	98
1.8. Роль генетических факторов в развитии дисплазии шейки матки	100
<i>Использованная литература:</i>	112

2.	Лечение патологии шейки матки	113
2.1.	Протокол проведения ФДТ шейки матки	115
2.1.1.	Лечение легкой дисплазии шейки матки (подробные клинические кейсы)	119
2.1.2.	Лечение тяжелой дисплазии шейки матки (подробные клинические кейсы)	130
2.2.	Лечение заболеваний вульвы	138
<i>Использованная литература:</i>		146
3.	Программа обучения (патент на образовательную программу по фдт)	149
4.	Примеры практического применения фотодинамической терапии	177
5.	Заключение. Перспективы фдт	206
6.	Авторский коллектив	209

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ	Ацетобелый эпителий
АФК	Активные формы кислорода
АТФ	Аденозинтрифосфат
БКРК	Базальноклеточный рак кожи
ГИВХ	Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
5-АЛК	Аминолевулиновая кислота
ЗНО	Злокачественные новообразования
ЖШС	Жабық шаруашылық серіктестігі
ИОФДТ	Интраоперационная фотодинамическая терапия
ИОЛТ	Интраоперационная лучевая терапия
НМИ РМП	Поверхностный или немышечноинвазивный рак мочевого пузыря
НИЛТ	Низко интенсивная лазерная терапия
ПЦР	Полимеразно цепная реакция
ПП IX	Протопорфирин IX
РМЖ	Рак молочной железы
РП	Рак пищевода
РЖ	Рак желудка
РПО	Рак половых органов
РШМ	Рак шейки матки
СФДТ	Системная фотодинамическая терапия
СОД	Суммарная очаговая доза
ТУР	Трансуретральная резекция
ФДТ	Фотодинамическая терапия
ФС	Фотосенсибилизатор
ФД	Флюоресцентная диагностика
HPV ВПЧ	Вирус папилломы человека

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современный мир отличается не только стремительным ростом населения планеты, бурным развитием всех отраслей науки, техники, промышленности, образования, улучшением качества жизни, но и увеличением разновидностей различных заболеваний, уносящих ежегодно миллионы человеческих жизней. Будто природа сама регулирует количество населения земного шара.

Одним из самых страшных заболеваний в настоящее время являются злокачественные новообразования (ЗНО). Поданным ВОЗ к 2035 году число ежегодно регистрируемых новых случаев ЗНО превысит 25 миллионов, а умерших более 12 миллионов человек во всем мире. Следовательно, проблема ранней диагностики и эффективного лечения ЗНО и по сей день остается одной из самых острых!

Рост числа онкологических больных способствует поиску все новых средств эффективной и рациональной терапии. Для решения этой проблемы на помощь медицине приходит физика, химия и сама природа.

Движение вперед не может быть без знания основ истории, с чего все начиналось. С развитием новых технологий, увеличением объема знаний, многие открытия из других областей знаний пришли в медицину, позволяя расширить возможности для диагностики и лечения различных болезней, тем самым позволив сохранить жизни миллионов.

Одним из новейших, но давно забытых методов лечения онкологических заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ). Суть метода заключается в использовании специального вещества — фотосенсибилизатора (ФС), активируемый светом определенной длины волны с последующим образованием активных форм кислорода (АФК).

История развития лечебных методик, основанных на фотохимических свойствах различных видов лекарственных препаратов, уходит своими корнями еще в период до нашей эры. Согласно древним источникам еще 6 тыс. лет тому

назад в Древнем Египте применяли растения в качестве светочувствительных препаратов, и солнечного света в качестве их активации, в результате чего добивались необходимой реакции в тканях.

Однако, использование метода ФДТ было признано лишь в начале XX века, когда врачи Tappeiner и Jodblauer впервые провели ФДТ при раке кожи.

Появление лазеров в 1960 г. и светодиодов в 1962 г. в качестве источников излучения, существенно повлияло на развитие ФДТ. Селективные свойства этих источников фотоактивации значительно повысили эффективность ФДТ. А вот над разработкой идеального фотосенсибилизатора ученые, химики, биологи многих стран бьются до сих пор.

В последние годы метод ФДТ все больше привлекает внимание специалистов в области гинекологии благодаря своей эффективности и минимальной инвазивности. Неуклонный рост числа женщин с ВПЧ-ассоциированными патологиями шейки матки, влагалища и вульвы, а также тенденции к омоложению этих заболеваний побуждает на поиски решения этой проблемы с помощью органосохраняющих методов лечения, к которым относится метод ФДТ. Кроме того, это единственный метод, направленный не только на уничтожение атипичных клеток, но и на локальную элиминацию вируса папилломы человека.

Настоящая монография представляет результаты разработки инновационной технологии, повышающей эффективность диагностики и лечения раковых и предраковых заболеваний в гинекологии с помощью флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Преследуя, в первую очередь, цель профилактики рака шейки матки (РШМ), лечение фоновых и предраковых заболеваний должно быть радикальным, но в то же время бережным, с сохранением анатомо-функциональной полноценности шейки матки, что в значительной степени определяет состояние репродуктивной системы.

В данной монографии освещены основные принципы ФДТ, научные достижения в этой области и даны

практические рекомендации по применению ФДТ в гинекологии. Авторский коллектив стремился собрать в этой монографии как теоретические аспекты метода, так и результаты клинического применения, демонстрируя его эффективность. В процессе написания данного издания мы использовали результаты и собственных исследований, которые были направлены на выявление иммунологических и молекулярных ассоциаций, что может служить прогностическим или терапевтическим маркерами, а также является патогенетическим обоснованием применения ФДТ в лечении ВПЧ-ассоциированных онкопатологий шейки матки, влагалища и вульвы. Мы стремились сделать материал доступным не только для узких специалистов, но и для широкого круга медицинских работников, которые желают расширить свои знания и практические навыки в этом направлении.

Желая углубить понимание важности подхода в лечении онкологических и предраковых заболеваний в гинекологии, мы надеемся, что данная монография окажется полезной для развития ФДТ и повысит качество лечения пациенток в клинической практике.

Над этим проектом работал большой коллектив специалистов – онкологи, гинекологи, биологи, генетики, физики, химики и др. Выражаем искреннюю благодарность всем коллегам и исследователям, внесших свою лепту в развитие флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии не только в Республике Казахстан, но и во всем мире, и оказавших посильную помощь в создании данной книги.

**Посвящаем своим родным и близким за их поддержку
и бесконечное терпение, любовь и понимание.
Все во имя любви и ради науки.**

Насрулла Абдуллаевич Шаназаров,
Татьяна Георгиевна Гришачева,
Сергей Викторович Зинченко.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФДТ

“Солнце своим лучистым светом дает жизнь”
(Надпись на храме богини Дианы в Эфесе)

1.1. Исторический путь ФДТ

Фототерапия, как метод лечения, при котором пациент подвергается воздействию света, существует уже очень давно. Гиппократ — один из первых врачевателей, который советовал лечение солнечными ваннами. В Древней Греции и Древнем Риме на крышах жилищ обустраивали солярии с лечебной и профилактической целью. Еще в средние века, когда терапия светом была непопулярна в Европе, Абу Али ибн Сина (Авиценна) пропагандировал такой метод. Авиценна считал, что утренний свет помогает усвоению пищи, красный ускоряет ток крови, белый и голубой охлаждают ее, а желтый подавляет мышечную боль и воспаление (цит. по Graham, 2004). Фотомедицинские процедуры уже были описаны в 1550 г. до н.э. в папирусе Эберса и священной индийской книге "Atharva Veda"(Рис. 1-2).



Рис. 1. папирус Эберса



Рис. 2. Священная индийская книга "Atharva Veda"

Следовательно, уже тогда появились предпосылки к селективному действию света на биологические объекты. Хотя представление о свете еще не были сформулированы. В 1774 г. французский врач Фор предложил использовать солнечные лучи для лечения открытых язв ног. В 1876 г. Августус Джеймс Плисонтон опубликует книгу «Синий и солнечный свет», в которой будут описаны методики использования синего света для лечения различных хронических заболеваний (Pleasanton, 1876). В это же время выходит в свет книга Э. Бэббитта «Принципы света и цвета», в которой описано, как с помощью линзы и солнечных лучей можно удалять новообразования, он же отметил, что синий свет оказывает противовоспалительное действие (Babbitt, 1878).

Большой вклад в развитие фототерапии внес датский физиотерапевт Нильс Рюберг Финсен, который создал институт светолечения в Копенгагене в 1896 г., где разрабатывал научные основы фототерапии естественными и искусственными ультрафиолетовыми (УФ) лучами. Его эксперименты с дуговыми угольными лампами и специальными фильтрами позволили выделить диапазон УФ излучения, который оказался очень эффективным в лечении поражений кожи, вызванных микробактериями туберкулеза (цит. по Møller et al., 2005).

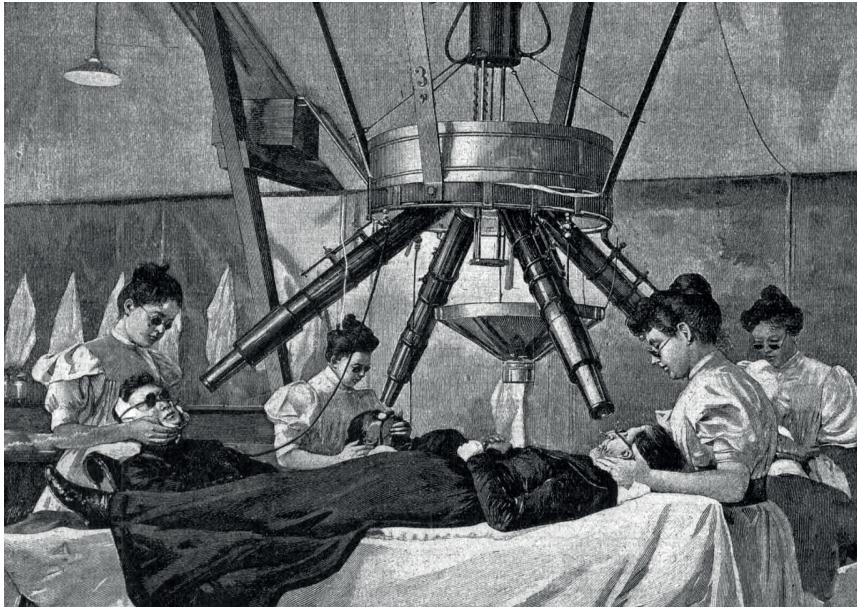


Рис. 3. Лечение при помощи лампы Финсена в институте светолечения в Копенгагене. Свет от угольной дуги пропускался через столб воды для отвода тепла. Применение кварцевой оптики обеспечивало насыщенный поток ультрафиолета (Тилли Е., 1901)

В 1903 г. Н. Р. Финсен был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «в знак признания его заслуг в деле лечения болезней, особенно волчанки, с помощью концентрированного светового излучения, что открыло перед медицинской наукой новые широкие горизонты» (Finsen, 1903; Пильнов, 1904).

В 1899 г. в Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург, Российская Империя) было открыто светолечебное отделение, в котором была установлена лампа Финсена, подаренная императрице Марии Федоровне во время ее посещения Дании. Под руководством проф.

Н. А. Вельяминова в отделении проводились научные исследования, в результате которых было подтверждено бактерицидное действие сине-фиолетового света. Результаты исследований были опубликованы в журналах «Русский врач», «Хирургический архив» (цит. по Пономаренко, 2010).

Впервые эффект фотосенсибилизации описан в 1900 г. О. Raab, показавшим, что при воздействии солнечного света на парамеции, после предварительной инкубации с красителями (акридин, эозин), происходила гибель клеток (цит. по Urbach, 1976). Leboux-Lebards в 1902 г. заметил, что гибель парамеций в этих же условиях наступает быстрее в открытых чашках Петри, чем в закрытых и предположил, что присутствие кислорода должно быть основным условием для реализации фототоксического эффекта (цит. по Ackroyd et al., 2001). Позже этот эффект был назван "фотодинамическое действие" (Tappeiner et al., 1904), означающий фундаментальный фотобиологический процесс.

Большое влияние на дальнейшее развитие фотодиагностики и фотолечения оказали исследования физика Р. Вуда, предложившего в 1903 г. источник УФ излучения на основе ртутной лампы, названной его именем – лампа Вуда (Wood, 1919). С тех пор и по сегодняшний день ртутно-кварцевая лампа используется для диагностики и лечения заболеваний кожи (Генина, 2012).

В 1908 г. W.H. Hausmann впервые описал фототоксическое действие гематопорфирина, полученного из крови животных, применив его в опытах с парамециями. Действие на человеческий организм испытал на себе F. Meyer-Betz. В октябре 1912 г. он ввел себе внутривенно 0,2 г гематопорфирина и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации.

На основе гематопорфирина в 1960 г. было создано его производное — hematoporphyrin derivative (HpD), используемое для лечения пациентов с онкологическими

заболеваниями (Lipson et al., 1967, Dougherty et al., 1978; 1980). В работах Dougherty T. J. et al. на большом клиническом материале была показана высокая эффективность метода фотодинамической терапии при лечении различных опухолей, что вызвало интерес у исследователей во всем мире и положило начало широкому применению данного метода в клинической практике.

Одной из значимых в истории развития метода ФДТ идей стала локальное введение в организм предшественника эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина IX (ППIX) – 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). В 1990 году Кеннеди и Потье впервые применили ФДТ на основе 5-АЛК в клинических условиях, и с тех пор этот препарат получил стремительное развитие и является самым используемым препаратом, согласно количеству исследований, которые проводятся с этим ФС.

В России внедрение метода ФДТ в клиническую работу началось с 1992 г. (цит. по Странадко, 2015). Этому предшествовали различные исследования для создания отечественного ФС. Большой вклад в создании отечественных препаратов для ФДТ и внедрение их в клиническую практику внесли многие ученые (Койфман и др., 1985; Красновский мл. и др., 1988; Миронов, 1990; Якубовская и др., 1998; Решетников и др., 1999; Грин и др., 2013).

В настоящее время в качестве фотосенсибилизаторов используется целый ряд красителей: 5-АЛК (Европейские страны и США); Photofrin® (США, Канада); Foscan® (Германия); HiPorfin® (Китай); Фотолон® (Беларусь); Радахлорин® (ООО “Рада-Фарма”, Россия); Фотодитазин® (ООО “Вета-Гранд”, Россия); Фоторан-Е6® (ООО “Ранфарма”, Россия) и другие. Еще большее количество фотосенсибилизаторов испытывается в экспериментах на животных.

Для фотоактивации ФС используются ламповые (ксеноновые, галогеновые или ртутные лампы), светодиодные

матрицы и лазерные источники излучения. К основным недостаткам нелазерных источников света относятся нестабильная работа, значительные размеры установок и вес, а также возможность их использования только при наружной локализации. Эти проблемы существенно ограничивали широкое применение таких источников света в клинической онкологии. Лазерные источники обеспечивают концентрированный и направленный свет, что позволяет более точно нацеливаться на патологические участки и минимизировать воздействие на окружающие здоровые ткани. Кроме того, только лазерное излучение возможно передавать по тонким оптическим волокнам, что позволяет использовать их для фотоактивации в эндоскопических условиях. Основные требования, которое предъявляется к источникам излучения - это совпадение спектра излучения со спектром поглощения используемого ФС; соответствие плотности мощности, необходимой для фотоактивации и не вызывающей гипертермической реакции. Немаловажным являются средства доставки излучения до объекта воздействия. Для этого используют различные кварцевые насадки и оптические волокна.

Если ранее метод ФДТ использовали в основном для лечения опухолей кожи, то на сегодняшний день ФДТ представляет собой самостоятельное и интенсивно развивающееся направление в медицине как в России, так и за рубежом для лечения злокачественных новообразований внутренних органов. Ежегодно на Конгрессе по ФДТ собираются специалисты со всей России, стран ближнего зарубежья и Европы для решения актуальных вопросов в самых разных направлениях медицины.

Одна из первых публикаций, в которой упоминается применение НрД в гинекологии датируется в 1984 году (Rettenmaier MA, 1984). В это же время начинаются исследования несколькими группами клиницистов.

Согласно базе данных Medline, насчитывается порядка 33 клинических исследований, датируемые с 1984 по 2002 гг (Lele SB, 1989; Corti L, 1996; Koren H, 1996; Muroya T, 1996; Keefe KA, 2002). В последующие годы проводились попытки оптимизации режимов фотодинамического воздействия с различными препаратами, проведение сравнительных исследований. На сегодняшний день насчитываются более 2000 публикаций, в которых приводятся результаты исследований по эффективности ФДТ при лечении патологии шейки матки (Unanyan A, 2021; Shanazarov NA, 2024). Для повышения эффективности лечения изучалось соотношение оптимальной дозы ФС и фотоактивации, длительность лекарственно-светового интервала, способы введения ФС и методики доставки света в цервикальный канал, тело матки и т.д.

На сегодняшний день есть уже четкое понимание лечебного протокола, который эффективен в отношении предраковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы [41-45]. Работая над книгой, мы ставили перед собой задачу предоставить читателю современную информацию по применению ФДТ в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний в гинекологии, осветить материально-техническую часть метода, детально разобрать лечебный протокол и предостеречь от возможных осложнений.

В Казахстане фотодинамическая терапия используется с 2000 года. Так, в рамках выполнения диссертационной работы «Малахитовый зеленый в качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии опухолей век» Нигматуллиной В.Р. на базе Казахского научно-исследовательского института глазных болезней оценена эффективность нового фотосенсибилизатора, изучены структурно-функциональные изменения опухолевой ткани после фотодинамического воздействия с использованием водного раствора и мазевой формы малахитового зеленого. Есимова А. совместно с учеными химикиами АН РК занималась разработкой отечественного фотосенсибилизатора для ФДТ при возрастной макулодистрофии. В рамках научного

исследования на базе Национального научного центра онкологии и трансплантологии в г. Астана в июне 2013 года проведены несколько сеансов ФДТ у пациентов с центральным раком легкого.

Мастер класс проводил руководитель центра фотодинамической терапии Челябинского областного клинического онкологического диспансера д.м.н. Гюлов Х.Я. Во время мастер класса была выполнена фотодинамическая терапия сложным пациентам по поводу прогрессирующего центрального рака легкого на фоне традиционной химиолучевой терапии. Во время операции были продемонстрированы уникальные возможности ФДТ, простота ее применения и блестящие ближайшие результаты.

Вдохновленные результатами ФДТ при таких сложных, казалось бы безвыходных ситуациях, группа специалистов активно стали изучать и искать пути внедрения данной методики в Казахстане. Первым результатом явился разработка клинических протоколов «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований наружных локализаций и полостных органов», утвержденные РЦРЗ МЗ РК, утвержденный Республиканским центром развития здравоохранения МЗ РК в 2016 году.

В ноябре 2016 года впервые в Казахстане на базе Больницы медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан организован центр фотодинамической терапии. Началось активное внедрение ФДТ при различных локализациях ЗНО, доброкачественных новообразований.

В 2017 году проведена Конференция с международным участием «Инновационные технологии в онкологии - фотодинамическая терапия» в рамках II Форума «Инновации в здравоохранении», которая стала практической площадкой для обмена опытом и представления результатов фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

Распространению и применению данного метода способствует его малоинвазивность, экономическая целесообразность, безопасность и перспективность. Распространение метода ФДТ требует дальнейшего изучения его эффективности, создания научно обоснованной доказательной базы на основе проведения мультицентровых клинических и экспериментальных исследований, причем это должна быть совместная работа представителей различных специальностей, в связи, с чем и решено провести эту конференцию, посвятив ее этому актуальному вопросу.

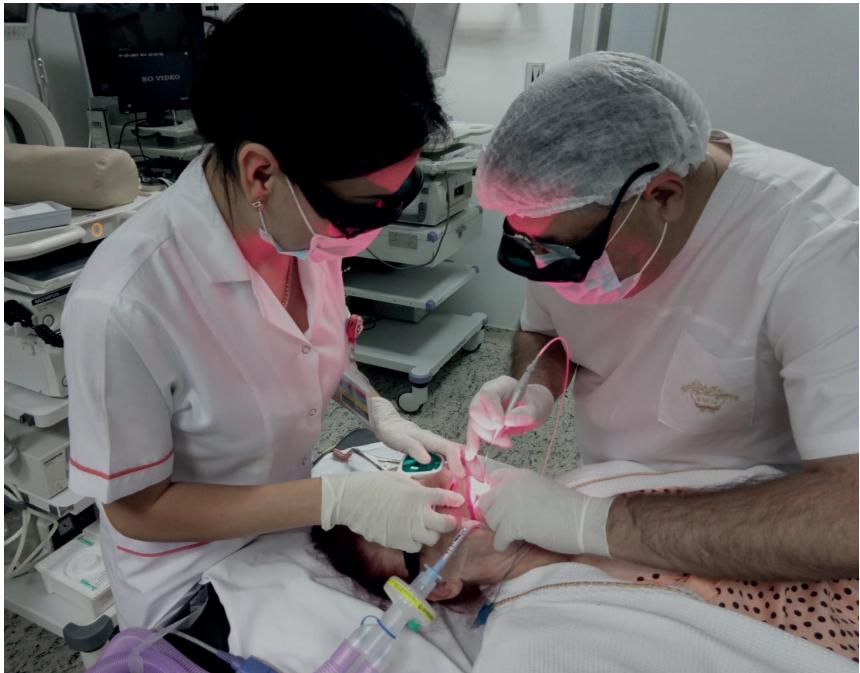


Рис. 4 Впервые в условиях Больницы МЦ УДП РК в 2018 году выполнена фотодинамическая терапия при раке языка (операцию проводит проф. Шаназаров Н.А.).

Полученные результаты применения ФД и ФДТ опубликованы более чем в 100 медицинских изданиях, в том числе зарубежных с ненулевым импакт-фактором, получены 4 патента, 9 авторских свидетельств (приложение 2), внедрены более 10 технологий в клиническую практику, подготовлены и опубликованы 6 учебно-методических рекомендаций.

По материалам центра успешно защищена диссертация на соискание ученой степени доктора PhD по специальности «6D110100 – Медицина» на тему «Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясы», диссертация на присуждение академической степени магистра «Флюоресцентная диагностика дисплазии шейки матки» по специальности 7M10102-Медицина

Группой инициаторов в 2018 году учреждена Казахстанская Фотодинамическая Ассоциация.

Кроме рутинной работы в центре, ФДТ активно транслируется во все регионы Казахстана, а также в страны СНГ. Так, были проведены циклы лекций и мастер классы в РФ, Таджикистане и Узбекистане.



Рис. 5. Курсанты цикла повышения квалификации по фотодинамической терапии. г. Казань, 2019 г

В настоящее время фотодинамическая терапия продолжает развиваться и активно внедряться в широкую практику. Планируется включить ФДТ в разрабатываемый министерством здравоохранения РК «Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2025 годы, в соответствии с которым будут сформированы дальнейшие перспективы совершенствования онкологической помощи населению страны».

В рамках проведения конференции «Дни медицинского центра УДП РК в регионах Республики», проведены образовательные семинары по ФДТ в городах Актюбинск, Шымкент, Усть -Каменогорск, Алматы, Актау и др.

Еще одним подтверждением растущего интереса к фотодинамической терапии является финансирование научно-технической программы «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека», которая в настоящее время активно реализуется.

Таким образом, фотодинамическая терапия в ближайшие годы займет достойное место в лечении как предопухолевых заболеваний, так и злокачественных новообразований.

1.2. Фотодинамическая терапия будущего

ФДТ довольно быстро нашла свое место в онкологии и оказалась полезной в лечении больных раком различных стадий и локализаций, а также в целом ряде неопухолевых заболеваний.

ФДТ может применяться как самостоятельный и радикальный метод лечения предопухолевых заболеваний и начального рака, а также в неоадьювантном режиме для

улучшения резектабельности опухоли и в адъювантном с целью улучшения безрецидивной выживаемости. Может она применяться и в качестве дополнения к хирургическому вмешательству в виде интраоперационной методики, т.е. сразу же после удаления опухоли с целью антибластики.

Флуоресцентная диагностика (ФД) позволяет определиться с границами опухоли, выявить скрытые очаги, отслеживать сторожевые лимфоузлы. В Российской Федерации в среднем проводится порядка 8,5 тыс. операций ФДТ в год, в качестве как самостоятельного метода, так и в составе комбинированного лечения. Наблюдается значительный рост научно-исследовательских работ в области ФДТ и ФД. Однако до сих пор проведение ФДТ вызывает вопросы у операторов по соблюдению протокола процедуры. Эффективность ФДТ во многом зависит от соблюдения алгоритма лечения, понимания особенностей распределения ФС и параметров лазерного излучения. Вопросы при проведении ФДТ, в основном, связаны с проблемами дозиметрии на геометрически сложных поверхностях, коими являются биологические структуры, в том числе, полости организма. Для решения таких проблем разработаны роботизированные установки с элементами сенсорики, аппаратно-программных средств высокоточной навигации и уникального программного комплекса дозиметрического расчёта, для планирования и проведения ФДТ в единой медицинской системе с элементами технологий искусственного интеллекта. Все это позволяет автоматизировать и внедрить персонализированный подход в лечении злокачественных новообразований.



Рис. 6. Первый российский робот для ФДТ производства ООО “Медицинская робототехника”.

Роботизация дает возможность увеличить точность проведения ФДТ, исключает ошибки оператора в выборе параметров лазерной фотоактивации, снижает нагрузку врача во время ФДТ, позволяет сделать методику воспроизводимой, проверяемой, системной.

Таким образом, ФДТ сегодня - это уже эффективный, а завтра - еще и современный, высокотехнологичный метод лечения злокачественных новообразований и заболеваний неопухолевой природы, обладающий рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами,

таких как хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия. Его высокая избирательность, возможность многократного повторения, сочетание диагностики и лечения, а также возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях делают его привлекательным выбором для многих пациентов, нуждающихся в качественном и эффективном лечении.

Список литературы:

1. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. Biochem J. (2016) 473:347–64. doi: 10.1042/BJ20150942
2. Ackroyd, R. The history of photodetection and photodynamic therapy / Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M. // Photochem. Photobiol. — 2001, Nov. — Vol. 74, No. 5. — P. 656–669.
3. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers:a clinical review. Photodiagnosis Photodyn Ther. (2010) 7:61–75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
4. Babbitt, E. D. The principles of light and color / E. D. Babbitt, D. Edwin. —Babbitt & Co, 1878. DOI: 10.5479/sil.212066.39088000131623.
5. Corti L, Mazzarotto R, Belfontali S, De Luca C, Baiocchi C, Boso C, Calzavara F. Photodynamic therapy in gynaecological neoplastic diseases. J Photochem Photobiol B. 1996 Nov;36(2):193-7.
6. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, et al. // Cancer Res. — 1978. — Vol. 38, No. 8. — P. 2628–2635.
7. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy of malignant tumors / T. J. Dougherty, R. E. Thoma, D. Boyle, K. R. Weishaupt. In: Role of the laser : Laser in Photomedicine and Photobiology [Ed.: Pratesi R., Sacchi C.]. — N.-Y.: Springer, 1980. — P. 67–75.
8. Graham, H. Discover Colour therapy / H. Graham. — USA, CA: Ulysses Press, 2004. — 1998 p.
9. Keefe KA, Tadir Y, Tromberg B, Berns M, Osann K, Hashad R, Monk BJ. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid. Lasers Surg Med. 2002;31(4):289-93.
10. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy

- with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B.* (1990) 6:143–8. doi: 10.1016/1011-1344(90)85083-9
- 11. Koren H, Alth G. Photodynamic therapy in gynaecologic cancer. *J Photochem Photobiol B.* 1996 Nov;36(2):189–91.
 - 12. Lele SB, Piver MS, Mang TS, Dougherty TJ, Tomczak MJ. Photodynamic therapy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 1989 Sep;34(3):350–2.
 - 13. Lipson, R. L. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer / R. L. Lipson , E. J. Baldes, M. J. Gray // Cancer. —1967. — Vol. 20, No. 12 — P. 2255–2257.
 - 14. Møllerl, K. How Finsen's light cured lupus vulgaris / K. Møllerl, B. Kongshoj, A. P. Philipsen, et al. // Photodermatol Photoimmunol Photomed. — 2005, Jun. — Vol. 21, No. 3. — P. 118–124.
 - 15. Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, Akiya T, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Sugishita T, Tenjin Y. [Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer] *Gan To Kagaku Ryoho.* 1996 Jan;23(1):47–56.
 - 16. Niels Ryberg Finsen. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903.—Access mode:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary/>.
 - 17. Pleasonton, A. The influence of the blue ray of the sunlight and of the blue color of the sky in developing animal and vegetable life; in arresting disease and in restoring health in acute and chronic disorders to human and domestic animals / A. Pleasonton, et al. — Philadelphia: Claxton, Remsen & Heffelfinger, 1876. — 185 p.
 - 18. Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ, Burns RG, Berns MW. Photoradiation therapy of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 1984 Feb;17(2):200–6.
 - 19. Simões JCS, Sarpaki S, Papadimitroulas P, Therrien B, Loudos G. Conjugated photosensitizers for imaging and PDT in cancer research. *J Med Chem.* (2020) 63:14119–50. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00047

20. Shanazarov NA, Zare A, Mussin NM, et al. Photodynamic therapy of cervical cancer: a scoping review on the efficacy of various molecules. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2024;15. doi:10.1177/20406223241233206
21. Unanyan A, Pivazyan L, Davydova J, et al. Efficacy of photodynamic therapy in women with HSIL, LSIL and early stage squamous cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther 2021; 36: 102530.
22. Urbach, F. Cutaneous photobiology: Past, present and future / F. Urbach, P. D. Forbes, R. E. Davies, D. Berger // J. Investig. Dermatol. — 1976. — Vol. 67, No. 1. — P. 209–224. DOI: 10.1111/P. 1523-1747.ep12513042.
23. Von Tappeiner, H. On the effect of photodynamic (fluorescent) substances on protozoa and enzymes / H. Von Tappeiner, A. Jodlbauer // Deut. Arch. Klin. Med. — 1904. — Vol. 80. — P. 427–487.
24. Wood, R. W. Secret communications concerning light rays / R. W. Wood // J. Physiol. — 1919. — 5e serie. — t IX.
25. Генина, Э. А. Методы биофотоники: фототерапия : Учебное пособие/Э.А.Генина.— Саратов:Новый ветер, 2012. — 119 с.
26. Грин, М. А. Новые фотосенсибилизаторы на основе бактериопурпуринимида и их фотоиндуцированная противоопухолевая активность / М. А. Грин, И. В. Пантишенко, Е. А. Плотникова, А. Д. Плютинская, и др. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. — Т. 2, № 3. — С. 33–34.
27. Койфман, О. И. Методы получения и модификации простейших синтетических порфиринов / О. И. Койфман, А. С. Семейкин, Б. Д. Березин. В кн.: Порфирины: структура, свойства, синтез. — М.: Наука, 1985. — С.205–238.
28. Красновский, А. А. Фотофизические параметры феофорбига а: фосфоресценция и генерация

- синглетного кислорода / А. А. Красновский мл., К. В. Неверов, С. Ю. Егоров, Б. Редер // Оптика и спектроскопия. — 1988. — Т. 64, № 4. — С. 790–795.
29. Миронов, А. Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений / А. Ф. Миронов // Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ. — М.: ВИНТИ. — 1990. — Т. 3. — 224 с.
30. Пильнов, М. С. К вопросу о лечению волчанки (*Iurus vulgaris*) концентрированным светом по способу R. Niels Finsen'a. Клинико-гистологическое исследование / М. С. Пильнов. — Казань, 1904. — 368 с.
31. Пономаренко, Г. Н. Лауреат Нобелевской премии физиотерапевт Нильс Финсен / Г. Н. Пономаренко // Вестник физиотерапевта. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 5–7.
32. Решетников, А. В. Водорастворимые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака / А. В. Решетников, В. И. Швец, Г. В. Пономарев // Успехи химии порфиринов. — 1999. — СПб: НИИ Химии СПбГУ. — Т. 2. — Гл. 4. — С. 70–114.
33. Странадко, Е. Ф. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи / Е. Ф. Странадко, М. В. Рябов // Лазерная медицина. — 2012. — Т. 16, вып. 2. — С. 19–25.
34. Странадко, Е. Ф. Новая лазерная технология в медицине — фотодинамическая терапия / Е. Ф. Странадко, М. В. Рябов // Анналы хирургии. — 2003. — № 2. — С. 16–20.
35. Странадко, Е. Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии / Е. Ф. Странадко // Фотобиология и экспериментальная медицина. — 1999. — № 1. — С. 36–43.
36. Странадко, Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России / Е. Ф. Странадко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2015. — № 1. — С. 3–10.
37. Странадко, Е. Ф. Фотодинаическое воздействие на

- патогенные микроорганизмы (Современное состояние проблем антимикробной фотодинамической терапии) / Е. Ф. Странадко, И. Ю. Кулешов, Г. И. Караканов // Лазерная медицина. — 2010. — Т. 14, № 2. — С. 52-56.
38. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия: научометрическое исследование / Е. Ф. Странадко, В. Н. Каменская // Лазерная медицина. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 44–49.
39. Тилли Е. Журнал «Нива», № 18, 1901.
40. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия / - Мн.: Книжный Дом, 2008.-640 с: ил.
41. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии / Под ред. В. И. Чиссова, Е. В. Филоненко. – М.: Изд. Триумф, 2012. – 270 с.
42. Фотодинамическая терапия в лечении предраковых заболеваний и раннего рака вульвы. А.М. Сдвижков, В.Л. Филинов, В.В. Соколов и др. Пособие для врачей. М.: ФГУ «МНИО И им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» -2008-13 с
43. Фотодинамическая терапия. Фундаментальные и практические аспекты: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Гельфонд М. Л., Рогачев М. В. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 148 с.
44. Фотодинамическая терапия. Цыб А.Ф. Каплан М. А. Романко Ю.С. Попучиев В.В. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»: 2009. 192 с.
45. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии. / Карапулов А.В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., Гришачёва Т.Г., Несвижский Ю.В., [и др.], под ред. Карапулов А. В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., 1-е изд., Москва: ООО «Контакт», 2020. 144 с.

1.3. Возможности фотодинамической терапии в онкологии

Число случаев ЗНО неуклонно растет и к настоящему времени достигает 20 млн, а смертность - 10 млн. Несмотря на достигнутые успехи в современной медицине, проблему онкологии нельзя считать решенной. Наряду с другими методами лечения рака, на сегодняшний день одним из перспективных направлений в онкологии является ФДТ, которая может применяться как в самостоятельном варианте, так и в комплексной терапии пациентов. ФДТ существенно повышает лечебную эффективность, способствует улучшению качества и продолжительности жизни.

В 2012 г. ФДТ включена в протоколы NCCN при лечении базальноклеточного, плоскоклеточного рака кожи, карциномы Меркеля и дерматофиброзарком, а в 2014 г для лечения местнораспространенного рака легкого. Возможности широкого применения ФДТ при ЗНО подтверждают публикации, представленные в различных базах данных научных электронных библиотек, где ежегодно появляются более 200 публикаций, посвященных ФДТ. В 2012 г. в РФ метод ФДТ включен в список высокотехнологичной медицинской помощи при ряде локализаций ЗНО (первичный и метастатический рак печени и желчных протоков, немелкоклеточный рак легкого и трахеи, рак мочевого пузыря, рак пищевода и др.). В базе данных Scopus в настоящее время имеется более 217 тысяч публикаций, посвященной ФДТ и ФД, причем, начиная с 2000 годов интерес к ФДТ начал стремительно расти. Динамическая кривая публикаций, посвященных ФДТ показывает повышенный интерес к этому методу. Следует отметить, что лидирующие позиции по количеству публикаций занимают Китай, США, Индия и другие. РФ в этом списке занимает 11 позицию, Казахстан - 66 среди 160

стран мира, где применяется ФДТ. Представленные цифры свидетельствуют о популярности фотодинамической терапии во всем мире.

1.3.1. ФДТ при базальноклеточном раке кожи

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является самой распространенной опухолью кожи в Европе, США и Австралии. По мировым оценкам, ежегодно диагностируется 2-3 млн новых случаев немеланомных злокачественных новообразований кожи. При этом на долю БКРК приходится 75-80% случаев рака кожи. Женщины и мужчины подвержены риску развития БКР кожи практически одинаково, наибольшая частота заболеваемости по данным статистики определяется у лиц старше 50 лет.

В Республике Казахстан число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественное новообразование кожи ежегодно составляет более трех тысяч человек. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Республики Казахстан рак кожи занимает 3-е место (10,1%), а среди женского населения – 2-е место (12,1%). Всего в РК под наблюдением у онкологов с диагнозом злокачественное новообразование кожи находится 21200 пациентов.

В терапии БКРК, используется широкий спектр различных видов и методов противоопухолевого лечения, включающие: хирургическое иссечение, кюретаж и электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная хирургия, лучевая терапия, лекарственная терапия (цитостатиками, иммунотропными препаратами и др.) и их комбинации. Классическим методом лечения является хирургическое удаление и лучевая терапия.

Показателями эффективности проводимой терапии, наряду с радикальностью удаления опухоли являются: достижение функционального, косметического результата и снижение индекса осложнений.

Эффективность применения ФДТ в лечении злокачественных новообразований кожи была подтверждена в исследованиях Т. Догерти и коллег в 1970-х годах, с использованием производных порфирина, 5-аминолевулиновой кислоты и светового воздействия видимого диапазона. В базах данных PubMed опубликованы результаты 15 рандомизированных исследований, включающих более 2300 больных с более чем 3500 случаями БКРК. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности ФДТ. В исследовании, проведившемся в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МОНИКИ им. М.Ф. Владимиরского, были продемонстрированы непосредственные и отдаленные результаты лечения методом ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон», 130 пациентов со 156 очагами базальноклеточного рака кожи I стадии (T1N0M0). Частота полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9%; с рецидивирующими – 88,9%. В сроки наблюдения от 3 до 76 мес., локальный рецидив опухоли был выявлен у 6,9% пациентов. У пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 суток после введения Фотолона, избегая воздействия прямого солнечного света, не отмечено проявлений фототоксичности.

ФДТ, при лечении БКР может применяться как по радикальной программе на ранних стадиях (рис. 7), так и с паллиативной целью при запущенных формах, как метод локального контроля (рис. 7).



Рис. 7. М.72 лет. Базальноклеточный рак кожи лица. Мультицентричный рост. Проведен 1 сеанс ФДТ.

Представленные на фотографиях клинические наблюдения демонстрируют о возможности ФДТ как при радикальном лечении рака «неудобных» локализаций, так и достижения локального контроля при распространенной форме рака кожи. За период с 2017 года по настоящее время в Казахстане проведено 263 сеанса ФДТ 237 пациентам с диагнозом рак кожи.



Рис. 8. Д. 74 лет. Базальноклеточный рак кожи околоушной области. Состояние после лучевой терапии. Продолженный рост. состояние после 3 курсов ФДТ

1.3.2. ФДТ при раке пищевода

Рак пищевода занимает 8 место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире. Ежегодно в Казахстане выявляется около 1200 случаев рака пищевода. В 2018 г. выявлено 1225 случаев. Прирост данного показателя составляет в среднем 3-4% в год. Одногодичная летальность пациентов с раком пищевода (РП) достигает 40% и выше. Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения рака пищевода на ранних стадиях в последние годы, частота выявления больных с РП на III-IV стадиях заболевания по-прежнему остается очень высокой. Важным индикатором

злокачественности течения рака пищевода являются низкие показатели 5-летней выживаемости, не превышающие 10–15% как в Казахстане, так и в странах Европы.

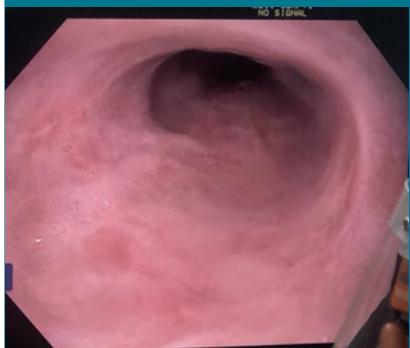
Одним из основных клинических симптомов рака пищевода является дисфагия, возникающая при сужении просвета на 50–70%. Радикальная операция является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным раком пищевода.

Однако, существует категория больных, которым невозможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений. Лучевая терапия (ЛТ) по сравнению с операцией обладает рядом преимуществ, в том числе более широкой применимостью (большинство больных являются людьми пожилого возраста и пониженного питания), возможностью избежать эзофагэктомии, а также значительным облегчением дисфагии для большинства пациентов, возможностью полного излечивания пациентов, способных перенести высокие суммарные очаговые дозы до 60–70 Гр. Лучевая терапия является методом выбора при лечении РП у этой категории больных, однако в этом случае высока вероятность возникновения рецидива заболевания с развитием стеноза пищевода. Кроме того, после облучения в дозах, соответствующих радикальной программе в суммарной очаговой дозе (СОД) 60–70 Гр, проведение повторного курса ЛТ становится невозможным. Актуальной проблемой остается разработка эндоскопических методов разрешения дисфагии, позволяющих восстановить естественное питание и улучшить качество жизни больных со стенозирующим и поверхностным раком пищевода.

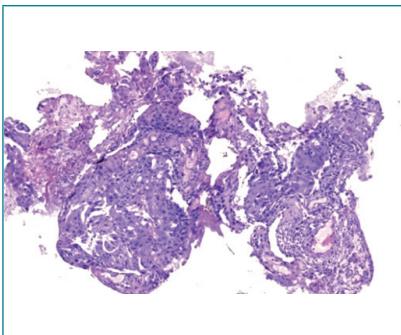
Наиболее перспективными в настоящее время являются малоинвазивные эндоскопические технологии: дилатация, реканализация, вызванная воздействием электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции и стентирование. Одним из развивающихся методов в настоящее время считается эндоскопическая ФДТ.



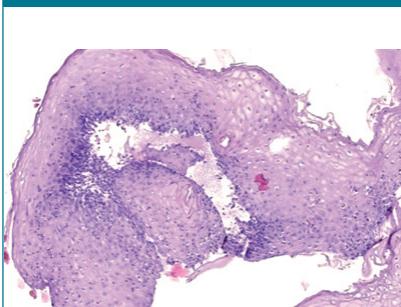
Опухоль среднегрудного отдела пищевода до фотодинамической терапии, апрель 2019г



Регресс опухоли пищевода после третьего сеанса ФДТ, сентябрь 2023г



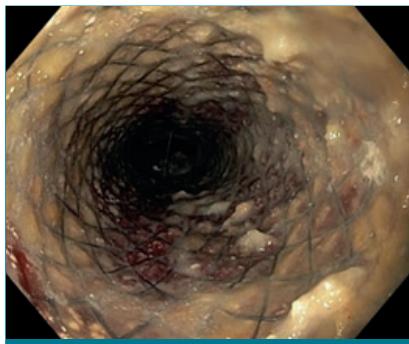
Гистология плоскоклеточной ороговевающей карциномы, апрель 2019 г.



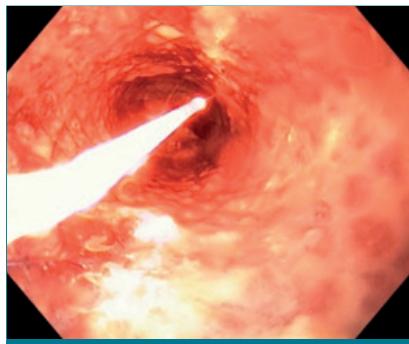
Гистология. Фрагмент грануляционной ткани с воспалительной инфильтрацией. Опухолевых клеток не выявлено, сентябрь 2023г.

Рис.9. Пациент А. 79 лет. Рак пищевода Т1НОМО1 стадия. После 2 сеансов ФДТ. Полная резорбция опухоли. Продолжительность наблюдения у пациентки с поверхностной формой рака пищевода составила 59 месяцев после окончания лечения. При контрольном осмотре в марте 2024 года – ремиссия.

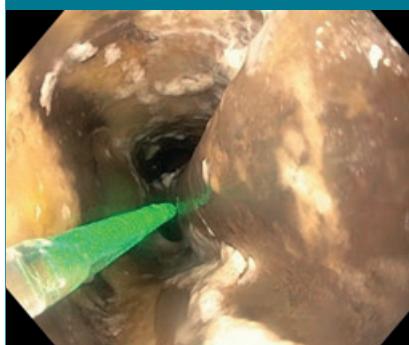
Данная методика может применяться при раке пищевода, как самостоятельный метод, так и в комбинации с традиционными способами лечения (хирургическое, лучевая и химиотерапия). Указанные варианты сочетанной и комбинированной терапии направлены на улучшение результатов радикального (рис...) и паллиативного (рис....) лечения наиболее тяжелых групп онкологических больных. За период с 2017 года по настоящее время проведено 80 сеансов ФДТ 57 пациентам с диагнозом рак пищевода.



Установлен стент



Процесс ФДТ



Через 6 недель после
ФДТ стент удален



Повторный
сеанс ФДТ

Рис. 10. Пациент Ж.1942 г.р. Дз: С-т пищевода. T4N2M0. После одного курса ФДТ. Отмечается уменьшение объема массы образования, свободная подвижность стента. Стент удален.

1.3.3. ФДТ при раке желудка

Әлемнің жоғары дамыған елдерінде асқазан қатерлі ісіг Несмотря на снижение заболеваемости раком желудка в высокоразвитых странах мира, для Казахстана эта проблема остается весьма актуальной. В нашей стране рак желудка занимает третье место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе в структуре смертности. Ежегодно в Казахстане выявляется около 3000 больных раком желудка одногодичная летальность составляет 40% и почти у 60% из них заболевание диагностируется в III—IV стадии, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения. В большинстве случаев РЖ диагностируют у лиц старше 60 лет с выраженной сопутствующей патологией, у которых невозможно проведение радикальной хирургической операции. Это диктует необходимость разработки новых методов функционально-щадящего лечения для данной категории больных. В течение последних десятилетий ведутся разработки новых методов лечения РЖ, одним из которых является эндоскопическая внутрипросветная фотодинамическая терапия. В зарубежной литературе с 1998 по 2000 г. были опубликованы результаты 6 многоцентровых клинических исследований эффективности ФДТ при лечении больных РЖ (107 больных). К сожалению, для объективной оценки эффективности ФДТ при РЖ до настоящего времени не проведены рандомизированные клинические исследования. По данным разных авторов, полная регрессия РЖ после ФДТ отмечена в 67—100% и связана с уровнем инвазии первичной опухоли. Выживаемость в исследованных группах больных колебалась от 3 до 13 лет.

С 2016 по 2023г. всего в Казахстане проведено лечение 36 пациентов (17 мужчин и 19 женщин). Возраст на момент лечения от 55 до 93 лет. Большинство больных (n=23) было старше 70 лет. Причиной отказа от хирургического лечения больных была выраженная сопутствующая терапевтическая патология и местная распространенность опухолевого процесса. В 4 наблюдениях первичная опухоль располагалась в теле желудка, в 2 – в кардиальном отделе, в 1 наблюдении – в антральном отделе желудка, у 9 пациентов отмечено тотальное поражение желудка. Всего проведено 126 сеансов ФДТ рака желудка. Ни в одном случае осложнений, связанных с проведением лечения, не было. Максимальный срок безрецидивного наблюдения – 38 месяцев у пациента с раком желудка первой стадии после 1 сеанса ФДТ.

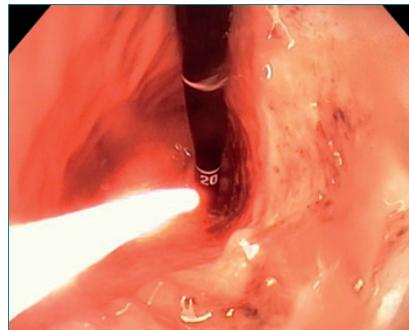


Рис. 10. Процесс ФДТ при раке желудка

1.3.4. ФДТ немышечноинвазивного рака мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой онкоурологии, занимает второе место после рака предстательной железы, сопровождается высокими показателями заболеваемости и смертности. Во всем мире стандартизированная по возрасту заболеваемость составляет более 10 случаев на 100 000 у мужчин и 2,5 случая – у женщин. Каждый год в мире диагностируют более 220 тысяч новых случаев заболевания. В Казахстане число заболевших ежегодно превышает 800 человек. Поверхностный или немышечноинвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) выявляют у 70% заболевших; он характеризуется частым рецидивированием и нередко прогрессированием в инвазивный рак. Основной проблемой лечения НМИ РМП является мультицентричный рост опухоли. Наибольший удельный вес среди пациентов с РМП составляют мужчины 50-65 возраста, проживающих, как правило, в странах с развитым промышленным производством.

Лечение РМП определяется стадией процесса. В перечень основных методов лечения входит оперативное пособие в объеме трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря либо цистэктомии. Необходимо отметить, что трансуретральная резекция может привести к полному удалению опухоли Ta-T1, однако последняя рецидивирует в большом количестве случаев и иногда может прогрессировать в мышечно-инвазивный рак. Высокая вероятность рецидива в первые 3 месяца показывает, что ТУР является недостаточной, вероятность возникновения рецидива опухоли после ТУР и в среднем составляет 50%, при этом примерно половина рецидивов развивается в течение первого года после операции. Учитывая высокую частоту прогрессирования и рецидивирования поверхностного РМП, полное излечение пациентов представляется

весьма трудной задачей. По этой причине мероприятия, направленные на профилактику рецидивов опухолевого процесса после ТУР, имеют важное значение. Базисными направлениями адъювантного лечения являются внутрипузырная химиотерапия, иммунотерапия, которые способны уменьшить вероятность рецидивирования РМП в среднем на 20%. В настоящее время активно изучается возможность ФДТ немышечноинвазивного РМП как вторая линия адъювантной терапии, при неэффективности лечения различными стандартными внутрипузырными агентами, чаще всего БЦЖ. С 80-х годов XX века ФДТ используют для лечения и профилактики рецидивов поверхностного РМП. Первые сеансы внутриполостной ФДТ провели J. Kelly и M. Shell, которые продемонстрировали возможность применения этого метода лечения и корреляцию исхода лечения с величиной опухолевого очага.

За 2018-2022 гг. на базе БМЦ УДП было проведено 15 сеансов ФДТ 7 пациентам, из них двум пациентам по 3 сеанса. Проведены операции биполярный ТУР мочевого пузыря и ФДТ зоны резекции мочевого пузыря (Рис. 10).



Рис. 11. ФДТ рака мочевого пузыря

Первые результаты применения ФДТ в сочетании с классической ТУР мочевого пузыря позволяют заключить, что это эффективный, малоинвазивный метод лечения РМП, позволяющий осуществлять локальный контроль при ранних стадиях заболевания и выраженный паллиативный эффект при местнораспространенных процессах, особенно у больных, исчерпавших возможности традиционных методов лечения.

1.3.5. ФДТ кожных метастазов рака молочной железы

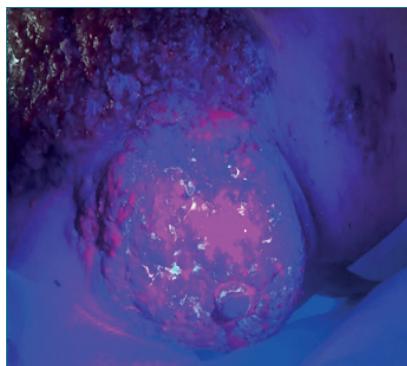
Рак молочной железы, поражающий ежегодно около 1,2 млн женщин в мире, свыше 52 тыс. в Российской Федерации и более 4 тыс. в Казахстане, привлекает пристальное внимание специалистов в связи с растущей заболеваемостью и высоким уровнем смертности пациенток. Основным методом лечения РМЖ до настоящего времени остается оперативное вмешательство: в соответствии с современной концепцией развития хирургии, объем операций на молочной железе все чаще сокращается до органосохраняющего лечения, включая ограниченное удаление клинически негативных подмышечных лимфатическихузлов. Кроме того, увеличение выживаемости и снижение смертности от злокачественных новообразований молочной железы связывается с адекватным использованием системных видов терапии. Однако удельный вес пациенток с РМЖ III-IV стадий по-прежнему высок, по некоторым данным их доля достигает 45%. При этом, в 20% наблюдений у пациенток отмечается развитие внутрикожных метастазов, образующихся, преимущественно, после хирургического лечения.

При лечении метастатического РМЖ, как правило, используют системную терапию (химио-, гормонотерапию) в сочетании с лучевой терапией и иссечением метастатического очага. Однако, следует отметить, что хирургическое лечение в данном случае возможно не всегда в связи с множественным

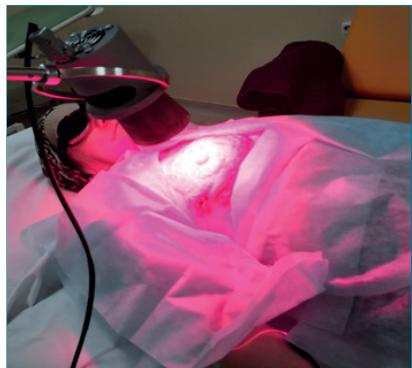
характером поражения и большой распространённостью процесса. Кроме того, соматическое состояние пациенток после комбинированного лечения часто не дает возможности провести оперативное вмешательство в оптимальном объёме. В свою очередь, возможности лучевого лечения метастазов РМЖ нередко ограничены множественным характером метастазирования. Эффективность же терапии при метастазах РМЖ в кожу с применением стандартных схем не превышает 22–27%, при этом срок ремиссии, как правило, составляет лишь 2–3 мес. Продление сроков ремиссии требует проведения многокурсовой полихимиотерапии. При этом следует отметить иммуносупрессивное действие лучевой терапии и химиотерапии, которое усугубляется при проведении повторных курсов. Из других методов лечения кожных метастазов РМЖ можно выделить электрохимиотерапию, локальную химиотерапию (МИЛТЕКС), лазерную деструкцию, брахитерапию, гипертермию, криотерапию и т.д., однако сведения об их эффективности остаются на сегодняшний день далеко не однозначными. Соответственно, неудовлетворённость результатами лечения больных РМЖ с кожными метастазами стимулирует поиск новых методов терапии.



Состояние до ФДТ



Флуоресцентная
диагностика



Процесс ФДТ



Состояние через 1,5 месяц
после ФДТ

Рис. 12. Пациентка К., Рак левой молочной железы. T2N3M0. IIIС стадия. Состояние после комплексного лечения (3 курса НАПХТ + радикальная мастэктомия + дистанционная лучевая терапия СОД 30гр + 4 курса АПХТ). Прогрессирование. После 1 сеанса ФДТ отмечается существенная положительная динамика.



Состояние до ФДТ



Флуоресцентная
диагностика



Процесс ФДТ



Состояние через
6 месяцев после ФДТ

Рис. 13. Пациентка Ш., рак правой молочной железы. T4N3M1, IV стадия, множественные внутрикожные метастазы и инфильтрация передней грудной стенки, мягких тканей, с метастатическими поражениями левой молочной железы. Состояние после 3 курсов НАПХТ. С учетом неэффективности, проводимой ХТ пациентка направлена ФДТ. Проведен 4 курса ФДТ.

Метод ФДТ может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим и лучевым лечением, а также с паллиативными целями. Преимуществами ФДТ является высокая избирательность поражения клеток опухолей, отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность проведения повторных курсов лечения, и комбинация в одной процедуре диагностических и лечебных опций.

1.3.6. Интраоперационная ФДТ

В настоящее время заболеваемость ЗНО органов брюшной полости неуклонно растет как в Казахстане,

так и в большинстве развитых стран мира. Доля ЗНО органов брюшной полости в структуре онкологической заболеваемости в странах Западной Европы составляет около 30% всех локализаций.

Лечение метастатических опухолей органов брюшной полости и малого таза до настоящего времени представляет собой нерешенную проблему современной онкологии.

К сожалению, полное удаление первичной опухоли и определяемых во время операции метастатических очагов, выполнение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, с резекцией соседних органов, сосудистых и нервных структур не приводит к стойкому выздоровлению из-за высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы.

По данным авторов, во время операции обнаруживают диссеминацию опухоли по брюшине у 19–25% больных раком желудка или толстой кишки и у 70% больных раком яичников. Попадание свободных опухолевых эмболов в брюшную полость в результате прорастания брюшины, расширенная лимфодиссекция и нарушение целостности пораженных органов при их мобилизации во время хирургической операции, захват опухолевых клеток фибринным межуточным матриксом в зонах десерозированной поверхности и нарушения в микроциркуляторном звене – все эти факторы являются важной этиологической составляющей для развития интраперitoneального метастазирования.

Следующим вариантом рецидивирования опухолей брюшной полости является развитие местного рецидива в ложе удаленной опухоли или пораженного органа. Причинами подобных рецидивов является наличие субклинических метастазов – опухолевых клеток, на стенках магистральных сосудов, в окружающей клетчатке.

Стандартных способов оценки распространенности канцероматоза брюшины, как и общепринятой классификации, в настоящее время не существует.

С целью снижения риска развития местного рецидива и перитонеального канцероматоза возможно применение различных методов дополнительного противоопухолевого воздействия на область операционного поля и брюшину: интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ), интраоперационная фотодинамическая терапия (ИОФДТ).

Впервые эффективность ИОФДТ брюшины ученые оценивали в экспериментальных исследованиях. Так, в 1983 г. Н. О. Douglass et al. обосновали эффективность ИОФДТ брюшины: кроликам имплантировались клетки эпителиомы Brown-Pierce на висцеральную брюшину, поверхность поджелудочной железы и капсулу печени. В литературе описываются результаты множества экспериментов с хорошими результатами.

Эксперименты демонстрируют эффективность комбинированного лечения с использованием цетуксимаба при ИОФДТ, что в дальнейшем поможет уменьшить дозу фотосенсибилизатора, снизить плотность излучения при ИОФДТ и улучшить терапевтический индекс этого вида лечения.

Другой потенциальный механизм повышения эффективности ИОФДТ – использование меченых фотосенсибилизаторов. В настоящее время с целью повышения эффективности ИОФДТ используют нанотехнологии. Исследования по применению липосомальных наночастиц для доставки деривата бензопорфирина, а также наночастиц на основе керамических составов или кремния как носителя для фотосенсибилизатора по использованию инкапсулированных в полимерные наночастицы молекул

фотосенсибилизатора и антиангиогенных препаратов фуллеренов, демонстрируют новые возможности в уничтожении раковых клеток при помощи ФДТ.

Принимая во внимание тот факт, что хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локорегионарного рецидива и генерализацию заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств, ИОФДТ является одним из наиболее перспективных методов осуществления локального контроля с учетом относительной простоты выполнения, малоинвазивности и низкой частоты осложнений.

1.3.7. Системная фотодинамическая терапия

Проблема заболеваемости и смертности от ЗНО – одна из наиболее актуальных в современной медицине. Мировой опыт свидетельствует, что в случаях выявления и своевременного лечения онкологических заболеваний I–II стадии показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составляет 80–90%, а III стадии не превышает 30–40%. По данным онкологической статистики, более половины больных с локальными формами опухолей умирает от метастатического процесса. Эти показатели остаются неизменными в течение последних десятилетий. Основной причиной является недостаточная эффективность традиционных методов лечения, а также большой процент выявления заболевания в запущенных стадиях. Лечение больных с наличием метастазов опухолей различной локализации предусматривает использование хирургического, лучевого и лекарственного методов или их комбинации, но ожидаемые результаты лечения остаются неудовлетворительными.

Каплан М.А. с соавторами изучал эффективность системной фотодинамической терапии (СФДТ) у больных с наличием отдаленных метастазов опухолей различной

локализации. По их мнению, возможными механизмами воздействия ФДТ на метастатические очаги являются: воздействие ФДТ на опухолевые клетки, ответственные за метастазирование опухоли, деструкция циркулирующих в крови раковых клеток, приводящая к цепной реакции образования свободных радикалов, а также воздействие системной фотодинамической терапии на иммунную систему пациентов. Таким образом, системная фотодинамическая терапия воздействует на иммунную систему пациента, повышает противоопухолевый иммунитет и препятствует гематогенному метастазированию опухоли. При этом реализация противоопухолевого ответа осуществляется за счет уменьшения количества циркулирующих в крови опухолевых клеток, что является профилактикой отдаленного метастазирования и улучшения прогноза заболевания. Разрушение циркулирующих в системном кровотоке опухолевых клеток способствует выделению биологически активных веществ, действующих на иммунные механизмы по типу специфической противоопухолевой вакцины, причем эти воздействия являются системными, а не локальными.

СФДТ существенно влияет на повышение уровня качества жизни пациентов с такими запущенными формами таких злокачественных новообразований как меланома кожи, рак шейки матки, рак желудка, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода и др.

Таким образом, метод ФДТ представляется весьма перспективным, хотя и требует значительных усилий для внедрения в широкую клиническую практику. Авторы книги ставили перед собой цель продемонстрировать потенциал метода ФДТ в онкологии. В настоящее время ФДТ активно применяется во многих странах и имеет такие преимущества как малая инвазивность, избирательность воздействия на патологический очаг, возможность многократно повторять фотодинамическое воздействие.

Список литературы:

1. Aebisher D, Szpara J, Bartusik-Aebisher D. Advances in Medicine: Photodynamic Therapy. Int J Mol Sci. 2024 Jul 29;25(15):8258. doi: 10.3390/ijms25158258.
2. Afanasiev M, Dushkin A, Grishacheva T, Afanasiev S, Nesvizhsky Y, Karaulov AV, Pylev A. The Multi-Course Approach of Photodynamic Therapy to Treat Invasive Cervical Cancer IB2: A Case Report. Case Rep Oncol. 2021 Mar 22;14(1):506-519. doi: 10.1159/000514574.
3. Afanasiev MS, Dushkin AD, Grishacheva TG, Afanasiev SS, Karaulov Academician AV. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022 Mar;37:102620. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102620.
4. Bown S.G. Photodynamic therapy —current status and future prospects // Endoscopy —1993.—V. 25.—P.693—695.
5. Brian T. Helfand, William J. Catalona. The Epidemiology and Clinical Implications of Genetic Variation in Prostate Cancer <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2014.01.001>
6. Deng K, Li C, Huang S, et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy. // Small. – 2017. –Vol. 13(44). doi: 10.1002/smll.201702299.
7. Douglass H.O., Nava H. R., Weishaupt K. R., Boyle D., Sugerman M.
G., Halp-ern E., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. Adv Exp Med Biol. 1983;160:15-21.
8. Dushkin A, Afanasiev M, Grishacheva T, Pylev A, Burdykov M, Dushkina I, Karaulov A. Exploring the potential of photodynamic therapy in the treatment of non-melanoma skin cancer: Analysis of two clinical cases. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023 Dec;44:103748. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103748.
9. Dushkin AD, Afanasiev MS, Zatevalov AM, Aleshkin VA, Mironov AY, Afanasiev SS, Nesvizhsky YV, Borisova

- OY, Grishacheva TG, Karaulov AV. Digital analysis and quantitative assessment of the cervical surface with dysplasia. *Klin Lab Diagn.* 2021 Jul;66(7):417-421. English. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-417-421.
- 10. Gao F, Bai Y, Ma S R, Liu F, Li Z S. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma. // *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences* 2010; 17(2): 125-131.
 - 11. Ghoussaini M, F. O., Michailidou, K., Turnbull, C., Marjanka, K., Dicks, E., et al. (2018). Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, 44(3), 312–318. <https://doi.org/10.1038/ng.1049>.
 - 12. Indicators of the Cancer Service of the Republic of Kazakhstan for 2018, 2019. KazNIOiR Almaty 1:209.
 - 13. Jaw-Town Lin. Screening of Gastric Cancer: Who, When, and How / *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:135–138
 - 14. Ji C., Gao Q., Dong X., et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemophotodynamic therapy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. –Vol. 57(35). – P. 11384–11388.
 - 15. Keyvan Moghissi. Where Does Photodynamic Therapy Fit in the Esophageal Cancer Treatment Jigsaw Puzzle? *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:S-52-S-55
 - 16. Kolarikova M, Hosikova B, Dilenko H, Barton-Tomankova K, Valkova L, Bajgar R, Malina L, Kolarova H. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. *Med Res Rev.* 2023 Jul;43(4):717-774. doi: 10.1002/med.21935.
 - 17. Kristen A. Ban, Constantine V. Godellas, Epidemiology of Breast Cancer /<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>.
 - 18. Li T., Yan L. Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11(4). – P. 133.
 - 19. Ma X., Yu H. Global burden of cancer. / *Yale J Biol Med.* -2006.- №3. - P. 85–94.

20. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., et al. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy // An. Acad. Bras. Cienc. – 2018. – Vol. 90(1). – P.1101–1130.
21. Mohandas K Mallath., et al. The growing burden of cancer in India: epidemiology and social context /www.thelancet.com/oncology Vol 15 May 2014.
22. Montaseri, H., Kruger, C., & Abrahamse, H. (2020). Review: Organic nanoparticle based active targeting for photodynamic therapy treatment of breast cancer cells. Oncotarget, 11(22), 2120–2136. <https://doi.org/10.18632/oncotarget>.
23. National Institute for Clinical Excellence. Photodynamic therapy for advanced bronchial carcinoma. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004: 2
24. Ron R. Allison, Keyvan Moghissib. Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2013) 10, 331—341.
25. Shanazarov N, Grishacheva T, Aitkaliyev A, Salmaganbetova Z, Smailova S, Imankulova B, Afanasiev M, Dushkin A. Assessment of systemic reaction to inflammation induced by photodynamic therapy in cervical intraepithelial neoplasia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024 Dec;50:104416. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104416.
26. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods./ J Cancer Sci Ther. – 2009. -№9.- p. 15.
27. Tngebrightsen S.G., Scheel B.I. Frequency of 'warning signs of cancer' in Norwegian general practice, with prospective recording of subsequent cancer./ Fam. Pract.-2013.- V.30 (2). -P.153–160
28. V. Benberin 1, N.Shanazarov 1,2, R. Rakhimzhanova 2, R. Akhmetzakirov2, D. Turzhanova2. Photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent wounds.// <https://doi.org/10.32014/2019.2519-1629.33>

29. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Ташпулатов Т.Б., Налгиева Ф.Х., Ахметов К.Р., Туржанова Д.Е. Роль фотодинамической терапии в лечении запущенных и рецидивирующих форм рака кожи// Вестник МЦ УД ПРК №4(85). - 2021. – с. 25-37.
30. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е. Особенности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при метастазах кожи рака молочной железы/ Сүт безі қатерлі ісігі тери метастаздарының флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терпиясының ерекшіліктері // Вестник МЦ УД ПРК №4(85). -2021. - с. 16-19.
31. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Евстигнеев А.Р., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Флуоресцентная диагностика при кожных метастазах рака молочной железы. Лазерная медицина. 2021;25(3S):31. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3S-31>
32. Зинченко С.В., Галиев И.З., Шаназаров Н.А. Клинический случай применения флуоресцентной диагностики производными 5-АЛК при хирургическом лечении пациентки с третичным гиперпаратиреозом// Вестник МЦ УД ПРК №4(85). - 2021. - с. 19-25.
33. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2019;8(3):36-42. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>
34. Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Сальмагамбетова С.Ж., Алдаберген Г.С. Возможности флюоресцентной диагностики в выявлении мультцентричных очагов дисплазии шейки матки // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. –С. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14.

35. Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Туржанова, Т.Б., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. Клинический случай применения фотодинамической терапии в лечении рака молочной железы IV стадии с множественными метастазами // Поволжский онкологический вестник. 2021. Том 12, №3. С.- 73-79.
36. Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Алдаберген Г.С., Смаилова С.Б., Сальмаганбетова Ж.Ж. Клинический случай успешного применения фотодинамической терапии при распространенном раке вульвы // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, No 3. –С. 21–24. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-21-24.
37. Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028
38. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Ахметзакиров Р.Р., Туржанова Д.Е. Место фотодинамической терапии в лечении гнойных ран // Академический журнал Западной Сибири. 2021. №4. С. 23-29
39. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия кожных метастазов при раке молочной железы (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан, №1 (78), 2020. – С. 98-104.
40. Шаназаров Н.А., Шолох П.И. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан, №4 (77), 2019. – С. 64-67.

1.4. Основные компоненты ФДТ

1.4.1. Фотосенсибилизаторы

Фотосенсибилизаторами являются сложные химические соединения природного или синтетического происхождения, имеющие стабильную электронную конфигурацию, основное состояние которой является синглетным (S_0) (рис. 2). Поглощая квант света, молекула ФС переходит в короткоживущее (10^{-9} – 10^{-7} с) синглетное возбужденное состояние (S_n). Далее ФС возвращается в свое исходное состояние, сопровождающееся излучением кванта света с большей длиной волны, но меньшей интенсивности — флуоресценцией, либо переходит в долгоживущее (10^{-4} – 10^{+2} с) триплетное состояние (T_1 – T_n) (Hamblin et al., 2017), которое и делает ФС веществом чувствительным к свету.

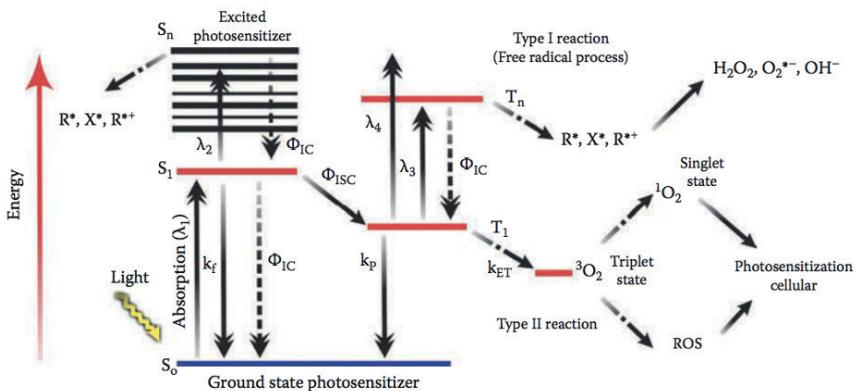


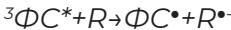
Рис. 2. Диаграмма Яблонского, демонстрирующая фотохимические процессы (Hamblin et al., 2017)

Фотодинамические реакции являются разновидностью фотохимических реакций. С. S. Foote в 1991 г. предложил

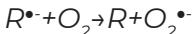
разделить фотосенсибилизированные реакции на два типа (рис. 2). Возбужденные светом молекулы ФС реагируют с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы — реакции по механизму I типа. Затем радикалы взаимодействуют с кислородом, что инициирует цепное перекисное окисление с образованием супероксид-аниона и других активных форм кислорода. Схематично фотосенсибилизированные реакции можно представить следующим образом:



далее происходит перенос электронов или протонов на субстрат R с образованием радикалов ФС и субстрата:



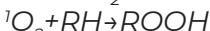
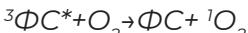
в присутствии кислорода свободные радикалы участвуют в реакциях и могут инициировать цепное перекисное окисление:



Супероксид-анион $O_2\cdot^-$ как и другие АФК в результате окисления будут приводить к повреждению биомембран.

В фотодинамических реакциях II типа молекула ФС передает свою возбужденную энергию на кислород, в результате чего образуется синглетный кислород, который вступая в реакции с различными биологическими молекулами будет приводить к окислению с образованием свободных радикалов и перекисей.

Схема реакций в этом случае можно представить:



и далее запускается цепь перекисных процессов (Baptista et al., 2017).

В фотодинамических реакциях I типа радикалы, образующиеся при переносе электронов, относительно стабильны в среде с высокой диэлектрической проницаемостью, например, в водных растворах, где

обратный перенос электронов затруднен (Узденский, 2010). Следовательно эти реакции протекают в основном с участием гидрофильных ФС в цитозоле. В неполярных липидных средах время жизни синглетного кислорода выше, а реакции II типа легче протекают с гидрофобными ФС в липидной фазе биомембран. Но даже в водных средах, реакции II типа намного эффективнее реакций I типа из-за высокого коэффициента диффузии синглетного кислорода. При ФДТ могут одновременно протекать фотохимические реакции I и II типа. Какой из двух типов реакций будет преобладающим, зависит от структуры ФС, локализации его в клетке, от внешних условий и концентрации кислорода. Синглетный кислород, время жизни которого составляет до 3 мкс в воде и 0,01 мкс в цитоплазме, способен диффундировать на расстоянии до 20 нм в клетке и может повреждать только биоструктуры, которые находятся в непосредственной близости от молекул ФС, поэтому фотодинамическое повреждение клетки во многом определяется внутриклеточной локализацией ФС . Методами электронной и флуоресцентной микроскопии показано, что некоторые ФС накапливаются наиболее активно на цитоплазматической мемbrane, в органеллах клетки, приводя к инактивации митохондриальных ферментов (цитохром-с-оксидазы, кальциевой АТФазы и др.). Активация светом ФС, которая приводит к нарушению целостности мембранных структур клетки, может вызвать высвобождение препарата из места первоначальной локализации и перераспределять ФС по клетке.

Таким образом, первичной фотохимической реакцией является перенос энергии фотовозбуждения на различные биомолекулы и кислород, что приводит к образованию радикальных продуктов и АФК. На следующем этапе в клетках происходят свободнорадикальные процессы повреждения белков и других биомолекул, перекисному окислению липидов, нарушению клеточных функций,

развитию окислительного стресса и в итоге к гибели клеток, причем эти реакции могут протекать уже в отдаленном периоде, когда облучение не происходит.

Для ФДТ используются различные ФС (Castano et al.; 2004; 2005; Узденский, 2010; Abrahamse et al., 2016; Chen M, 2024), условно их можно разделить на следующие группы:

- 1) ФС натурального происхождения (куркума, производные флавина, гиперицин);
- 2) на основе порфирина —гематопорфирин и его производные;
- 3) хлорофилл-основанные — хлорины, пурпурини, бактериохлорины;
- 4) синтетические красители (метиленовый синий, толуидиновый синий, розовый бенгальский)
- 5) фталоцианины (фталоцианин цинка, сульфированный фталоцианин алюминия)
- 6) сложные конъюгаты ФС с различными системами доставки препарата, например, сантителами опухолевых маркеров или с магнитными наночастицами.

Все ФС различных групп отличаются по целому ряду физических и химических характеристик, влияющими на фотодинамическую эффективность: длина волны поглощения, молярный коэффициент экстинкции, квантовый выход флуоресценции и синглетного кислорода, растворимость в воде и т.д.

Наибольшее количество препаратов, используемые в клинике, это производные порфиринов или имеют в своем составе порфириновую структуру (De Annunzio et al., 2019). Порфирины участвуют в важнейших биологических, биохимических, фотохимических и ферментативных процессах в живых организмах, таких как фотосинтез, образование энергии, транспорт кислорода. Они входят в состав гемоглобина, цитохромов, ферментов (катализаза, пероксидаза и др.). Фотосенсибилизирующая активность

эндогенных порфиринов стала предпосылкой к синтезу порфиринов для применения их в диагностике и лечении различных заболеваний. Порфирины самые первые фотосенсибилизаторы, которые вошли в клиническую практику. Наиболее распространенные представители ФС на основе порфиринов – Фотофрин (США), Фотосан (Германия). Российский аналог – Фотогем (Миронов и др., 1996). На эффективность данных препаратов влияет агрегация порфиринов в воде, так как агрегированные молекулы фотохимически неактивны, но более липофильны и лучше проникают в клеточные мембранны (Узденский, 2010). HpD обладают невысоким пиком поглощения вблизи 630 нм и обладают относительно низким коэффициентом молярной экстинкции. Кроме того препараты этой группы имеют большой период полувыведения из организма – 4–6 недель, что заставляет придерживаться темнового режима в течение всего этого времени. Положительно заряженные порфириновые ФС накапливаются в митохондриях, деструкция которых приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования, гликолиза и падению уровня АТФ (Castano et al., 2004).

В начале 80-х годов уже велась работа по созданию ФС, улучшенных по сравнению с HpD и его аналогами. Так появились ФС второго поколения и первое упоминание об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ (производных феофорбига А) относят к 1984 г. ФС хлоринового ряда обладают интенсивной полосой поглощения в диапазоне 660–670 нм, что позволяет воздействовать на этот ФС в тканях на глубине 5–8 мм и снизить поглощение света гемоглобином крови. Помимо этого, они быстро выводятся из организма – 24–48 часов, что сокращает период соблюдения темнового режима. Хлориновые фотосенсибилизаторы получаются двумя путями: модификацией хлорофилла, получаемого из растительного сырья, и химическим синтезом. Важным

производным хлорофилла является хлорин Е6. Исходным сырьем для его производства является микроводоросль — *Spirulina platensis*. Первые результаты использования хлорина Е6 как ФС опубликованы в исследовании Spikes в 1990. На сегодняшний день широко применяются в практике такие производные хлоринового ряда ФС как Радахлорин (Рада-Фарма, Россия), Фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Россия), Фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Белоруссия), Фоторан Е6 (ООО «Ранфарма», Россия), Фоскан («ВюШес Ав», Германия).

В качестве красителей, которые в присутствии света генерируют синглетный кислород, используют эозин, эритрозин, метиленовый синий, толуидиновый синий, индоцианин зеленый, бенгальский розовый, акридиновый оранжевый и многие другие. В клинике для ФДТ опухолей и сантибактериальной целью главным образом применяют метиленовый синий — группа тиозиновых красителей. Индоцианин зеленый — трикарбоцианиновый краситель, применяется в основном для флуоресцентной диагностики. Характеризуется поглощением в ближней ИК области спектра (805 нм), низкой токсичностью и быстрому выведению из организма (уже через 3–4 мин концентрация в крови падает в 2 раза).

Отдельную группу препаратов занимают предшественники протопорфирина IX — 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), которые широко используются в качестве местного ФС в виде геля, либо перорально. При попадании 5-АЛК в клетку запускается синтез гема, многоэтапный процесс, который начинается в митохондриях и цитоплазме клетки. Внутри опухолевых клеток после захвата 5-АЛК запускается его преобразование в порфобилиноген (PBG), а затем в следующие промежуточные соединения синтеза гема, такие как уропорфириноген и копропорфириноген. Конечный продукт перед включением железа — протопорфирин IX — накапливается в больших

количествах в опухолевых клетках. В опухолевых клетках наблюдается дефицит активности фермента феррохелатазы, которая отвечает за присоединение иона железа к протопорфирину IX для образования гема. Это приводит к тому, что протопорфирин IX накапливается в опухолевых клетках в гораздо большем количестве, чем в нормальных клетках. Этот механизм обеспечивает избирательное накопление фотосенсибилизатора в опухолевых клетках, делая их мишенью для терапевтического воздействия света и предотвращая повреждение здоровых тканей.

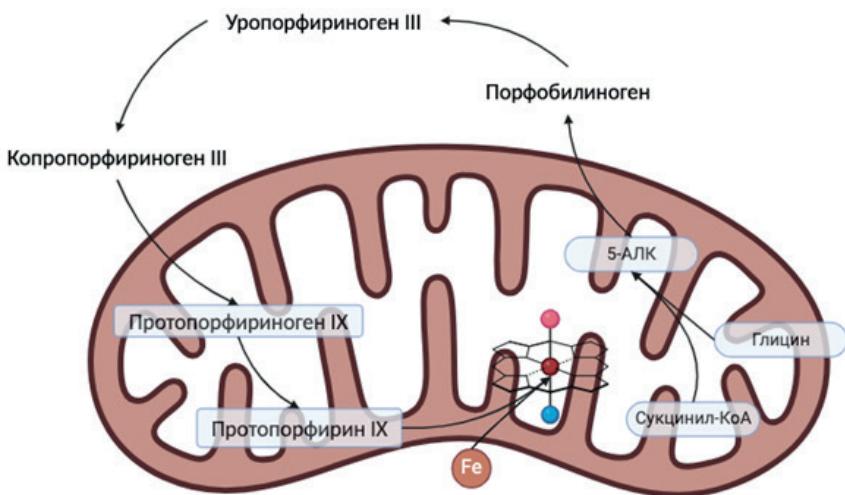


Рис. 15. Схема преобразования 5-АЛК в Протопорфирин IX

Рядом авторов было показано, что неполярные производные хлорина еб, такие как диметиловый эфир хлорина еб (ДМЭ) и trimetilovyy эфир хлорина еб (TMЭ), являются эффективными ФС, но практически не растворимы в воде, что затрудняет их введение. Агрегация производных хлорина еб (Хл еб) в водной среде значительно

снижает их фотосенсибилизирующую активность, а также существенно изменяет фармакокинетику. Решение данных проблем возможно с помощью различных наноразмерных систем доставки неполярных лекарственных препаратов. Использование липосомальных систем доставки позволяет не только предотвратить процессы агрегации ФС, но и улучшить их фотосенсибилизирующие свойства. Они нетоксичны, биоразлагаемы и их мембрана может сливаться с мембранными клетки, приводя к более эффективной внутриклеточной локализации ФС.

Фталоцианины являются также ФС второго поколения, но, в отличии от производных хлорофилла, имеют максимум поглощения в длинноволновом спектре – 676 нм с высоким молекулярным коэффициентом экстинкции – 105 М⁻¹ см⁻¹. Однако фталоцианины гидрофобны и могут агрегировать в водной среде. Чтобы фталоцианины были более водорастворимыми их сульфируют. Один из препаратов этой группы — Фотосенс (НИОПИК, Россия), разрешенный в клинической практике, представляющий собой смесь натриевых солей алюмофталоцианина (AlPcSn) с разной степенью сульфирования. Фотосенс проникает в клетку путем диффузии, в результате эндоцитоза, причем AlPcS2 — гидрофобен и локализуется преимущественно в перинуклеарной области, митохондриях, везикулах; AlPcS4 — гидрофилен и локализуется в лизосомах (Узденский, 2010). В работе Chan et al. (1997) показано, что гидрофильные фталоцианины алюминия (AlPcS3 и AlPcS4) обладает меньшей прямой цитотоксичностью, чем их более липофильные дисульфированные производные (AlPcS2).

Таким образом, фотодинамическая активность различных ФС зависит от таких физико-химических свойств, как молярный коэффициент экстинкции, квантовый выход флуоресценции и синглетного кислорода, полярности, липофильности, гидрофильности, соотношением мономерных, димерных и олигомерных

форм. Сложность создания новых, более эффективных препаратов объясняется большим набором предъявляемых к ним трудносовместимых требований, таких как низкая темновая токсичность, приемлемая растворимость в воде, максимально большой квантовый выход АФК, избирательное накопление в опухоли и др. (Отправлен на перевод)

1.4.2. Излучение

Со времен древних цивилизаций свет и солнечные лучи рассматривались как источники жизни и здоровья, и их целебные свойства были известны и использовались для лечения различных заболеваний. Гиппократ, “отец медицины”, рекомендовал солнечное излучение как средство для укрепления организма; римляне использовали солнечные бани и открытые пространства (например, термы) для оздоровления. Они верили, что солнечные лучи могут очищать кожу и улучшать общее состояние здоровья. Однако никаких теорий, с помощью которых можно было бы обосновать механизм действия света на биологические ткани еще не было.

Первые представления о свете предложил голландский физик Х. Гюйгенс в XVII веке. Он описывал свет как волны, распространяющиеся через среду, и это войдет в основу волновой природы света. В это же время, его оппонент - И. Ньютона предложил другую теорию о свете - корпускулярную, согласно которой свет представляет собой поток частиц (корпускул), испускаемых светящимися телами. К началу XVIII века существовали два противоположных взгляда на природу света: корпускулярная теория Ньютона и волновая теория Гюйгена. Каждая из этих теорий объясняла прямолинейное распространение света, а также законы отражения и преломления. В течение всего XVIII века продолжалась борьба между этими теориями.

На сегодняшний день считается, что свет обладает корпускулярно-волновым дуализмом. Под светом понимают не только видимый диапазон, но и соседние области спектра электромагнитного излучения — инфракрасный (ИК) и ультрафиолетовый (УФ). Помимо этого, электромагнитный спектр делят на радиоволны, выделяют рентгеновское и гамма-излучение. По своим физическим свойствам свет не отличается от электромагнитного излучения в других диапазонах; различные участки спектра различаются лишь длиной волны λ и частотой v . Основным положением квантовой оптики является дискретность или ступенчатость переходов атомов вещества с одного энергетического уровня на другой. Их внутренняя энергия принимает ряд определенных значений. Нижний уровень - основной, стабильный. Возбуждая атомы извне, то есть передавая ему часть энергии, он переходит на верхний уровень с поглощением кванта света. Но верхний уровень является возбужденным, поэтому атом стремится вернуться в исходное положение, и перемещение с верхнего уровня на нижний сопровождается испусканием кванта света. Как правило, эти переходы происходят самопроизвольно и атомы излучают независимо друг от друга, а фаза, направление излучаемых ими фотонов различны. Такое излучение испускают привычные нам источники света - лампы накаливания, люминесцентные лампы, нагретые тела, и даже Солнце.

Однако если создать такие условия, при которых спонтанное излучение будет усиливаться за счет других квантовых систем под действием внешнего излучения, при этом частота, фаза и направление испускаемого и вынуждающего излучения будут совпадать, то система будет генерировать излучение с уникальными свойствами. Это становится возможным, когда время нахождения атомов на верхнем уровне будет превышать время нахождения атомов на нижнем уровне, эта ситуация в физике называется инверсной населенностью и в этот момент среда будет

усиливать излучение. Таким образом, лазерное излучение - это вынужденное излучение, генерируемое в результате перехода атомов с метастабильного верхнего уровня на стабильный нижний уровень под действием излучения той же длины волны.

Лазерное излучение, как и любой другой вид света, подчиняется квантово-волновому дуализму представления о свете. Поэтому и механизм действия света на биологические ткани будет подчиняться законам квантовой оптики.

Слово "лазер" является акронимом от "усиления света путем стимулированного излучения" и является одним из самых удивительных и многофункциональных открытий XX века.

Уникальные свойства лазерного излучения

- ◆ монохроматичность излучения – в простейшем понимании генерация излучения с одной длиной волны (или очень узким – 3-5 нм – диапазоном длин волн). Так как вся энергия излучения сосредоточена в очень узком спектральном диапазоне, лазеры оказывают избирательное действие на биоткани;
- ◆ когерентность излучения – синхронное протекание во времени нескольких волновых процессов, т.е. разность фаз двух испущенных активным веществом квантов света остается постоянной во времени и пространстве, что помогает создать четкие и сфокусированные лучи. Это свойство важно для точных операций и диагностики, например, в лазерной хирургии и оптической томографии;
- ◆ высокая направленность и малая расходимость пучка, где под расходимостью понимают увеличение поперечного сечения лазерного пучка при распространении в среде. Данное свойство позволяет использовать лазер в качестве скальпеля;
- ◆ высокая степень поляризации – сохранение в постоянстве направления вектора электрической напряженности в процессе распространения волны. То есть лазерный свет может быть организован так, что его волны колеблются в

одном направлении. Свойство важно в диагностических исследованиях структуры биологических молекул и тканей.

- ◆ возможность создать большую плотность энергии излучения в малом пятне, что позволяет использовать лазеры в хирургии.

Эти свойства позволяют лазерам быть эффективными в различных медицинских применениях, от хирургии до диагностики и терапии, обеспечивая высокую точность и минимальное воздействие на окружающие ткани. На основании того, что в клетках имеются фотоакцепторы, способные поглощать свет в определенном диапазоне длин волн, и акт поглощения кванта света этой молекулой является первым в механизме действия света, это поглощение переводит ее в возбужденное состояние и в зависимости от свойств ткани и параметров воздействия эта молекула возвращается в свое исходное положение с излучением поглощенной энергии – и тогда происходит флуоресценция; либо передает свою энергию на другие молекулы и запускается каскад биологических эффектов, и на этом принципе проводится лазерная терапия; либо с ней происходят необратимые явления если стимул был достаточно сильный, что является механизмом действия хирургических лазеров.

В зависимости от применения все лазерные технологии можно разделить на следующие методы:

1. Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛИ)

— воздействие света, при котором в тканях возникает активация клеточного метаболизма и тканевого обмена, что позволяет получить эффект биомодуляции. Параметры плотности мощности при НИЛИ невысокие, поэтому действие света не приводит к необратимым последствиям в ткани. Наблюдаемые в клинике эффекты действия нили, такие как противовоспалительное, анальгезирующее действие, ускорение регенерации тканей во многом связано с улучшением микроциркуляции в тканях.

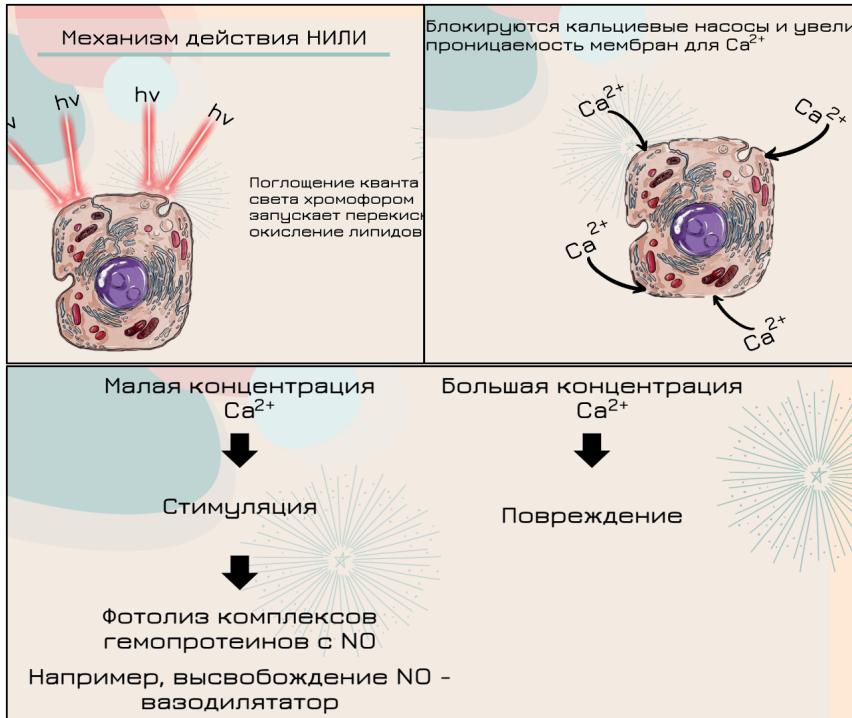


Рис. 16. Механизм действия НИЛИ, который начинается с поглощения энергии фотона внутриклеточными компонентами. В результате возникновения температурного градиента запускается перекисное окисление липидов мембраны клетки. Колебания концентрации ионов кальция и распространение Ca^{2+} в цитозоле клетки приводят к запуску Ca^{2+} -зависимых процессов: увеличение редокс-потенциала митохондрий; увеличение синтеза и накопления АТФ; высвобождение NO; активация эндо и экзоцитоза и другие процессы, которые будут решающими в регуляции секреции и клеточных контактов.

Ключевую роль здесь играет изменение окислительно-восстановительного потенциала клетки. АФК либо через действие NO-синтазы или либо через гуанилатциклазу

приводят к высвобождению оксида азота, который является вазодилататором. Лазерное излучение вызывает перекисное окисление липидов в мембранах клеток, а это блокирует кальциевые насосы и увеличивает проницаемость мембран для кальция. Малые дозы кальция запускают процессы стимуляции; большие – приводят к повреждению.

2. **Лазерная хирургия** — воздействие света, которое приводит к тепловой релаксации в тканях или механическим повреждениям, в зависимости от используемых параметров излучения. Лазерная хирургия основана на хорошо известном факте: температурный градиент, возникающий в результате воздействия излучения на биологические ткани вызывает необратимые изменения. С ростом температуры возникают сначала изменения конфигураций макромолекул и обратимые нарушения функций мембран ($\sim 40\text{--}42\ ^\circ\text{C}$), коагуляция и некроз ткани ($\sim 60\ ^\circ\text{C}$), выпаривание ($\sim 100\ ^\circ\text{C}$), карбонизация ($\sim 150\ ^\circ\text{C}$), и, в конце концов, пиролиз (термический распад) ($\sim 600\ ^\circ\text{C}$). Причем необходимо отметить, что карбонизация (обугливание) ткани значительно повышает ее способность поглощать энергию излучения, что приводит к резкому увеличению скорости роста температуры ткани.

3. **Фотодинамическая терапия основана на способности некоторых светочувствительных веществ** — фотосенсибилизаторов (ФС) накапливаться в клетках и активироваться под действием света в диапазоне длин волн, совпадающем с пиком поглощения ФС, что в присутствии кислорода приводит к развитию фотохимической реакции (Hamblin et al., 2017).

Механизм действия излучения на биологические объекты

Согласно теории о квантово-волновом дуализме, свет обладает свойствами как электромагнитной волны, так и

частиц (квантов света или фотонов). Энергия отдельного фотона зависит от длины волны, причем, чем больше длина волны, тем меньше энергия излучения (энергия фотонов в УФ области спектра больше, чем в синей, а энергия фотонов в зеленой части спектра больше, чем в красной и т. д.) (Тучин, 2010). Поглощение фотона биологической молекулой (хромофором) является первым звеном в механизме действия излучения на биологические объекты. Однако биологические эффекты зависят не только от энергии излучений, но и от чувствительности клеток к определенной длине волны.

Уникальные свойства лазерного излучения привели к понятию селективный фототермолиз. В клетках имеются молекулы (фотоакцепторы), способные поглощать свет в определенном диапазоне длин волн, что приводит к фотобиологическим реакциям. В качестве фотоакцепторов в настоящее время рассматриваются — порфирины, гемсодержащие ферменты, нуклеиновые кислоты, аминокислоты, липиды, молекулярный кислород, вода и другие (Tuchin, 2015). Так как в тканях присутствуют сразу несколько хромофоров, поглощающие свет в разных диапазонах длин волн, не исключается одновременное поглощение квантов света разными фотоакцепторами. Поглощение фотоакцептором кванта света инициирует развитие ряда процессов: фотоизомеризация, фотолиз, образование активных форм кислорода. Одним из универсальных механизмов действия света является образование АФК и, в зависимости от их количества, физиологические эффекты действия излучения могут проявляться в виде биостимуляции, например, вазодилатация, увеличение поглощения тканями кислорода, включения защитных адаптивных систем организма, так и в виде развития патологических процессов – вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, апоптоз.

1.4.3. Кислород: способы управления АФК

Активные формы кислорода (АФК) - это химически активные молекулы или радикалы, содержащие кислород, которые способны взаимодействовать с различными клеточными компонентами, такими как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. К АФК относятся синглетный кислород (IO_2), супероксидный анион ($\text{O}_2\cdot^-$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot\text{OH}$), пероксинитрит (ONOO^-), озон (O_3) и др. Эти вещества играют важную роль в физиологических процессах, включая клеточное дыхание, сигнализацию и иммунный ответ, но также могут вызывать оксидативный стресс, способствующий повреждению клеток и т.д. Кислород играет ключевую роль в ФДТ, потому что именно фотоактивация накопленного в клетках ФС запускает каскад фотохимических реакций, результатом которых могут происходить такие процессы как аутофагия, апоптоз и некроз. Недавние исследования обнаружили, что раковые клетки, которые подверглись фотодинамическому воздействию, способны проходить через другие механизмы клеточной гибели, включая параптоз, пироптоз, некроптоз и ферроптоз.

Индукция клеточной гибели зависит от наличия достаточного количества кислорода в ткани. Следовательно состояние, при котором в тканях, включая опухоль, недостаточно кислорода, может приводить к снижению эффективности ФДТ. Гипоксия является частой проблемой в опухолевых тканях из-за их быстрого роста и плохого кровоснабжения. Опухолевые клетки могут адаптироваться к гипоксии, активируя пути, которые способствуют их выживанию. Это дополнительно усложняет терапию, так как такие клетки становятся менее чувствительными к ФДТ.

Повышение уровня кислорода в опухоли может быть достигнуто за счет гипербарической оксигенации, когда

пациент дышит кислородом под высоким давлением. Это увеличивает насыщение тканей кислородом и повышает эффективность ФДТ. Ведутся исследования по созданию фотосенсибилизаторов, которые могут эффективно работать даже при низком содержании кислорода или сами генерировать кислород в процессе реакции.

Необходимо помнить об этом факторе при комбинировании ФДТ с такими методами лечения, как радиотерапия или химиотерапия, которые могут снизить кислородное насыщение тканей и эффективность ФДТ в гипоксических условиях.

Таким образом, кислород играет критически важную роль в фотодинамической терапии, и его недостаток в опухолевой ткани, вызванный гипоксией, является серьёзным препятствием для успешного лечения. Однако существуют методы, направленные на преодоление этого препятствия и повышение эффективности ФДТ.

Список литературы:

1. Abrahamse, H. New photosensitizers for photodynamic therapy / H. Abrahamse, M. R. Hamblin // Biochem. J. — 2016. — Vol. 473, No. 4. — P. 347–364. DOI: 10.1042/bj20150942.
2. Castano, A. P. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2004. — Vol. 4, No. 1. — P. 279–293. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00007-4.
3. Castano, A. P. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three — Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2005, Jun. — Vol. 2, No. 2. — P. 91–106. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.
4. Castano, A. P. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2005, Mar. — Vol. 2, No. 1. — P. 1–23. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X.
5. Castano, A. P. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity / A. P. Castano, P. Mroz, M. R. Hamblin // Nat. Rev. Cancer. — 2006. — Vol. 6, No. 7. — P. 535–545.
6. Chan, W.-S. Efficacy and mechanism of aluminium phthalocyanine and its sulphonated derivatives mediated photodynamic therapy on murine tumours / W.-S. Chan, N. Brasseur, G.La Madeleine, R. Quellet, et al. // European Journal of Cancer. — 1997. — Vol. 33, No. 11. — P. 1855–1859.
7. Chen M, Zhu Q, Zhang Z, Chen Q, Yang H. Recent Advances in Photosensitizer Materials for Light-Mediated Tumor Therapy. Chem Asian J. 2024 Jun 3;19(11):e202400268. doi: 10.1002/asia.202400268.

8. Foote, C. S. Definition of type I and type II photosensitized oxidation / C. S. Foote // Photochem. Photobiol. — 1991. — Vol. 54, No. 5. — P. 659.
9. Hamblin, M. R. Imaging in photodynamic therapy / M. R. Hamblin, Y.-Y. Huang [Ed. : R. Michael; description : R. Bocaaton]. — United Kingdom : Taylor & Francis, 2017. — 479 p.
10. Kessel, D. and Oleinick, N.L. (2018), Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. Photochem Photobiol, 94: 213-218. <https://doi.org/10.1111/php.12857>
11. Mishchenko, T., Balalaeva, I., Gorokhova, A. et al. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy of cancer?. Cell Death Dis 13, 455 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04851-4>
12. Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154
13. Минаев, В. П. Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе : Учебное пособие / В. П. Минаев. —Долгопрудный : Изд. дом «Интелект», 2017. — 352 с.
14. Странадко, Е. Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии / Е. Ф. Странадко // Фотобиология и экспериментальная медицина.—1999. — № 1. — С. 36–43.
15. Тучин, В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях/ В. В. Тучин. —Москва :Изд. «Физико-математическая литература», 2010. — 501 с.
16. Узденский, А. Б. Биофизические аспекты фотодинамической терапии / А. Б. Узденский // Биофизика сложных систем. — 2016. — Том 61, вып. 3. — С. 547–557.

17. Узденский, А. Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии терапии / А. Б. Узденский. — СПб: Наука, 2010. — 321 с.
18. Филоненко, Е. В. Фотодинамическая терапия в клинической практике / Е. В. Филоненко, Л. Г. Серова // Biomedical Photonics. — 2016. — Т. 5, № 2. — С. 26–37.
19. Шахно, Е. А. Физические основы применения лазеров в медицине / Е. А. Шахно. — СПб: НИУ ИТМО, 2012. — 129 с.
20. Якубовская, Р. И. Скрининг и медико-биологическое изучение отечественных фотосенсибилизаторов / Р. И. Якубовская, Н.И. Казачкина, Т. Т. Кармакова, Л. А. Шитова, и др. // Российский химический журнал. —1998. — Т. 42, № 5. — С. 17.

1.5. Эффекты ФДТ

Основными механизмами реализации терапевтического эффекта при фотодинамическом воздействии на опухоли являются прямое токсическое действие на патологические клетки, повреждение сосудистой системы опухолей и инициация иммунного отклика организма. Вклад каждого из этих механизмов в итоговый терапевтический эффект дискутируется в литературе. Не вызывает сомнения тот факт, что проникновение ФС в опухолевую клетку и последующее локальное облучение приведет к селективной гибели клеток, при этом тип гибели клеток (некроз, апоптоз или аутофагия) зависит от концентрации и внутриклеточной локализации ФС, режима фотоактивации. Высокие дозы света приводят к некрозу клеток и развитию воспалительного процесса, низкие дозы света запускают механизмы апоптоза — программируемой гибели клеток. Незначительное повреждение вызывает аутофагию, которая, в зависимости от степени повреждения, может в дальнейшем запускать другие механизмы регулируемой гибели клеток.

1.5.1. Цитотоксичность

Цитотоксический эффект основан на формировании активных форм кислорода, среди которых наибольшее значение имеют: синглетный кислород и супероксидный анион-радикал, который обычно превращается в более реактогенные гидроген пероксид (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($HO\cdot$). Таким образом, фотодинамический эффект определяется в первую очередь ФС, который должен обладать набором важных характеристик для успешного клинического использования, одним из которых является квантовый выход генерации синглетного кислорода (фД). Определены

несколько потенциальных мишней синглетного кислорода в клетке – ароматические и серосодержащие боковые цепи аминокислотных остатков в белках, ненасыщенных липидах, стероидах и нуклеотидах; поэтому, фактическое время жизни кислорода, образующегося внутри клетки короче, чем время жизни в воде (3,5 мкс) или в органических растворителях (10-250 мкс). Радиус действия синглетного кислорода около 1-1,5 мкм внутри H_2O -инкубированной клетки. Таким образом, синглетный кислород может воздействовать на структуры, которые находятся близко к ФС и фотодинамический эффект зависит от расположения препарата внутри клетки. Интересно, что на тканевом уровне имеет значение воздействие активных форм кислорода не только на патологически измененные клетки, но и на кровоток в сосудах микроциркуляторного русла, так как его снижение усугубляет гипоксию ткани, усиливая явления некроза. Существует несколько механизмов клеточной гибели, основными являются некроз и апоптоз. Некоторые эффекторные механизмы активируют оба пути. Основное отличие в том, что апоптоз требует развития некоторых процессов внутри клетки (сигнальные пути, модификация белков, расщепления геномной ДНК), то есть это упорядоченный процесс, при котором поврежденная клетка в процессе репарации погибает, а апоптотические тельца захватываются фагоцитами, а в случае некроза происходит нерегулируемая клеточная гибель с образованием клеточных фрагментов. При проведении фотодинамической терапии опухолей необходимо присутствие обоих механизмов клеточной гибели, для достижения максимального тератогенного эффекта. При лечении воспалительных заболеваний кожи – гибель клеток не является целью фотодинамического воздействия, терапевтический эффект достигается в основном за счет изменений клеток, хотя апоптоз может вносить свой вклад (например, апоптоз лейкоцитов при лечении псориаза).

1.5.2. Сосудистый механизм действия

Механизмы, лежащие в основе сосудистых эффектов фотодинамической терапии, многообразны: индуцированная активными формами кислорода дисфункция эндотелия, сопровождающаяся экспрессией молекул адгезии вазоактивными веществами, увеличением проницаемости стенок сосудов, изменением скорости кровотока, вплоть до остановки. Последовательность событий, которые приводят к стазу, отличается в зависимости от используемого ФС и в значительной степени связана с физико-химическими свойствами используемого препарата и режимами фотоактивации. Замедление кровотока и уменьшение перфузии тканей при ФДТ объясняется следующими механизмами: сужением артериол, адгезией и агрегацией тромбоцитов, образованием тромбов и блокадой микроциркуляции.

Одной из мишенией противоопухолевой терапии являются сосуды, которые необходимы для роста и прогрессии новообразования. Механизмы формирования новых сосудов разнообразны (васкулогенез, ангиогенез, инвагинация), некоторые из них характерны только для опухолевых тканей – сосудистая мимикия, «захват» существующих сосудов опухолевыми клетками, дифференцировка опухолевых клеток в эндотелий. Однако, избирательное воздействие на сосуды, например, при использовании препаратов, ингибирующих факторы роста сосудов, показало эффективность только при некоторых формах рака или в комбинации с другими видами терапии. Поэтому, поиск новых методов лечения, направленных на воздействие на сосуды оправдан и не прекращается. С позиции онкологии разрушение сосудов опухоли, нарушение кровотока вследствие стаза или тромбоза являются дополнительными повреждающими факторами, ведущими к полной элиминации патологического

процесса, причем особый интерес вызывает изучение сосудов микроциркуляторного русла. Гипоксия, дефицит питательных веществ обеспечивают более длительное сравнительно со световым воздействием повреждение опухоли.

1.5.3. Иммунный механизм

Согласно концепции иммунологического надзора считается, что заболеваемость злокачественными новообразованиями была бы выше, если бы иммунная система не имела возможности “устранять” опухолевые клетки раньше, чем они образуют опухоль. Однако, поскольку онкогенез все же существует, можно сделать вывод, что любая опухоль каким-то образом сумела избежать иммунного ответа. ФДТ приводит к разрушению опухоли посредством кислородозависимого прямого цитотоксичного эффекта на опухолевые клетки, а также повреждению сосудов и началу острого местного асептического воспаления.

Результаты ряда современных доклинических и клинических исследований подтверждают возможности ФДТ к индуцированию противоопухолевый иммунный ответ. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФДТ, при определенных условиях проведения, способна вызвать местный воспалительный процесс в области фотооблучения, который впоследствии может перейти в системный противоопухолевый иммунитет, обеспечивая долгосрочный контроль над клеточной пролиферацией.

Наиболее значимые изменения активности клеточных компонентов и медиаторов иммунной системы происходят в течение первых суток после ФДТ (этап врожденного иммунного ответа) и в течение первой недели (этап адаптивного иммунного ответа). Представленная временная шкала на рисунке 3 иллюстрирует ключевые ФДТ-индуцированные иммунологические процессы

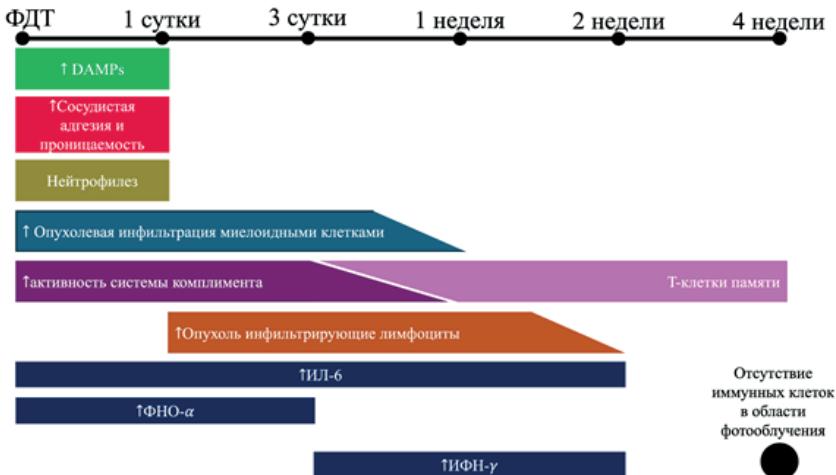


Рис. 3. Временная шкала ключевых ФДТ-индуцированных иммунологических процессов. В течение первых 24 часов после ФДТ, возникает воспалительный ответ из-за воздействия DAMPs и активации системы комплемента, чему способствует усиление сосудистой адгезии и проницаемости иммунокомpetентных клеток. Возникает выраженная нейтрофилия, за которой следует нейтрофильная инфильтрация опухоли в течение первых 24 часов, сменяющаяся макрофагами и тучными клетками в течение первых 72 ч. После 1 суток от инициации ФДТ начинают накапливаться ДК или макрофаги в месте опухоли, формируя адаптивный иммунный ответ, который продолжается до двух недель и сопровождается высоким уровнем IL-6, TNF- α и IFN- γ . К четырем неделям после ФДТ иммунные клетки больше не обнаруживаются в фотооблученной зоне. В дальнейшем формируются опухолеспецифические эффекторные T-клетки памяти, сохраняющиеся в периферическом кровотоке или тканях опухоли. (Адаптировано из Beltrán Hernández I, 2020)

ФДТ инициирует сложный каскад иммунологических процессов, обусловленных образованием активных форм кислорода (АФК) в процессе фотоактивации ФС.

АФК вызывают повреждение клеточных мембран, белков и ДНК, что приводит к гибели клеток и высвобождению "опасных" сигналов (DAMPs – молекулярные паттерны ассоциированные с повреждением), таких как белки теплового шока, АТФ, уриновая кислота и другие молекулы. Взаимодействие DAMPs с паттерн-распознающих рецепторами клеток врожденного иммунитета (например, дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы) приводит к фагоцитозу разрушенных клеток и выделению провоспалительных цитокины (например, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей альфа). Дендритные клетки, активированные в результате разрушения клеток, захватывают опухолевые антигены и мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют их Т-клеткам, инициируя адаптивный иммунный ответ. В результате активированные Т-лимфоциты, распознающие опухолевые антигены, запускают специфический противоопухолевый иммунный ответ. Активированные Т-клетки затем могут циркулировать по организму и уничтожать оставшиеся опухолевые клетки, которые не были поражены напрямую ФДТ, что обеспечивает системный противоопухолевый иммунитет.

Таким образом, ФДТ может инициировать иммуногенный клеточный стресс и инициировать иммунный ответ, который помогает организму бороться с патологическими клетками не только в месте воздействия, но и на системном уровне.

Список литературы:

1. Aebisher D, Czech S, Dynarowicz K, Misiołek M, Komosińska-Vassev K, Kawczyk-Krupka A, Bartusik-Aebisher D. Photodynamic Therapy: Past, Current, and Future. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 21;25(20):11325. doi: 10.3390/ijms252011325.
2. Aebisher, D.; Woźnicki, P.; Bartusik-Aebisher, D. Photodynamic Therapy and Adaptive Immunity Induced by Reactive Oxygen Species: Recent Reports. *Cancers* 2024, 16, 967. <https://doi.org/10.3390/cancers16050967>
3. Beltrán Hernández I, Yu Y, Ossendorp F, Korbelik M, Oliveira S. Preclinical and Clinical Evidence of Immune Responses Triggered in Oncologic Photodynamic Therapy: Clinical Recommendations. *J Clin Med.* 2020 Jan 24;9(2):333. doi: 10.3390/jcm9020333.
4. Falk-Mahapatra R, Gollnick SO. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update. *Photochem Photobiol.* 2020 May;96(3):550-559. doi: 10.1111/php.13253.
5. Gaynor N, Crown J, Collins DM. Immune checkpoint inhibitors: Key trials and an emerging role in breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022 Feb;79:44-57. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.016. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32623044.
6. Mishchenko, T., Balalaeva, I., Gorokhova, A. et al. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy of cancer?. *Cell Death Dis* 13, 455 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04851-4>
7. Przygoda M, Bartusik-Aebisher D, Dynarowicz K, Cieślar G, Kawczyk-Krupka A, Aebisher D. Cellular Mechanisms of Singlet Oxygen in Photodynamic Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 29;24(23):16890. doi: 10.3390/ijms242316890.
8. Sobhani N, Samadani AA. Implications of photodynamic cancer therapy: an overview of PDT mechanisms basically and practically. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2021 Nov 15;33(1):34. doi: 10.1186/s43046-021-00093-1.

1.6. Этапы ФДТ

В настоящее время ФДТ успешно применяется в лечении ряда заболеваний женской репродуктивной системы, таких как хронический эндометрит, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, остроконечные кондиломы вульвы, склерозирующий лихен, цервикальные, вульварные и вагинальные интраэпителиальные неоплазии, а также начальные стадии рака шейки матки и вульвы. Возможность проведения ФДТ для каждой пациентки оценивается в индивидуальном порядке и на основании локального статуса, анамнеза заболевания, предшествующего лечения и ряда других факторов.

Процесс фотодинамической терапии включает в себя несколько этапов:

1. **Введение фотосенсибилизатора (ФС)** в организм пациента. Это может быть инфузия раствора ФС или локальная аппликация в дозировках, указанных в инструкции. Время внутривенного введения ФС должна составлять не более 30 минут. Аппликация ФС может варьироваться и может составлять от 30 до 60 минут.
2. **Накопление ФС в тканях** происходит в течение разного времени, в зависимости от типа используемого фотосенсибилизатора. Для большинства хлориновых ФС этот период составляет от 2 до 4 часов, а для порфириновых ФС — от 24 до 72 часов.
3. **Флуоресцентная диагностика** – неинвазивный способ диагностики, основанный на обнаружении участков с повышенной интенсивностью флуоресценции, вызванной повышенной концентрацией накопившегося ФС.
4. **Фотоактивация** осуществляется после того, как концентрация ФС достигает своего максимума. Параметры лазерного излучения подбираются индивидуально в каждом случае.

5. **Реакция на облучение** начинается через 2–5 дней после ФДТ. В области облучения развиваются процессы, которые приводят к гибели патологических тканей и их отторжению в течение 3–8 недель.
6. **Заживление** раневой поверхности происходит в результате полной эпителизации или образования соединительнотканного рубца.

Во время ФДТ в некоторых случаях могут возникнуть умеренно выраженные нежелательные реакции. Однако они легко поддаются лечению и не влияют на продолжительность лечения и госпитализации.

К основным таким реакциям относятся:

- ◆ Болевые ощущения в зоне воздействия.
- ◆ Кожная фототоксичность: зуд, гиперемия и конъюнктивит. Эти симптомы возникают, когда в организме пациента присутствуют терапевтически эффективные концентрации ФС и при нарушении светового режима.
- ◆ Повышение температуры тела до 37,7–37,8 °С.
- ◆ Умеренный отек мягких тканей в зоне фотооблучения.
- ◆ Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница (крайне редко).

Все возможные нежелательные реакции, связанные с системным введением ФС, подробно описаны в инструкции по применению лекарственного средства.

1.6.1. Введение фотосенсибилизатора

В гинекологической практике для реализации эффектов ФДТ используются ФС хлоринового ряда (Фоторан, Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин), основным активным компонентом которых является хлорин еб. Данные препараты характеризуются интенсивной полосой поглощения в спектральном диапазоне около 660 нм, что

обеспечивает эффективную активацию ФС в тканях на глубине не менее 5–8 мм. Оптимальная терапевтическая доза ФС составляет 0,8–1,2 мг/кг. При выборе ФС следует учитывать, что в перечисленных препаратах содержится разное количество активного вещества.

Для расчета количества препарата N, которое необходимо для получения необходимой дозы, можно воспользоваться формулой (1):

$$(N \times m \times V) / A, \quad (1)$$

где С — необходимая доза ФС, мг/кг;

m — вес пациентки, кг;

V — объем раствора во флаконе, мл;

Примечание: в случае использования ФС “Фотолон” или “Фоторан”, который представлен в виде лиофилизата, то для приготовления раствора в порошок во флаконе добавляют 0,9%-го раствор NaCl, с максимальным объемом 50 мл;

A — количество активного вещества во флаконе, мг.

Введение ФС проводится в условиях полузатемнённого помещения. После внутривенного введения ФС достаточно быстро распределяются в крови и тканях. С момента введения ФС должно пройти время порядка 2–3 часов (в зависимости от используемого ФС) для того, чтобы концентрация препарата в патологической ткани была максимальной по отношению к здоровой ткани. ФС не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде с желчью и мочой.

Пациентке рекомендуется соблюдать так называемый «темновой режим» от 24 до 48 часов. Это означает, что ей следует носить солнцезащитные очки, сократить использование телефона, компьютера и планшета, а также уменьшить яркость на этих устройствах до минимального уровня. Освещение в комнате не должно превышать 50 люкс. В случае необходимости пациентка может использовать солнцезащитный крем с фактором защиты 50 SPF.

Список литературы:

1. Brancaleon, L., Moseley, H. Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy. *Lasers Med Sci*, 2002, vol. 17, .173-186.
2. Fowler J.R., Maani E.V., Dunton C.J., Jack B.W. Cervical Cancer. 2022 Nov 2. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023, . 28613745.
3. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*, 2020, vol. 40(5), . 602-608. doi:10.1080/01443615.2019.1634030.
4. Sravani A.B., Ghate V., Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol Trace Elem Res*, 2023, vol. 201(3). .1026-1050. doi: 10.1007/s12011-022-03226-2.
5. Doorbar J., Egawa N., Grin H., Kranjec C., Murakami I. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol*, vol. 25, . 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822
6. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2017, vol. 47, . 14-26. doi: 10.1016/j.bpbogyn.2017.08.006
7. Medda A., Duca D., Chiocca S. Human Papillomavirus and Cellular Pathways: Hits and Targets. *Pathogens*, 2021, vol. 10(3), . 262. doi: 10.3390/pathogens10030262.
8. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type *Int. J. Cancer*, 2017, vol. 141, . 664-670. doi:10.1002/ijc.30716
9. Van Straten D., Mashayekhi V., De Brujin H.S., Oliveira S., Robinson D.J. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)*, 2017, vol.9(2), . 18-19. doi:10.3390/cancers9020019.

10. Chizenga E.P., Chandran R., Abrahamse H. Photodynamic therapy of cervical cancer by eradication of cervical cancer cells and cervical cancer stem cells. *Oncotarget*, 2019, vol. 10(43), . 4380-4396.doi: 10.18632/oncotarget.
11. Doorbar J., Egawa N., Grin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev.Med. Virol*, 2016, vol. 25, . 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822
12. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2017, vol. 47., 14-26. doi: 10.1016/j.bpbogyn.2017.08.006
13. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, vol. 189., 12-19.
14. Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, vol. 19, .1706. doi: 10.3390/ijms19061706.
15. Oh S.T., Longworth M.S., Laimins L.A. Roles of the E6 and E7 proteins in the life cycle of low-risk human papillomavirus type 11. *J Virol*, 2004, vol. 78(5), . 2620-2626. doi: 10.1128/jvi.78.5.2620-2626.2004.
16. Schener M., Werness B.A., Huibregtse J.M., Levine A.J., Howley P.M. Oncoprotein E6, encoded by human papillomavirus types 16 and 18, contributes to the degradation of p53. *Cell*, 1990, vol. 63., 1129-1136. doi: 10.1016/0092-8674(90)90409-8.
17. Hudelist G., Manavi M., Pischinger K.I., Watkins-Riedel T., Singer C.F., Kubista E., Czerwenka K.F. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: dierent levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*, 2004, vol. 92(3), .873-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.035.
18. Daniel B., Rangarajan A., Mukherjee G., Vallikad E., Krishna S. The link between integration and expression of human

- papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. J Gen Virol, 1997, vol. 78(5), 1095-101. doi: 10.1099/0022-1317-78-5-1095
- 19. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований (обзор литературы) // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. №2 (55) 2014 С. 62-67.
 - 20. Гюлов Х.Я., Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Султанбутова С.А. Маршрутизация онкологических больных подлежащих фотодинамической терапии в Челябинском областном онкологическом диспансере // Астана медициналық журналы №1.2014. –С. 114-115
 - 21. Шаназаров Н.А. Современное состояние флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований (обзор литературы) // Consilium №3-4. 2014. С.85-89.
 - 22. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте. // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. №1 (58) 2015 с. 140-142

1.6.2.Флуоресцентная диагностика дисплазии шейки матки

Одним из приоритетных направлений в современной медицине является применение флюоресцентной диагностики (ФД) с помощью введения экзогенных фотосенсибилизаторов (ФС). При попадании в кровоток ФС связываются с сывороточными белками, образуя комплексные соединения. Образовавшиеся комплексы ФС с белками поглощаются эндотелиальными клетками в капиллярах кровеносного русла, после чего происходит связывание их с адвентицией сосудов и поступление ФС в экстрацеллюлярный матрикс с последующим накоплением и задержкой в патологически измененных клетках. При возбуждении синим светом генерируется красная флюоресценция, в результате возникает отчетливый флуоресцентный контраст между предопухоловой и здоровой окружающей тканью. Флуоресцентная диагностика, позволяющая увеличить достоверность прицельной биопсии стала называться «оптической биопсией».

Применение методов ФД в комплексной диагностике предраковых изменений шейки матки повышает диагностическую эффективность в выявлении локализации и размеров очага поражений, способствуя более полной визуализации для последующего лечения. Основным параметром достоверности данного метода диагностики служит гистологическое подтверждение диспластического статуса флуоресцентных очагов. Вместе с тем существует корреляция между степенью дисплазии тканей и интенсивностью флюоресценции. Флуоресцентная визуализация может облегчить обнаружение вне клинических поражений.

Флуоресцентные методы диагностики ранних форм рака обладают крайне высокой чувствительностью, достигающей 90%, и меньшей специфичностью. Поскольку глубина проникновения возбуждающего излучения ограничена, они позволяют выявлять патологические очаги, расположенные в поверхностных слоях слизистых оболочек полых органов.

Источником диагностической информации является визуальная оценка флуоресцентных изображений либо количественный анализ спектров лазерно индуцированной флюоресценции при измерениях *in vivo* в точке поверхности ткани (метод локальной флюоресцентной спектроскопии, ЛФС). При наблюдении флуоресцентных изображений патологические очаги выявляются по аномальной интенсивности флюоресценции на фоне флуоресцентного излучения здоровой ткани в зеленой области спектра. Верификация флуоресцентных изображений при проведении ЛФС повышает предсказательную ценность флуоресцентных методов диагностики.

Проведено множество рандомизированных клинических исследований для определения диагностической ценности флюоресцентной кольпоскопии по сравнению с обычной кольпоскопией, с забором биопсийного материала ткани с явным флюоресцентным сигналом. Определяли точность, чувствительность и специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность. Результаты продемонстрировали о высоком потенциале флюоресцентной кольпоскопии как метода для вторичного скрининга патологии шейки матки.



Проба с уксусной кислотой
(изображение автора)



Флуоресцентная
кольпоскопия

Рисунок 4

Через три часа после введения ФС равномерно распределяется как в патологических, так и в здоровых клетках и тканях, создавая максимальное контрастирование.

Поэтому на втором этапе ФДТ проводится флуоресцентная диагностика для отслеживания накопления ФС. Для этого могут применяться светодиодные источники излучения, работающий в диапазоне 405 нм, и желтый оптический фильтр, установленный на видеокольпоскопе. Фильтр блокирует ультрафиолетовое излучение и позволяет регистрировать красную флуоресценцию патологически измененных тканей. Флуоресценцию ФС используют для оценки размеров и степени патологического поражения, выявления скрытых очагов на слизистой.

1.6.3. Фотоактивация

ФДТ шейки матки может проводиться с парацервикальной блокадой (2% раствор Новокаина или др.) или под общим обезболиванием (наркоз, спинальная анестезия) ввиду наличия выраженного болевого синдрома в зоне воздействия. С учетом полученных данных при флуоресцентной диагностике и на основании распространенности патологического процесса планируется облучение для активации ФС. Фотоактивация ФС хлоринового ряда проводится с помощью лазерного излучения с длиной волны 662 нм. Сначала облучению подвергается цервикальный канал с помощью гибкого цилиндрического диффузора с длиной рабочей части 4 см, что позволяет адекватно провести лечение на всем протяжении цервикального канала. Диаметр диффузора (~2 мм) позволяет провести инструмент без расширения цервикального канала.

Время облучения рассчитывалось по формуле:

$$T = (\Theta \cdot (0,104 \cdot L \cdot r) \cdot (W / P))$$

где Θ - скважность; 0,104 - коэффициент преобразований в формуле; L - длина диффузора (см); r - расстояние от оси диффузора до поверхности цервикального канала (см); W - плотность энергии (Дж/см²); P - мощность лазерного излучения (Вт).

Плотность энергии в цервикальном канале может составлять от 250 до 400 Дж/см²; мощность на аппарате - от 0,6 до 1,2 Вт, контроль за мощностью осуществляется с помощью индикаторов мощности. Время облучения, рассчитанное по формуле может составлять от 16 до 29 мин в зависимости от выбранных параметров.

Затем фотодинамическому воздействию подвергается влагалищная часть шейки матки, сводов влагалища и стенок влагалища, в зависимости от распространенности патологического процесса. Лазерное излучение подводится при помощи макролинзы или микролинзы для наружного облучения. Облучение дистанционное, максимально перпендикулярное к облучаемой поверхности. При концентрации патологического процесса в зоне наружного зева может быть использована монопозиционная методика облучения. При деформации шейки матки, переходах патологического процесса на своды используется полипозиционная методика: диаметр светового поля - от 1 до 3 см. Количество и размер полей зависит от распространенности процесса и возможности мобилизовать шейку матки таким образом, чтобы свет от лазера падал перпендикулярно с равномерным распределением света в поле. Мощность излучения от 0,3 до 2,5 Вт. Длительность светового воздействия одного поля рассчитывается по формуле:

$$T = (0,013 \cdot W \cdot d^2) / P,$$

где W — плотность энергии (Дж/см²); d - диаметр поля (см); P — мощность (Вт).

При ФДТ используются плотности мощности светового излучения от 100 до 400 мВт/см², контроль плотности мощности осуществляется с помощью индикаторов плотности мощности лазерного излучения. Превышение этого уровня плотности мощности приводит к гипертермическим реакциям. Плотность энергии или доза световой энергии, подводимая к патологическому очагу составляет от 100 до 350 Дж/см². Следовательно, время облучения одного светового поля составляло от 5 до 15 минут в зависимости от диаметра светового поля и используемой мощности лазерного излучения.

1.6.4. Реакция тканей на ФДТ

Признаки фотодинамического воздействия в тканях наблюдаются сразу после облучения и постепенно нарастают. Сразу после облучения в зоне воздействия появляется локальная реакция в виде ишемии, что свидетельствует о сосудистом эффекте ФДТ. Если в область облучения попадает здоровая часть слизистой шейки матки, то сразу после воздействия она приобретает серо-белый оттенок (рис. 1). При облучении части шейки матки, пораженной диспластическим процессом, сразу после облучения она приобретает синюшный оттенок (рис. 2). Флуоресцентный контроль позволяет оценить степень выгорания ФС в процессе ФДТ.

В течение недели после ФДТ развивается асептическое воспаление, отмечается образование фибрина (рис. 3), что приводит к формированию некроза в патологических участках. Примерно через 14–21 день происходит отторжение некротического струпа и дальнейшая регенерация ткани. Процесс эпителилизации шейки матки происходит через 5–6 недель после ФДТ.



Рис. 1.
Реакция эпителия
шейки матки
сразу после
ФДТ при лёгкой
дисплазии шейки
матки



Рис. 2.
Реакция
эпителия шейки
матки сразу
после ФДТ при
аденокарциноме
in situ шейки
матки



Рис. 3.
Образование
фибринна на
шейке матки
как реакция на
фотохимические
реакции через
неделю после
ФДТ

Лазерное облучение проводится дистанционно, перпендикулярно облучаемой поверхности. Световое воздействие осуществляется на зону выявленной опухоли отдельным полем и дополнительно на всю поверхность органа в течение одного сеанса ФДТ. При этом подводимая световая энергия с перекрывающихся полей на один очаг суммируется. Граница поля облучения должна превышать границу видимой опухоли на 0,5–1,0 см. С целью защиты слизистой оболочки влагалища, прямой кишки и уретры от прямого, рассеянного и отраженного лазерного излучения данные области изолируются. В случае инвазивного роста дополнительно проводится контактное лазерное облучение в зонах расположения опухоли посредством макролинзы диаметром 1 см на рабочей части (как разновидность неинвазивной интерстициальной ФДТ).

Для профилактики кожных фототоксических реакций, особенно в весенне-летний период, рекомендовано: соблюдение светового режима, использование

солнцезащитных кремов с первого дня после введения ФС; прием антиоксидантов (витамины С, Е, β-каротин) через 3 дня после ФДТ в течение месяца.

Сразу после ФДТ пациентки отмечают тянувшие боли вниз живота, проходящее чувство жжения. Фиксировались токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) сразу после ФДТ. В раннем послеоперационном периоде сопровождается повышением температуры до субфебрильной. При повышении температуры выше 38°C рекомендован прием жаропонижающих средств. При переходе вирусного поражения эпителия на своды влагалища и вульву в послеоперационном периоде возможны отек половых губ, ожоги больших и малых половых губ, промежности.

В послеоперационном периоде может присоединяться инфекция, в результате которой возникает воспаление. На фоне него происходят процессы, приводящие к атрезии цервикального канала. Для профилактики этого осложнения необходимо проводить антибактериальную противовоспалительную терапию в послеоперационном периоде. Возникновение атрезии не влияет на результат проведенной ФДТ. В случаях с распространенным процессом на своды шейки матки, в культе влагалища после ФДТ возможно образование сищев.

1.7. Возможности ФДТ в гинекологии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - современный, органосохраняющий метод лечения гинекологических заболеваний. Данный метод является безопасным для женского здоровья. Препараторы, которые применяют в ходе проведения манипуляции, не оказывают негативного воздействия на здоровые клеточные структуры. Под воздействием лазерного излучения накопленный в тканях ФС активируется и избирательно уничтожает патологические клетки. При этом здоровые клетки остаются неповрежденными. В месте, где ранее располагалась патологическая ткань, начинает формироваться новая. Срок заживления колеблется от 1 до 3 месяцев, в зависимости от зоны воздействия и патологического состояния. В гинекологии, ФДТ может использоваться для лечения рака шейки матки, вульвы и влагалища, а также для лечения предраковых состояний и других заболеваний. Процедура может быть менее инвазивной, чем хирургические методы лечения, и может иметь меньше побочных эффектов, чем лучевая терапия или химиотерапия.

В целом, ФДТ является одним из методов лечения, которые могут быть использованы в гинекологии для лечения определенных заболеваний, и его применение должно быть решено индивидуально для каждого пациента в соответствии с их медицинским состоянием и другими факторами.

1.7.1. Показания для ФДТ в гинекологии

1. Заболевания шейки матки:

- наружный генитальный эндометриоз шейки матки
- лейкоплакия шейки матки

CIN 1 – легкая дисплазия шейки матки

CIN 2 – умеренная дисплазия шейки матки

CIN 3 – тяжелая дисплазия шейки матки

- *Ca in situ* шейки матки
- 2. Заболевания вульвы:
 - лейкоплакия вульвы или склерозирующий лихен (крауэрз)
 - плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:
 - VIN 1* – легкая дисплазия вульвы;
 - VIN 2* – умеренная дисплазия вульвы;
 - VIN 3* – тяжелая дисплазия вульвы.
- 3. Заболевания влагалища:
 - кондиломы влагалища;
 - плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия:
 - VaiN 1* – легкая дисплазия влагалища;
 - VaiN 2* – умеренная дисплазия влагалища;
 - VaiN 3* – тяжелая дисплазия влагалища.
- 4. Заболевания матки:
 - хронический эндометрит;
 - аденомиоз;
 - сложная гиперплазия эндометрия;
- 5. распространенная папилломавирусная инфекция; кондиломатоз.

1.7.2. Противопоказания к проведению ФДТ

К основным противопоказаниям к ФДТ являются: индивидуальная непереносимость ФС и его компонентов, отягощенный аллергоанамнез, а также сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия, беременность и детский возраст.

В отличие от хирургического лечения ФДТ является органосохраняющим методом. После проведения лечения здоровые ткани остаются нетронутыми, шейка матки и вульва сохраняют свою целостность. Процедура не влияет на последующую беременность и роды, поэтому является приоритетной для женщин, планирующих беременность.

1.7.3. Назначения после ФДТ

Срок реабилитации после ФДТ зависит от индивидуальных особенностей организма, площади и глубины поражения. В среднем он составляет 1-2 месяца. Для более быстрой регенерации тканей врач назначает местные заживляющие препараты, которые ускоряют срок заживления.

Общие рекомендации при лечении гинекологических заболеваний:

- соблюдать половой покой в течение месяца или до контрольного осмотра врачом;
- носить солнцезащитные очки даже дома при включённом свете в течение 2 суток;
- защищать открытые участки кожи от дневного света даже в пасмурную погоду;
- необходимо исключить в течение 4-5 недель посещение бани, сауны, бассейна;
- запрещено пользоваться тампонами, колпачками, делать спринцевания до контрольного осмотра,
- ограничить физические нагрузки;
- исключить употребление алкоголя.

Рекомендации по ведению пациенток после ФДТ шейки матки

На следующий день после процедуры женщину в обязательном порядке осматривает врач. Далее

рекомендовано провести осмотр через 5-7 дней после ФДТ, когда произойдет формирование некроза. Рекомендовано увеличить питьевой режим для снятия эффектов интоксикации. Прием дротаверина в первые несколько суток после ФДТ является обязательным. При болевом синдроме возможен прием НПВС через 30 минут после приема дротаверина. При тошноте могут быть назначены противорвотные средства. Необходимо помнить, что несколько дней могут отмечаться коричневые выделения из влагалища. Такое состояние считается нормальным и не требует специального лечения.

Контрольные исследования в объеме скарификационной биопсии шейки матки, ПЦР на онкогенные типы ВПЧ, расширенной кольпоскопии необходимо проводить через 2; 6 мес и через год после ФДТ. До планирования беременности необходимо провести три контрольных осмотра в течение года.

Список литературы:

1. Afanasiev M, Dushkin A, Grishacheva T, Afanasiev S, Nesvizhsky Y, Karaulov AV, Pylev A. The Multi-Course Approach of Photodynamic Therapy to Treat Invasive Cervical Cancer IB2: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021 Mar 22;14(1):506-519. doi: 10.1159/000514574.
2. Afanasiev MS, Dushkin AD, Grishacheva TG, Afanasiev SS, Academician AVK. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2022;37:102620.
3. Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature). *Biomedical Photonics.* 2021;10(4):59-67. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67>
4. Gilyadova, A.; Ishchenko, A.; Shiryaev, A.; Alekseeva, P.; Efendiev, K.; Karpova, R.; Loshchenov, M.; Loschenov, V.; Reshetov, I. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer. *Cancers* 2022, 14, 211. <https://doi.org/10.3390/cancers14010211>
5. Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, Dvorak V, Sadovsky O, Iversen OE, Einstein MH. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):465.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107.
6. Istomin Y.P. , T.P. Lapzevich, V.N. Chalau, S.V. Shliakhtsin, TV. Trukhachova // Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon Photodiagnosis. *Photodyn. Ther.*, 7 (3) (2010), pp. 144-151, 10.1016/j.pdpdt.2010.06.005
7. Li Y, Chen J, Hu Y, Xu Q, Jiang R, Teng Y, et al. Effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with HR-HPV infections. *Frontiers in Medicine.* 2024;10:1301440

8. N. Shanazarov, G. Bariyeva, A. Avdeyev, R. Albayev, S. Kisikova, S. Zinchenko, I. Galiev // Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: a systematic review Photodiagnosis Photodyn. Ther., 45 (2024), doi.org/10.1016/j.biomat.2024.123012
9. Niu J, Cheng M, Hong Z, Ling J, Di W, Gu L, et al. The effect of 5-Aminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy versus CO₂ laser in the Treatment of Cervical Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions with High-Risk HPV Infection: A non-randomized, controlled pilot study. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2021;36:102548.
10. Qi W, Lv Q, Chen L, Huang S, Zhan H, Huang Z. Comparative study of photodynamic therapy (PDT) of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024 Aug;48:104247. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104247.
11. Shanazarov N, Grishacheva T, Aitkaliyev A, Salmaganbetova Z, Smailova S, Imankulova B, Afanasiev M, Dushkin A. Assessment of systemic reaction to inflammation induced by photodynamic therapy in cervical intraepithelial neoplasia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024 Dec;50:104416. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104416.
12. Shanazarov NA, Zare A, Mussin NM, Albayev RK, Kaliyev AA, Izteuov YM, et al. Photodynamic therapy of cervical cancer: a scoping review on the efficacy of various molecules. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2024;15:20406223241233206.
13. Soergel P., G. F. Dahl, M. Onsrud and P. Hillemanns, "Photodynamic Therapy of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1-3 and HPV Infection with Methylaminolevulinate and Hexaminolevulinate-A Double-Blind, Dose-Finding Study," Lasers in Surgery and Medicine, Vol. 44, No. 6, 2012, pp. 468-474. doi:/10.1002/lsm.22041

14. Trushina OI, Novikova EG, Sokolov VV, Filonenko EV, Chissov VI, Vorozhtsov GN. Photodynamic therapy of virus-associated precancer and early stages cancer of cervix uteri. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Dec;5(4):256-9. doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.09.005.
15. Unanyan A, Pivazyan L, Davydova J, Murvatova K, Khrapkova A, Movsisyan R, Ishchenko A, Ishchenko A. Efficacy of photodynamic therapy in women with HSIL, LSIL and early stage squamous cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021 Dec;36:102530. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102530.
16. Vendette ACF, Piva HL, Muehlmann LA, de Souza DA, Tedesco AC, Azevedo RB. Clinical treatment of intra-epithelia cervical neoplasia with photodynamic therapy. Int J Hyperthermia. 2020 Dec;37(3):50-58. doi: 10.1080/02656736.2020.1804077. PMID: 33426996.
17. Wang L, Liu X, Zhang J, Song M, Liu H, Xu Y, et al. Comparison of 5-ALA-PDT and LEEP of cervical squamous intraepithelial neoplasia (CIN2) with high-risk human papillomavirus infection in childbearing age women: A non-randomized controlled polit study. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2024;46:104044.
18. Wang, X.; Xu, X.; Ma, Y.; Tang, Y.; Huang, Z. Comparative Study of 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy and the Loop Electrosurgical Excision Procedure for the Treatment of Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. Pharmaceutics 2024, 16, 686. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050686>
19. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии. / Караполов А.В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., Гришачёва Т.Г., Несвижский Ю.В., [и др.], под ред. Караполов А. В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., 1-е изд., Москва: ООО «Контакт», 2020. 144 с.

1.8. Роль генетических факторов в развитии дисплазии шейки матки

Известно, что главный комплекс гистосовместимости (HLA), молекулы которого кодируются плотным кластером генов, расположенных в хромосомном локусе 6.21.3, имеет решающее значение в обеспечении эффективности врожденного и адаптивного иммунного ответа. Локус высокополиморфен, различия в последовательности белков HLA обеспечивают восприимчивость/устойчивость хозяина к многим заболеваниям [1]. Профили соматических мутаций связаны с аллелями HLA класса I и класса II. HLA класса I и класса II играют важную роль в связывании и устраниении внутриклеточных и внеклеточных чужеродных антигенов.

Генетические варианты, лежащие в основе восприимчивости человека к HPV высокого риска малоизвестны [2]. Понимание иммуногенетического влияния дает возможность выявить молекулярные механизмы, способствующие персистированию HPV, обеспечить персонализированный подход для пациентов, имеющих генетический риск неконтролируемого иммунного ответа, а также обнаружить молекулярные дефекты в качестве цели для разработки эффективных технологий управления развитием HPV [3].

Наиболее последовательно идентифицированная аллельная вариация защиты от вирусиндукцируемых раков находится в локусе 6.21.3 в пределах региона главного комплекса гистосовместимости (HLA), что подтверждено в нескольких популяциях европейских и азиатских потомков [4]. Функцией генов системы HLA является представление хозяину клеточного механизма для иммунного контроля вируса [1]. Прежде всего, это участие в связывании, доставке и загрузке антигена патогена на поверхность антигенрепрезентирующей клетки (T-лимфоциты,

дendритные клетки, макрофаги) для обеспечения их доступности к антигену. Цитотоксическая активность T-клеток против инфицированных клеток играет критическую роль в адаптивном иммунном ответе. Если HLA класса 1 (HLA-DQB1, HLA-C, TAP2) преимущественно обеспечивают ранний иммунный ответ, то HLA класса 2 (HLA-DQA2), участвует в долгосрочном иммунитете, включая выработку антител и иммунологическую память. HLA-DQB1 и HLA-DQA2 играют важную роль в устранении внутриклеточных и внеклеточных чужеродных антигенов, представляют два белка единой субстанции для связывания пептидных фрагментов макромолекулы антигена вируса и образования чужеродного антигена, стимулирующего иммунный ответ [3, 5]. Белок гена HLA-C представляет небольшие пептиды изнутри клетки и помогает белку гена TAP 2 выполнять роль транспортера вирусного антигена на поверхность CD8+ Т клеток для контроля организмом на предмет внутриклеточной инфекции и мутаций [5].

Разные аллели HLA, связываясь с разными пептидными фрагментами макромолекулы антигена вируса, образуют разнообразные чужеродные антигены, которые затем транспортируются на поверхность антигенрепрезентиремой клетки и взаимодействуют с Т лимфоцитами CD4+ и CD8+. При этом тонкие различия в аминокислотных последовательностях имеют значение для элиминации антигена.

Полиморфизмы гена HLA-DQB1 определяют специфичность связывания антигенного пептида. Зарегистрированы ассоциации между аллелями HLA-DQB1 и типами HPV при раке шейки матки, связанные с более слабым связыванием с пептидами HPV, по сравнению в другими аллелями, таким образом, иммунный ответ становится более ослабленным [6]. Кроме того, есть информация о влиянии полиморфизмов регуляторной

области HLA-DQB1 на изменение экспрессии молекул HLA [7]. Также имеются сведения, что ключевые варианты, связанные с персистенцией HPV, находились в генном регионе TAP [8].

Таким образом, иммуногенетическая изменчивость – важная причина персистирования вируса, а выявление значимых генотипов HLA позволяет расширить возможности интерпретации иммуногенетических рисков. В нашем исследовании будут определены 24 полиморфизма (HLA-DQB1 -5; HLA-DQA2 -11; TAP2 -4; HLA-C -4), участвующие в персистировании HPV.

Цель работы: оценить распространенность изменений в последовательности некоторых генов, выявленных при полноэкзонном секвенировании, в зависимости от носительства вида ВПЧ у пациентов с дисплазией шейки матки.

При проведении исследования были соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований Республики Казахстан, национального и международных руководств по этике исследований с участием человека.

Объектом исследования являлись 131 пациентов женского пола, находящихся на диспансерном учете у врача с диагнозом дисплазия и имеющие различные виды ВПЧ.

Всем пациентам было проведено полноэкзонное секвенирование. Процедура состояла из нескольких этапов: 1) выделение геномной ДНК при помощи набора PureLink® Genomic DNA Kits согласно инструкции производителя; 2) проведение секвенирования согласно протокола. Поиск последовательностей проводили в генетических базах данных. Проведен биоинформационный анализ. Для анализа полученных генетических вариантов использовали базы данных (GnomAD, ExAc, VarSome, ClinVar, OMIM, Genoox, Ensembl,

и др.). Были отобраны гены-кандидаты, которые могут играть потенциальную роль в развитии рака шейки матки, с точки зрения вовлечения патогенетических механизмов ассоциированных с иммунным ответом, воспалением, интерлейкиновым каскадом, а также гены, которые в настоящее время имеют высокую степень повреждения, выявляемые среди образцов, полученных после анализа биопсийного материала опухолей различной локализации.

Статистические расчеты проводились с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Для выявления различий по частоте встречаемости изменений в последовательности исследуемых генов применялся Хи-квадрат. Значения р менее 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты наших исследований показали, что варианты изменчивости последовательности в гене PAX 8 наиболее часто встречаются у пациентов с ВПЧ 18. Варианты изменчивости в гене IL36RN чаще встречались у носителей ВПЧ 51. Доля вариантов изменчивости последовательности в гене FOXD4L1 и SLC6A3 чаще встречалась у носителей ВПЧ 18. Данные показаны в таблице 1.

Что же касается гена HLA-DQB1, то наиболее часто полиморфные варианты встречались среди носителей ВПЧ 16. При ВПЧ 18 варианты изменчивости последовательности в гене HLA-DQB1 практически не встречались. Данные показаны в таблице 1.

Как указано в таблице 1, частота встречаемости изменений в гене HLA-DQA2 была выше среди носителей ВПЧ 18. В частности, регистрировались такие полиморфные варианты как: rs62619945 (C/A), rs199931222 (G/A), rs200904145 (A/G).

Наиболее часто изменения в гене TAP 2 встречались у женщин с ВПЧ 51. Полиморфные варианты rs241447 (T/C), rs241449 (C/A), rs241448 (A/G) встречались почти в 9% случаев среди носителей ВПЧ 51, в то время как у

носителей ВПЧ 16 они встречались лишь в 5% случаев. При ВПЧ 18 варианты изменчивости последовательности в гене TAP 2 практически не встречались.

Что же касается гена HLA-C, то при ВПЧ16 встречались полиморфные варианты rs2308585(G/A, C,T), rs1050326(C/A,G,T), rs2308618 (G/A,C), rs241448 (A/G). Несмотря на то, что, при ВПЧ 18 встречались только rs1050326 (C/A,G,T) и rs241448(A/G), их частота была выше по сравнению с частотой аналогичных полиморфных вариантов у носителей ВПЧ 16. У носителей ВПЧ 51 встречались полиморфные варианты rs1050326(C/A,G,T), rs2308618(G/A,C), rs241448(A/G). Причем частота rs1050326 (C/A,G,T) была намного выше по сравнению с частотой этого полиморфного варианта у носителей ВПЧ 16 и 18.

Таблица 1. Частота встречаемости генов и полиморфных вариантов генов, выявленных при полноэкзонном секвенировании

Ген/ полиморфизм	ВПЧ16 (n=52)	ВПЧ18 (n=9)	ВПЧ 51 (n=12)
PAX8	6(11,3%)	2(20%)	0
IL36RN	3(5,66%)	0	1(8,3%)
FOXD4L1	2(3,77%)	1(10%)	0
SLC6A3	2(3,77%)	1(10%)	0
HLA-DQB1			
rs1063322	7(13,2%)	0	1(8,33%)
rs9273527	5(9,43%)	0	1(8,33%)
rs74188963	1(1,89%)	0	0
rs9273511	0	0	1(8,33%)
rs3213490	2(3,77%)	0	1(8,33%)

HLA-DQA2			
rs62619945	10(18,9%)	5(50%)	3 (25%)
rs2051600	3 (5,66%)	0	1(8,33%)
rs115121776	7 (13,2%)	3	3 (25%)
rs9276437	5 (9,43%)	0	3 (25%)
rs138296677	7 (13,2%)	0	1(8,33%)
rs199931222	14 (26,4%)	4(40%)	3(25,0%)
rs142901825	8 (15,1%)	0	1(8,33%)
rs1129956	16 (30,2%)	3	4 (33,3%)
rs34730447	1 (1,89%)	0	2 (16,7%)
rs200904145	6 (11,3%)	4(40%)	4 (33,3%)
rs201291459	1(1,89%)	0	2 (16,7%)
TAP2			
rs1582576635	1 (1,89%)	0	0
rs241447	1 (1,89%)	0	1 (8,33%)
rs241449	2 (3,77%)	0	1 (8,33%)
rs241448	3 (5,66%)	0	1 (8,33%)
HLA-C			
rs2308585	2 (3,77%)	0	1 (8,33%)
rs1050326	2 (3,77%)	1(10%)	2 (16,7%)
rs2308618	3 (5,66%)	0	0
rs1131104	4 (7,54%)	1(10%)	1 (8,33%)

Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в генах системы HLA у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 16

При сравнении частоты встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 при полноэкзонном секвенировании выявлено преобладание rs1063322, rs3213490 у носителей ВПЧ 16 по сравнению с пациентами-носителями остальных вариантов. Однако, эти различия не имели статистической значимости. Остальные изменения последовательности в гене, выявленные при полноэкзонном секвенировании (rs9273527, rs74188963, rs9273511), преобладали при других вариантах ВПЧ (Таблица 2).

Частота встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-DQA2 у пациентов с ВПЧ 16 значимо не отличалась от частоты встречаемости полиморфных вариантов у носителей остальных вариантов ВПЧ.

Несмотря на то, что наибольшая частота изменений последовательности в гене HLA-C, выявленных при полноэкзонном секвенировании, приходилась на долю ВПЧ 16, эти различия не были статистически значимыми. Данные показаны в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в генах системы HLA у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 16

Ген/ полиморфизм	Носители ВПЧ 16 (n=52)	Носители других вариантов ВПЧ (n=78)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	7 (13,2%)	4 (5,12%)	0,10
rs9273527	2 (9,43%)	3 (3,85%)	0,98
rs74188963	1 (1,89%)	1 (1,28%)	0,78
rs9273511	0	4 (5,13%)	0,09

rs3213490	2 (3,77%)	1 (1,28%)	0,35
HLA-DQA2			
rs62619945	10 (18,9%)	15 (19,2%)	0,96
rs2051600	3 (5,66%)	2 (2,56%)	0,36
rs115121776	7 (13,2%)	12 (15,4%)	0,73
rs9276437	5 (9,43%)	7 (8,97%)	0,93
rs138296677	7 (13,2%)	8 (10,3%)	0,60
rs199931222	14 (26,4%)	14 (17,9%)	0,25
rs142901825	8 (15,1%)	9 (11,5%)	0,55
rs1129956	16 (30,2%)	23 (29,5%)	0,93
rs34730447	1 (1,89%)	3 (3,84%)	0,52
rs200904145	6 (11,3%)	11 (14,1%)	0,64
rs201291459	1 (1,89%)	3 (3,85%)	0,52
HLA-C			
rs2308585	2 (3,77%)	1 (1,28%)	0,35
rs1050326	2 (3,77%)	6 (7,69%)	0,36
rs2308618	3 (5,66%)	2 (2,56%)	0,36
rs11311104	4 (7,54%)	4 (5,13%)	0,57

Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в генах системы HLA у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 18

При сравнении частоты встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-DQB1 при полноэкзонном секвенировании выявлено, что такие изменения в последовательности в гене как rs1063322, rs3213490, rs9273527, rs74188963, rs9273511, которые встречались у

других носителей, при ВПЧ 18 практически не встречались. Данные представлены в таблице 3.

Что же касается изменений в последовательности в гене HLA-DQA2, то, как показано в таблице 3, частота встречаемости полиморфного варианта rs62619945 приходилась больше всего на долю носителей ВПЧ 18 (55,6%) по сравнению с носителями остальных вариантов ВПЧ (20,5%). Эти различия были статистически значимыми ($p=0,01$). Аналогичное статистически значимое преобладание частоты встречаемости наблюдалось по полиморфному варианту rs200904145 у носителей ВПЧ 18 (44,4% $p=0,008$). Такие полиморфные варианты rs2051600, rs9276437, rs138296677, rs142901825, rs34730447, rs201291459 у носителей ВПЧ 18 практически не встречались.

При сравнении частоты встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-C при полноэкзомном секвенировании выявлено, что такие изменения в последовательности в гене как rs1050326, rs1131104, которые встречались у других носителей, при ВПЧ 18 встречались лишь в единичных случаях. А полиморфные варианты rs2308585, rs2308618 не встречались у носителей ВПЧ 18 в нашей выборке. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в гене у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 18

Ген/ полиморфизм	Носители ВПЧ 18 (n=9)	Носители других вариантов ВПЧ (n=122)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	0	11(9,02%)	0,32
rs9273527	0	5 (4,1%)	0,51

rs74188963	0	2 (1,6%)	0,78
rs9273511	0	4 (3,3%)	0,56
rs3213490	0	3 (2,5%)	0,61
HLA-DQA2			
rs62619945	5 (55,6%)	25 (20,5%)	0,01
rs2051600	0	5 (4,1%)	0,51
rs115121776	3 (33,3%)	16 (13,1%)	0,15
rs9276437	0	12 (9,8%)	0,30
rs138296677	0	15 (12,3%)	0,24
rs199931222	4 (44,4%)	24 (19,7%)	0,14
rs142901825	0	17 (13,9%)	0,20
rs1129956	3 (2,5%)	36 (29,5%)	0,99
rs34730447	0	4 (3,3%)	0,56
rs200904145	4 (44,4%)	13 (10,7%)	0,008
rs201291459	0	4	0,56
HLA-C			
rs2308585	0	3 (2,5%)	0,61
rs1050326	1 (11,1%)	7 (5,7%)	0,59
rs2308618	0	5 (4,1%)	0,51
rs1131104	1 (11,1%)	7 (5,7%)	0,59

Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в генах системы HLA у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 51

Что же касается изменений в последовательности в гене HLA-DQB1 у носителей ВПЧ 51, то при сравнении частоты встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-C при полноэкзонном секвенировании выявлено,

что такие изменения в последовательности в гене как rs1063322, rs9273527, rs9273511, rs3213490, которые встречались у других носителей, при ВПЧ 51 встречались лишь в единичных случаях. А полиморфный вариант rs74188963 практически не встречался у носителей ВПЧ51 в нашей выборке.

Сравнения частоты полиморфных вариантов в гене HLA-DQA2 выявили, что частота встречаемости полиморфного варианта rs9276437 приходилась больше всего на долю носителей ВПЧ 51 (25%) по сравнению с носителями остальных вариантов ВПЧ (6,6%). Эти различия были статистически значимыми ($p=0,03$). Аналогичные статистически значимое преобладание частоты встречаемости наблюдалось по полиморфным вариантам rs200904145, rs34730447, rs201291459 у носителей ВПЧ 51.

Частота встречаемости полиморфных вариантов гена HLA-C у пациентов с ВПЧ 51 значимо не отличалась от таковой у носителей остальных вариантов ВПЧ.

Таблица 4. Сравнение частоты встречаемости вариантов изменчивости последовательности в гене у пациентов с дисплазией в зависимости от носительства ВПЧ 51

Ген/ полиморфизм	Носители ВПЧ 51 (n=12)	Носители других вариантов ВПЧ (n=119)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	1 (8,3%)	10 (8,4%)	0,99
rs9273527	1 (8,3%)	4 (3,4%)	0,39
rs74188963	0	2 (1,7%)	0,65

rs9273511	1 (8,3%)	3 (2,5%)	0,27
rs3213490	1 (8,3%)	2 (1,7%)	0,14
HLA-DQA2			
rs62619945	5 (41,7%)	25 (20,5%)	0,11
rs2051600	4 (33,3%)	1 (0,8%)	0,39
rs115121776	3 (25%)	16 (13,4%)	0,28
rs9276437	3 (25%)	8 (6,6%)	0,03
rs138296677	1 (8,3%)	14 (11,7%)	0,72
rs199931222	3 (25%)	25 (21%)	0,75
rs142901825	1 (8,3%)	16 (13,4%)	0,62
rs1129956	4 (33,3%)	35 (29,4%)	0,78
rs34730447	2 (16,7%)	2 (1,7%)	0,004
rs200904145	4 (30,7%)	13 (10,9%)	0,03
rs201291459	2 (16,7%)	2 (1,7%)	0,004
HLA-C			
rs2308585	1 (8,3%)	2 (1,7%)	0,14
rs1050326	2 (16,7%)	6 (5,1%)	0,11
rs2308618	0	5 (4,2%)	0,47
rs1131104	1 (8,3%)	7 (5,9%)	0,74

Таким образом, наиболее часто изменения в последовательности генах при полноэкзонном секвенировании у пациентов с дисплазией встречались в гене HLA-DQA2. Изменения в гене HLA-DQA2 приходились чаще всего приходились пациентов с ВПЧ 18 и ВПЧ 51. Возможно, полиморфные варианты в гене HLA-DQA2 могут быть значимыми для иммунного ответа при заражении вышеуказанными видами ВПЧ. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Список литературы:

1. Bai, Y., Ni, M., Cooper, B., Wei, Y., & Fury, W. (2014). Inference of high resolution HLA types using genome-wide RNA or DNA sequencing reads. *BMC genomics*, 15, 1-16.
2. Adebamowo, S. N., Adeyemo, A., Adebayo, A., Achara, P., Alabi, B., Bakare, R. A., Adebamowo, C. A. (2024). Genome, HLA and polygenic risk score analyses for prevalent and persistent cervical human papillomavirus (HPV) infections. *European Journal of Human Genetics*, 32(6), 708-716.
3. Pojero, F., Candore, G., Caruso, C., Di Bona, D., Groneberg, D. A., Ligotti, M. E., Aiello, A. (2021). The role of immunogenetics in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2636.
4. Espinoza, H., Ha, K. T., Pham, T. T., & Espinoza, J. L. (2021). Genetic predisposition to persistent human papillomavirus-infection and virus-induced cancers. *Microorganisms*, 9(10), 2092.
5. Georgopoulos A. P., James L. M. Association between brain cancer immunogenetic profile and in silico immunogenicities of 11 viruses //Scientific reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 215-228.
6. Ye, J., Zheng, L., He, Y., & Qi, X. (2023). Human papillomavirus associated cervical lesion: pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm*, 4(5), 368.
7. Vinokurov, M. A., Mironov, K. O., Domonova, E. A., Romanyuk, T. N., Popova, A. A., Akimkin, V. G. (2023). The genetic variant rs55986091 HLA-DQB1 is associated with a protective effect against cervical cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1207935.
8. Adebamowo, S. N., Adeyemo, A., Adebayo, A., Achara, P., Alabi, B., Bakare, R. A., Adebamowo, C. A. (2024). Genome, HLA and polygenic risk score analyses for prevalent and persistent cervical human papillomavirus (HPV) infections. *European Journal of Human Genetics*, 32(6), 708-716.

2. ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Благодаря введению в Казахстане в рутинную практику врачей акушеров-гинекологов элементов ранней диагностики рака шейки матки (РШМ) увеличилась выявляемость данного заболевания, в том числе и на ранней стадии. Однако показатели смертности от РШМ остаются еще на высоком уровне, что связано с затягиванием лечебных мероприятий или неэффективными методами лечения данной патологии. В 2020 году от РШМ погибло более 340 тыс. женщин, согласно данным GLOBOCAN 2020, и по прогнозам, заболеваемость РШМ не имеет тенденции к снижению. В настоящее время у многих женщин рак выявляется на поздних стадиях, где вероятность полного выздоровления резко снижается. Но РШМ никогда не развивается в неизмененном эпителии и ему всегда предшествуют предопухолевые изменения, в частности плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени тяжести.

Инициирующая роль в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии принадлежит HPV, который, длительно персистируя в многослойном эпителии, создает предпосылки для неогенеза. Хроническая ВПЧ-инфекция после первичного заражения развивается не у всех инфицированных, что обусловлено индивидуальным генетическим фоном. В хронизации инфекции решающее значение имеет система местной защиты органов репродуктивного тракта. Роль ВПЧ в злокачественной опухолевой трансформации и возникновении рака аногенитальной области установлена с помощью молекулярно-биологических методов и эпидемиологических исследований. Согласно исследованиям распространенности папилломавирусной инфекции среди казахстанских женщин отмечается высокая выявляемость ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 52 типов. Известно также, что

среди пациенток с интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL) ВПЧ 16 типа был выявлен в 77,4% случаев; и 58,8% были инфицированы ВПЧ 18 типа. Среди пациенток с интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) у 41,2% был ассоциирован с ВПЧ 18 типа и у 22,6% – ВПЧ 16. Пик заболеваемости РШМ приходится на 40–44 года фертильного и работоспособного возраста. Таким образом, существует острая необходимость проведения лечебных мероприятий, направленных на предотвращение развития РШМ.

Основной тактикой лечения пациенток с патологией шейки матки согласно Клиническому протоколу, одобренного комиссией МЗ Республики Казахстан, являются хирургические методы, удаляющие часть шейки матки – ножевая, электро- и радиоволновая эксцизия. Как правило разрушению или удалению подвергаются только клинически видимые изменения на шейке матки. Сохранение ВПЧ в оставшейся части цервикального канала, в зоне некроза, мультифокальных очагах поражения со скрытой формой папилломавирусной инфекции приводит к возобновлению патологического процесса. Кроме того, хирургические методы лечения приводят к нарушению структурно-функциональной целостности шейки матки, что отражается на последующих беременностях и родах. Поэтому лечение ВПЧ-ассоциированных патологий шейки матки должно быть направлено на достижение одновременно противопухолевого и противовирусного эффекта лечения с сохранением анатомической и функциональной целостности органа. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая зарекомендовала уже себя как эффективный метод лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Основными мишениями при ФДТ являются атипичные клетки и клетки, пораженные ВПЧ. В основе механизма ФДТ лежит цитотокическое действие активных форм

кислорода (АФК), других высокоактивных биологических окислителей, которые образуются в ходе фотохимических реакций. Избирательность разрушения патологических клеток и длительного сдерживания их роста при ФДТ обеспечивается за счет сочетания таких основных факторов, как гибель атипичных клеток, воспалительная реакция и иммунный ответ организма.

Таким образом, фотодинамическая терапия – является радикальным способом лечения ВПЧ-ассоциируемых заболеваний, обеспечивающий избирательное воздействие, приводящее к разрушению патологических клеток и клеток, содержащих вирус.

2.1. Протокол проведения ФДТ шейки матки

ФДТ проводится на 5-12 день менструации. Первым этапом является внутривенное введение ФС хлоринового ряда в концентрации 1,2 мг/кг массы тела, в течение 30 мин. Накопление ФС в организме обуславливает повышенную чувствительность к световому воздействию – фототоксичности, поэтому с момента введения препарата на пациента надевают солнцезащитные очки и обеспечивают палату с изоляцией от прямого и рассеянного солнечного света. Период выведения ФС, согласно инструкции к препаратуре хлоринового ряда, составляет 48 ч., в течение которых соблюдается темновой режим. При необходимости пациент использует солнцезащитный крем с SPF 50.

Вторым этапом проводится – флуоресцентная диагностика (ФД) для контроля накопления ФС. Для этого используют светодиодный источник излучения для возбуждения флуоресценции в диапазоне 405 нм и желтый оптический фильтр, который устанавливается на видеокольпоскопе для отсекания ультрафиолетового излучения и фиксации красной флуоресценции

патологически измененных тканей. По флуоресценции ФС проводится суждение о размерах и распространенности патологического очага.

Третий этап – фотоактивация цервикального канала с помощью диффузора с длиной рабочей части 4 см и влагалищной части шейки матки с помощью микро или макролинзы, которые передают излучение от лазерного аппарата с длиной волны 662 нм до объекта воздействия. Перед проведением фотоактивации проводился расчет параметров: плотности мощности излучения; расчет времени облучения для диффузора и макролинзы согласно ранее описанным формулам. Доза лазерной энергии на цервикальный канал и шейку матки у пациенток с LSIL составляет 250 Дж/см²; у пациенток с HSIL - 350 Дж/см². Плотность мощности не превышала 400 мВт/см² во избежание перегрева тканей. После фотоактивации проводится флуоресцентная диагностика с целью регистрации выцветания PS в патологических тканях.

Изменения на шейке матке в результате фотодинамического воздействия представлены на рис. на примере клинического случая. Кольпоскопия пациентки 31 года. Из анамнеза: 1 роды, в течение 4 лет не посещала гинеколога. На профилактическом осмотре в феврале 2023 г. взята по скринингу жидкостная онкоцитология, ПЦР на HPV, где выявлена умеренная дисплазия шейки матки – HSIL и 31 высокоонкогенный тип HPV. а - состояние шейки матки до PDT; б - FD. Флуоресценция накапливающегося PS в патологических клетках, которая позволяет обнаружить реальные границы патологического участка; в - состояние шейки матки на момент завершения фотоактивации PS, цианоз шейки матки; г - состояние шейки матки на 5 сутки после PDT: развитие асептического воспаления на шейке матке с образованием фибрина; д - состояние шейки матки через 3 месяца после PDT.



a. Состояние шейки матки перед ФДТ



b. Флуоресценция в патологических клетках, где накапливается ФС, указывающая на патологическую область позволяет определить точные границы



c. Состояние шейки матки в конце фотоактивации ФС, цианоз шейки матки



d. Состояние шейки матки на 5-й день после ФДТ: развитие асептического воспаления с образованием фибрина в шейке матки.



е. Состояние шейки матки через 3 месяца после ФДТ

Сразу после ФДТ регистрируется сосудистая реакция тканей шейки матки в виде цианоза (рис. с). В течение 2 суток все пациентки должны соблюдать световой режим. Осложнения со стороны повышения чувствительности к свету в виде отека периорбитальной области возникают только вследствие нарушения соблюдения светового режима. Для профилактики кожных фототоксических реакций рекомендовано использование солнцезащитных кремов с первого дня после введения ФС, прием антиоксидантов (витамины группы С, Е, β-каротин). Сразу после лечения все пациентки отмечают тянущую боль внизу живота, проходящее чувство жжения. В некоторых случаях в результате интоксикации может наблюдаться проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). В раннем послеоперационном периоде может происходить повышение температуры до $37,8 \pm 0,5$ °С. Все эти явления носят временный характер и сопровождаются спонтанной ремиссией.

Оценка фотодинамического воздействия проводится через 5-7 дней после ФДТ, когда в результате фотохимических реакций запускается механизм гибели клеток, данный период сопровождается образованием фибрина на шейке матки и формированием некроза (рис. д). Примерно через 18-21 день после ФДТ происходит отторжение некротического

струпа и дальнейшая регенерация эпителия (рис. е). Оценка непосредственного результата лечения в объеме расширенной кольпоскопии, скарификационной биопсии, ПЦР на ВПЧ онкогенных типов проводится через 2, 6 и 12 мес после ФДТ, далее раз в год.

2.1.1. Лечение легкой дисплазии шейки матки (подробные клинические кейсы)

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА

Флюоресцентная визуализация шейки матки проводилась фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда, который содержит активное вещество – хлорин Е6 (в виде тринатриевой соли).

Расчет оптимальной дозы ФС не зависит от степени дисплазии шейки матки и вводится из расчета 1,2 мг\кг массы тела пациента. В препарате «Фотолон» содержится 100 мг сухого вещества, которое разводят 50,0 мл 0,9% стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В 50,0 мл готового раствора содержится 100 мг активного вещества. Необходимая доза 1,2 мг содержится в 0,6 мл. Следовательно, чтобы рассчитать на массу тела N необходимое количество «Фотолона» надо умножить массу пациента на 0,6 мл.

Например: масса пациента 70 кг. Массу пациента – 70 кг. Х 0,6 мл. Получается необходимое количество = 36 мл. Вводят 36 мл в систему с изотоническим раствором натрия хлорида до 200, 0 мл и капают внутривенно капельно в течении 30 мин. в темной комнате, после чего через 3–3,5 часа женщина укладывается на гинекологическое кресло и в затененной комнате проводят флюоресцентную кольпоскопию. В качестве источника возбуждения для флюоресцентной диагностики применялось излучение ультрафиолетового фонарика при длине волны генерации 395 нм и через желтый фильтр фиксируют на кольпоскоп ярко красные участки флюоресценции патологически измененных тканей.

Для документирования камера видеокольпоскопа была оснащена дополнительными функциями - встроенный в окуляр желтый фильтр для улучшения фиксации флюоресценции и нейтрализации фиолетового света ультрафиолетового фонарика. Это позволило лучше ориентироваться в негативных областях флюоресценции и обеспечивать отчетливое разграничение позитивных флюоресцентных изображений по сравнению с негативными областями за счет увеличения контраста между красным и синим светом. Относительная интенсивность красной флюоресценции оценивалась по трем категориям: отрицательная (0), слабая (1) и сильная (2).

После определения границ флюоресцирующих очагов проводилась фотодинамическая терапия. Облучение проводят на полупроводниковом лазерном аппарате «Лахта Милон» с длиной волны 662 нм.

Сначала облучают цервикальный канал с помощью диффузора с длиной рабочей части (3 см; 4 см; 5 см – в зависимости от длины шейки матки) на всем протяжении цервикального канала. Диаметр диффузора стандартен для всех и составляет 2 мм. Световое воздействие проводим в постоянном или импульсном режиме со скважностью 1,4 (0,7 мс через 0,3 мс). Т (время излучения в импульсном режиме) = 1,4 (скважность) x 104 (коэффициент потерь в диффузоре) x L (длина диффузора) x 0,1 (расстояние от оси диффузора до поверхности цервикального канала) x W/P (плотность энергии/мощность лазерного излучения). Сокращая константы получается T=14,6 x L (длина диффузора) x W/P (плотность энергии/мощность лазерного излучения).

Плотность энергии (W) в цервикальном канале выставляют от 250 до 400 Дж/см² - в зависимости от степени дисплазии (чем тяжелее дисплазия, тем выше плотность энергии). Мощность на аппарате выставляют от 0,6 до 1,2 Вт.

T (**время излучения в постоянном режиме**) = 104 (коэффициент потерь в диффузоре) x L (длина диффузора) x 0,1 (расстояние от оси диффузора до поверхности цервикального

канала) $\times W/P$ (плотность энергии/мощность лазерного излучения). В сокращенном виде: $T = 10,4 \times L$ (длина диффузора) $\times W/P$ (плотность энергии/мощность лазерного излучения).

Например: необходимо узнать время, которое потребуется для облучения цервикального канала у пациента с тяжелой дисплазией шейки матки в импульсном режиме. Длина цервикального канала составляет 4 см.

По формуле $T = 14,6 \times L$ (длина диффузора) $\times W/P$ (плотность энергии/мощность лазерного излучения), подставляя значения: $T = 14,6 \times 4$ см (длина рабочей части диффузора, которая зависит от длины цервикального канала) $\times 300$ Дж/см² (плотность энергии, которым облучают цервикальный канал деленное на 600 Вт (максимальная мощность на аппарате)) = 29 минут.

Если необходимо облучить в постоянном режиме цервикальный канал, то $29/1,4 = 20,8$ минут.

Излучение экзоцервикса (влагалищной части шейки матки) проводят макролинзой для наружного облучения. Для этого необходимо определить площадь светового пятна. Необходимо измерить участок шейки матки, где было зафиксировано красное свечение при флюоресцентной диагностике. Получается условно диаметр круга – световое пятно, которое необходимо облучить. Вычисляется площадь этого круга по формуле $S = \pi r^2$. Например: диаметр круга 2 см. Вычисляется площадь по формуле $S = \pi r^2$, подставляя значения получается $S = 3,14 \times 1^2 = 3,14$ (радиус равен половине диаметра круга).

Следующим этапом вычисляется мощность на аппарате, чтобы плотность мощности была меньше или равна 0,4 Вт на 1 см² ($P_p = < 0,4$ Вт/см² это максимальная мощность допустимая для облучения, если выше – начинается процесс карбонизации, недопустимое при ФДТ).

Плотность мощности = P (мощность энергии Вт, которую надо выставить на аппарате) / S (площадь светового пятна, вычисленная выше).

0,4 Вт= $x / 3,14 \text{ см}^2$; $x = 0,4 \text{ Вт} / \text{см}^2 \times 3,14 \text{ см}^2 = 1,25 \text{ Вт}$ выставляется на аппарате, для облучения светового пятна диаметром 2 см.

Теперь вычисляется время необходимое для облучения светового пятна диаметром 2 см и мощности энергии на аппарате 1,25 Вт для тяжелой дисплазии шейки матки (для легкой 250–300 Дж/см², для тяжелой 330–380 Дж/см²). Формула расчета времени $T=W$ (плотность энергии лазерного излучения / Р (плотность мощности) = Дж/см² / 0,4 Вт/см² = 750 секунд; 60=12,5 мин. необходимо для облучения светового пятна диаметром 2 см, при мощности энергии на аппарате 1,25 Вт при тяжелой дисплазии шейки матки, чтобы набрать 300 Дж/см². И таких световых пятен может быть несколько, от 1 до 4.

Пациентка М., 30 лет

Жалобы: не предъявляет

Анамнез заболевания: в начале 2023 года на проф. осмотре выявлена дисплазия шейки матки лёгкой степени-LSIL и 58 тип ВПЧ в титре 4,95 Ig. Гинекологом было рекомендовано пройти ФДТ.

Гинекологический анамнез: менструация с 13 лет, умеренные, регулярные, по 4–5 дней, дата последней менструации 30.08.2023 г.

Половая жизнь: в браке, контрацепция – барьерный метод, беременностей-2, операции по гинекологии – нет.

STATUS LOCALIS: молочные железы при пальпации безболезненные, уплотнений нет, отделяемого из сосков нет.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

STATUS GENITALIS: оволосение по женскому типу. На зеркалах: слизистая влагалища бледно-розового цвета. Шейка матки: цилиндрической формы, гипертрофирована, несколько деформирована послеродовыми рубцами, наружный зев-щелевидный.

При мануальном осмотре: матка в anteflexion versio, не увеличена, плотная, безболезненная. Придатки: без особенностей.

Показатели клеточного иммунитета до ФДТ от 09.09.2023г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциты (10^9 л)	5,61	4-9
Лимфоциты (10^9 л)	1,54	0,4-4,4
Т-лимфоциты CD3+CD19-(10^9 л)	1,11	0,95-1,8
Т-лимфоциты CD3+CD19- (%)	74,1	55-80
В-лимфоциты CD3-CD19+ (10^9 л)	0,25	0,15-4
В-лимфоциты CD3-CD19+ (%)	16,4	6-19
Т-хелперы CD3+CD4+ (10^9 л)	0,67	0,57-11
Т-хелперы CD3+CD4 (%)	44,5	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ (10^9 л)	0,42	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	27,8	19-35
ИРИ	1,6	1,5-2
Натуральные киллеры (10^9 л)	0,13	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	8,63	7-20

Показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений.

В развернутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 115 г/л.

Показатели гуморального иммунитета до ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	0,12	0-11
Интерлейкин 6	3,03	0-34
ИНФ	<0,10	0-6

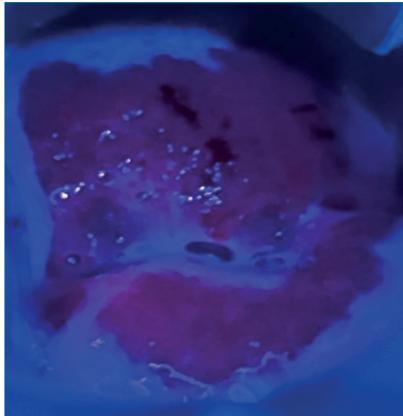
Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.



После обработки 3% раствором уксусной кислоты: зона трансформации I тип. Эктопия цилиндрического эпителия. Метапластиический эпителий, ближе к зоне трансформации приобретает нежный ацетобелый цвет, с нежной мозаикой .

Заключение: аномальная кольпоскопическая картина I.

На флюоресцентной кольпоскопии определяется ярко красное свечение. Так как шейка гипертрофирована, было решено облучать 3 световыми полями, диаметр светового поля - 2,5 см. и мощностью на аппарате 1,9 Вт. Фотомодификация крови проводилась вместе с супругом





На 5-й день после ФДТ.
Шейка матки отёчна,
определяются петехиальные
кровоизлияния,
плотные фибриновые
плёнки, которые
нежелательно трогать,
шейка матки контактно
кровоточит.

Показатели клеточного иммунитета на 5-й день после ФДТ от 14.09.2023 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциты (10^9 л)	12,63	4-9
Лимфоциты (10^9 л)		0,4-4,4
T-лимфоциты CD3+CD19- (10^9 л)	0,78	0,95-1,8
T-лимфоциты CD3+CD19- (%)	71,3	55-80
B-лимфоциты CD3-CD19+ (10^9 л)	0,25	0,15-4
B-лимфоциты CD3-CD19+ (%)	12	6-19
T-хелпер CD3+CD4+ (10^9 л)	0,48	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	43,6	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ (10^9 л)	0,28	0,45-0,85
T-цитотокс CD3+CD8+ (%)	25,6	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Натуральные киллеры (10^9 л)	0,17	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	15,6	7-20

Показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений.

В развернутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 118 г/л.

Показатели гуморального иммунитета на 5-й день после ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	1,57	0-11
Интерлейкин 6	28,54	0-34
ФНО	2,62	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.

На 3 месяц после ФДТ
шейка матки полностью покрыта зрелым плоским эпителием. В цервикальном канале-физиологические бели.
Небольшая наботовая киста на 12 часах условного циферблата.



На контрольном онкоцитологическом исследовании от 09.12.2023 – NILM, ПЦР на ВПЧ - не выявил высокоонкогенные типы ВПЧ.

Показатели клеточного иммунитета на 3-й месяц после ФДТ от 09.12.2023 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	7,39	4-9
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	2,45	0,4-4,4
Т-лимфоциты CD3+CD19- ($10^9/\text{л}$)	1,64	0,95-1,8
Т-лимфоциты CD3+CD19- (%)	68,6	55-80
В-лимфоциты CD3-CD19+ ($10^9/\text{л}$)	0,32	0,15-4
В-лимфоциты CD3-CD19+ (%)	13,3	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,88	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	36,9	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,7	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	29,4	19-35
ИРИ	1,2	1,5-2
Натуральные киллеры ($10^9/\text{л}$)	0,38	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	16	7-20

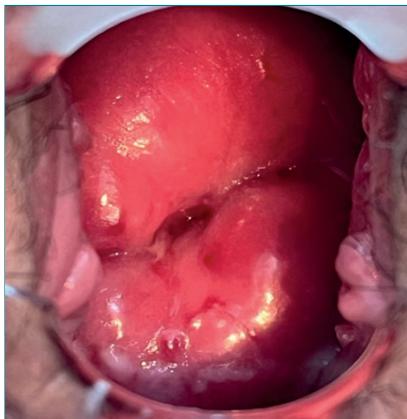
Показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений.

В развернутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 137 г/л.

Показатели гуморального иммунитета на 3 месяц после ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	0,24	0-11
Интерлейкин 6	0,68	0-34
ФНО	1,92	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.



Через год после ФДТ Шейка матки полностью покрыта зрелым плоским эпителием.
Наружный зев щелевидный.
Зона трансформации III тип- стык между плоским и цилиндрическим эпителием находится в цервикальном канале.

На итоговом, годичном цитологическом исследовании мазка- NILM высокоонкогенные типы ВПЧ не обнаружены. Женщина полностью оздоровлена. В рекомендациях- через год цитологический осмотр, далее один раз в 3 года.

Показатели клеточного иммунитета через год после ФДТ от 11.09.2024 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциттер (10E9\л)	6,36	4-9
Лимфоциттер (10E9\л)	1,78	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	1,36	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	75,4	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,24	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	13,2	6-19

Т-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,82	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	45,5	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ (10E9\л)	0,47	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	26,4	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Натуральные киллеры (10E9\л)	1,74	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	9,68	7-20

Показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений.

В развернутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 119 г/л.

Показатели гуморального иммунитета через год после ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	0,26	0-11
Интерлейкин 6	1,21	0-34
ФНО	1,69	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.

Результат онкоцитологии от 11.09.2024: в материале на фоне эритроцитов обнаружены клетки поверхностного, промежуточного слоев многослойного эпителия, единичные метаплазированные клетки без признаков атипии.

ПЦР на ВПЧ от 11.09.2024 г.- высокоонкогенные типы ВПЧ не обнаружены.

2.1.2. Лечение тяжелой дисплазии шейки матки (подробные клинические кейсы)

Пациент Б.30 лет

Жалобы: на обильные слизистые выделения из половых путей.

Анамнез заболевания: в 2022 году выявлена дисплазия шейки матки тяжёлой степени- HSIL, 16 и 18 типы ВПЧ. Женщине в поликлинике рекомендовано хирургическое лечение путём конизации шейки матки в условиях онкологии. Женщина выбрала метод лечения - ФДТ.

Гинекологический анамнез: менструация с 12 лет, умеренные, регулярные, по 4–5 дней, дата последней менструации 12.08.2023 г.

Половая жизнь: в браке, контрацепция – барьерный метод, беременностей-2, родов-2, операции по гинекологии – нет.

STATUS LOCALIS: молочные железы при пальпации безболезненные, уплотнений нет, отделяемого из сосков нет.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

STATUS GENITALIS: оволосение по женскому типу. На зеркалах: слизистая влагалища бледно-розового цвета. Шейка матки: цилиндрической формы, наружный зев-щелевидный

При мануальном осмотре: матка в anteflexion versio, не увеличена, плотная, безболезненная. Придатки: без особенностей.

Нативная кольпоскопия

При кольпоскопии определяется 1 тип зоны трансформации- весь стык между зрелым плоским и метапластическим эпителием расположен на экзоцервиксе. Сосуды контактно кровоточат.





После обработки 3% раствором уксусной кислоты часть метапластического эпителия приобретает плотный стойкий ацетобелый цвет на 13 и 18 часах условного циферблата с грубой мозаикой и пунктуацией, симптом «гребня». На 15 часах открытые протоки желез с ободком ороговения

Заключение: аномальная кольпоскопическая картина II.

Показатели клеточного иммунитета до ФДТ от 15.08.2023 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциттер ($10^9/\text{л}$)	5,29	4-9
Лимфоциттер ($10^9/\text{л}$)	1,64	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19- ($10^9/\text{л}$)	1,18	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19- (%)	73,73	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+ ($10^9/\text{л}$)	0,14	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	8,9	6-19
T-хелпер CD3+CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,74	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	45,97	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,41	0,45-0,85

Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	25,85	19-35
ИРИ	1,8	1,5-2
Натуральные киллеры ($10^9/\text{л}$)	0,24	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	15,02	7-20

Показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений.

В развёрнутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 136 г/л.

Показатели гуморального иммунитета до ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	<0,10	0-11
Интерлейкин 6	1,83	0-34
ФНО	<0,10	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.

Операция: Фотодинамическая терапия, 15.08.2023 г

Флюоресцентная визуализация шейки матки проводилась фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда, который содержит: активное вещество –хлорин Е6.

После определения границ флюоресцирующих очагов проводилась фотодинамическая терапия.

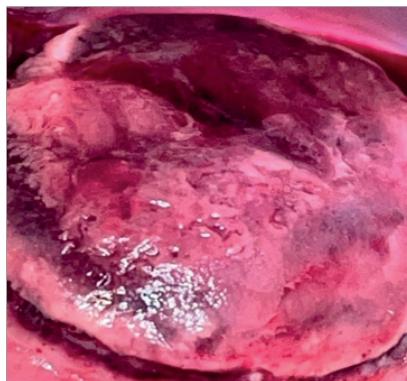
1 этап – облучение цервикального канала с помощью диффузора с длиной рабочей части 4 см. на протяжении цервикального канала. Диаметр диффузора стандартен для всех и составляет 2 мм. Световое воздействие проводилось в постоянном режиме с мощностью 600 мВт, в течении 22 мин.

2 этап- наружная порция шейки матки облучалось специальной макролинзой с плотностью мощности 1,55 Вт, в течение 12 минут, количество полей -2



Площадь красной флюоресценции совпадает с ранее выявленными участками патологического эпителия после обработки 3% уксусной кислотой

На 5-й день после ФДТ образовался плотный струп, состоящий из некротической ткани, пропитанной фибриновым экссудатом. Чётко определяется зона светового воздействия на экзоцервиксе. Шейка легко ранима.



Показатели клеточного иммунитета через 5 дней после ФДТ от 21.08.2023 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциттер (10^9л)	11,57	4-9
Лимфоциттер (10^9л)	1,39	0,4-4,4

Т-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	0,97	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	69,44	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,09	0,15-4
В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	6,65	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,58	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	41,93	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+(10E9\л)	0,35	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	24,71	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Натуральные киллеры (10E9\л)	0,32	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	22,79	7-20

Показатели клеточного иммунитета незначительно снижены от референсных значений.

В развёрнутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 121 г/л.

Показатели гуморального иммунитета на 5-й день после ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	1,22	0-11
Интерлейкин 6	10,61	0-34
ФНО	<0,10	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.



Через 3 месяца после ФДТ шейка матки покрыта зрелым эпителием, стык между плоским и цилиндрическим эпителием расположен в основном в цервикальном канале - зона трансформации III тип. На 12 часах условного циферблата определяется эндометриодная маленькая киста

Показатели клеточного иммунитета через 3 месяца после ФДТ от 18.11.2023 г.

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциттер ($10^9/\mu\text{l}$)	5,38	4-9
Лимфоциттер ($10^9/\mu\text{l}$)	1,98	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19- ($10^9/\mu\text{l}$)	1,32	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19- (%)	65,8	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+ ($10^9/\mu\text{l}$)	0,13	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	6,67	6-19
T-хелпер CD3+CD4+ ($10^9/\mu\text{l}$)	0,73	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	36,5	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ ($10^9/\mu\text{l}$)	0,53	0,45-0,85
T-цитотокс CD3+CD8+ (%)	26,6	19-35
ИРИ	1,4	1,5-2
Натуральные киллеры ($10^9/\mu\text{l}$)	0,54	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	27,1	7-20

Показатели клеточного иммунитета незначительно снижены от референсных значений.

В развернутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 133 г/л.

Онкоцитологическое исследование – NILM, ПЦР на ВПЧ - нет высокоонкогенных типов

**Показатели гуморального иммунитета на 3 месяц
после ФДТ**

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	0,85	0-11
Интерлейкин 6	0,92	0-34
ФНО	0,16	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.



Через год после ФДТ
Полная эпителилизация
шейки матки. 2 тип зоны
трансформации.

**Показатели клеточного иммунитета через год после
ФДТ от 18.09.2024 г.**

Показатель	Результат	Референс
Лейкоциттер ($10^9/\text{л}$)	6,91	4-9
Лимфоциттер ($10^9/\text{л}$)	1,96	0,4-4,4
Т-лимфоциттер CD3+CD19- ($10^9/\text{л}$)	1,39	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19- (%)	69,3	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+ ($10^9/\text{л}$)	0,18	0,15-4
В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	9,12	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,90	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	44,6	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,44	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	21,9	19-35
ИРИ	2	1,5-2
Натуральные киллеры ($10^9/\text{л}$)	0,41	0,18-0,42
Натуральные киллеры %	20,4	7-20

Показатели клеточного иммунитета незначительно снижены от референсных значений.

В развёрнутом анализе крови показатель уровня гемоглобина - 129 г/л.

Показатели гуморального иммунитета через год после ФДТ

Показатель	Результат	Референс
Интерлейкин 1	0,08	0-11
Интерлейкин 6	2,61	0-34
ФНО	2,31	0-6

Показатели гуморального иммунитета в пределах референсных значений.

На итоговом онкоцитологическом исследовании мазка из церв.канала и экзоцервикса: As-Cus- реактивные изменения.

ПЦР на ВПЧ- выявлен новый 31 тип титр 4,3 Ig (ранее до ФДТ были 16 и 18 тип). ФДТ излечивает женщин, но никак не может служить гарантией от нового заражения другими или теми же высоко онкогенными типами ВПЧ.

Женщине рекомендовано через 3 месяца вновь пройти онкоцитологический контроль и ПЦР на ВПЧ. При адекватном иммунитете, в 90% случаев наступает самоизлечение.

2.2. Лечение заболеваний вульвы

На протяжении многих лет для обозначения заболеваний вульвы использовались разные термины, в связи с этим, в 1993 году Международное общество по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) совместно с Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) разработали и внедрили новую классификацию заболеваний вульвы, основанную на патоморфологических изменениях тканей наружных женских половых органов. Эта классификация, принятая и широко используемая по всему миру, включает три основные группы:

1. Предопухолевые заболевания (склероатрофический лишай, плоскоклеточная гиперплазия, другие дерматозы);

2. Интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN), которая делится на VIN 1 (легкая дисплазия), VIN 2 (средняя дисплазия), VIN 3 (тяжелая дисплазия и рак *in situ*) и неплоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию (болезнь Педжета, меланома *in situ*);

3. Инвазивный рак.

Одним из наиболее распространенным предраковым состоянием женских половых органов является лейкоплакия вульвы. Значимость лейкоплакии вульвы для женского здоровья трудно переоценить, так как может значительно снизить качество жизни женщины, вызывая дискомфорт, зуд и болезненные ощущения. Кроме того, психологический аспект, связанный с изменениями во внешнем виде половых органов, может оказывать влияние на самооценку и сексуальную жизнь.

В последние годы наряду с ростом заболеваемости отмечается значительное «омоложение» патологии вульвы.

Лейкоплакия вульвы считается описательным диагнозом, а не гистологическим, означающим «белое пятно» (что вызвано избытком кератина, иногда глубокой пигментацией и относительной аваскуляризацией) на ограниченных участках или распространяющиеся на всю вульву, и включает в себя несколько заболеваний. Чаще всего это склерозирующий лишай вульвы и плоскоклеточная гиперплазия вульвы. Эти два заболевания имеют схожую этиологию, клиническую картину и лечение, но разные гистопатологические изменения. Оба они приводят к значительному снижению качества жизни, риску злокачественных новообразований, а также к рецидивам после лечения. Данные заболевания считаются хроническим, и их возникновение определяется многими факторами, такими как состояние иммунитета, уровня половых гормонов, травмы, окружающая среда, ферменты, свободные радикалы и апоптоз. Также предполагается, что они являются генетическими иммунными заболеваниями.

По степени выраженности гиперкератоза выделяют три формы лейкоплакии вульвы: плоскую (простую), гипертрофическую и бородавчатую:

• **Плоская лейкоплакия** может наблюдаться на ограниченных участках, а при генерализованном процессе – на обширной поверхности вульвы;

• **Гипертрофическая лейкоплакия** вульвы очаги поражения представлены сухими выпуклыми бляшками серовато-белого цвета, которые невозможно удалить со слизистой вульвы. Лейкоплакические бляшки иногда могут сливаться между собой;

• **Бородавчатая лейкоплакия** вульвы обусловлена значительным разрастанием и ороговением ограниченных очагов поражения, напоминающих бородавки. Нередко осложняется образованием трещин, эрозий и развитием воспаления.

Еще одним заболеванием вульвы, в основе которого лежат патомарфические изменения тканей наружных женских половых органов является- интраэпителиальная неоплазия вульвы (далее – VIN). Это хроническое заболевание кожи вульвы, предраковое поражение, характеризующееся диспластическими изменениями плоского эпителия. Существует два предраковых поражения вульвы, которые могут привести к плоскоклеточному раку вульвы, а именно плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (далее – HSIL) и дифференцированная VIN (далее – dVIN). HSIL вызывается персистирующей инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска.

Лечение лейкоплакии вульвы и интраэпителиальной неоплазии вульвы представляет собой значительную сложность из-за разнообразия факторов, включающих вульвовагинальный дисбиоз на фоне иммунных нарушений и отсутствие единого патогенетического подхода к терапии. Нарушения микрофлоры и иммунные дисфункции поддерживают патологические процессы кератинизации, создавая риск рецидива и затрудняя восстановление эпителия. Несмотря на множество различных подходов, проблема терапии лейкоплакии вульвы на сегодняшний день остается нерешенной. Существующие способы лечения нельзя признать эффективными, так как лишь

временно снижают проявление симптоматики и не предупреждает возможного развития рака вульвы. Как следствие, рецидив гиперпластической дистрофии наблюдается в 45-67% случаев.

Более эффективна лазерная терапия низкоинтенсивным излучением, однако, и этот способ характеризуется значительным количеством рецидивов, а также длительным лечением, включающим большое количество процедур. Хирургические методы лечения, включающие криодеструкцию, лазерную коагуляцию, вульвэктомию, отличаются высокой травматичностью, частыми осложнениями и рецидивами.

Вместе с тем, одним из потенциальных решений, которое может соответствовать этим критериям, является фотодинамическая терапия (далее – ФДТ). ФДТ является рекомендованным методом лечения предопухолевых заболеваний вульвы. Механизм ФДТ основан на использовании фотосенсибилизаторов в сочетании с видимым светом определенной длины волн для получения кислорода и свободных радикалов, что приводит к апоптозу и некрозу клеток в области поражения, для облегчения повреждения кожи, не затрагивая окружающие нормальные ткани и клетки. Исследования показывают, что ФДТ может облегчить клинические симптомы и признаки, такие как зуд и потеря эластичности кожи, путем улучшения микроциркуляции в очагах поражения кожи, регулирования местной клеточной иммунной функции, стимуляции активности фибробластов и синтеза коллагена I и III типов. Основной целью терапии является устранение зуда в гениталиях, который является серьезной проблемой для пациента. Лечение зуда вульвы можно разделить на четыре этапа: выявление основного заболевания; восстановление барьерной функции кожи; уменьшение любых воспалительных осложнений; и устранение цикла психологическими методами.

Протокол проведения ФДТ вульвы.

1 этап – внутривенное введение фотосенсибилизатора (ФС) хлоринового ряда. В качестве ФС использован «Фотолон», так как препарат сертифицирован и разрешен в РК, в концентрации 1,2 мг/кг массы тела. Разведенный в растворе натрия хлорида 0,9%- 200,0 фотолон введен внутривенно медленно в течение 30 минут. С момента введения препарата на пациента надеты солнцезащитные очки, так как накопление ФС в организме обуславливает повышенную чувствительность к световому воздействию.

2 этап – проведена флуоресцентная диагностика (ФД) для контроля накопления ФС. Для этого использован светодиодный источник излучения для возбуждения флуоресценции в диапазоне 405 нм и желтый оптический фильтр, для отсекания ультрафиолетового излучения и фиксации красной флуоресценции патологически измененных тканей.

3 этап – фотоактивация пораженной области вульвы. Перед проведением фотоактивации проводился расчет параметров: плотности мощности излучения, расчет времени облучения. Область лейкоплакии подвергалась лазерной обработке аппаратом Латус Фара, которое передает излучение при высоте 10 см от аппарата до объекта воздействия, продолжительность 30 - 40 минут.

После фотоактивации проводится флуоресцентная диагностика с целью регистрации выцветания ФС в патологических тканях.

Изменения на вульве в результате фотодинамического воздействия представлены в рисунке на примере клинического случая.

Пациентка Б 55 лет. Из анамнеза: зуд НПО в течение 10 лет, сиально усилились последние 2 года. Обращалась к гинекологу по месту жительства, получала лечение консервативное (крем клотримозол, метилурациловые,

овестин). Первые 2-3 месяца лечения отмечает улучшения от лечения, в связи с чем пациентка не пользовалась кремами. Спустя 2 недели рецидив, зуд еще сильнее беспокоит, ночные выставания за счет зуда. Учитывая отсутствия эффекта от консервативного лечения решила получить ФДТ. Менопауза 3 года, 2 родов, - аборт. Жидкостная онкоцитология по скринингу – норма, биопсия из вульвы – лейкоплакия вульвы.

В рисунке состояние вульвы до проведения ФДТ; состояние вульвы на 7 сутки после ФДТ: развитие асептического воспаления на вульве с образованием некроза ткани; е - состояние вульвы через 1,2,3 месяцев после PDT.





Через неделю после ФДТ



Через 1 месяц после ФДТ



Через 2 месяца после ФДТ



Через 3 месяца после ФДТ

Сразу после ФДТ регистрируется отек тканей вульвы.

В течение 2 суток все пациенты соблюдают световой режим, во избежания осложнения.

Во время процедуры все пациенты отмечают зуд, которое переходит в колющие боли, а затем жжение на месте проведения ФДТ. На вторые сутки легкие тянущие боли внизу живота, так же может наблюдаться повышение температуры тела до $37,8\pm0,5$ °C. Все эти явления носят временный характер которые проходят спонтанно в течение 3-4 дней.

Оценка фотодинамической терапии проводится через 5-7 дней, когда в результате фотохимических реакций запускается механизм гибели клеток и сопровождается формированием некроза. Примерно через 30-40 дней после ФДТ происходит отторжение некротического струпа и дальнейшая регенерация эпителия. Оценка непосредственного результата лечения проводится через 1-2-3 месяцев

Список литературы:

1. Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы // Наука и здравоохранение, №4 (Т.25), 2023. с. 231-240
2. Шаназаров Н.А., Бариева Г.Ж., Мусин Н.М., Албаев Р.К., Калиев А.А., Изтлеуов Е.М., Смаилова С.Б. Фотодинамическая терапия рака шейки матки: обзор литературы // Онкология и Радиология Казахстана, №4 (70) 2023. С. 56 – 63. DOI:10.52532/2521-6414-2023-4-70-64-67
3. Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Алдаберген Г.С., Смаилова С.Б., Сальмаганбетова Ж.Ж. Клинический случай успешного применения фотодинамической терапии при распространенном раке вульвы // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 21–24. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-21-24.
4. Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Сальмагамбетова С.Ж., Алдаберген Г.С. Возможности флюоресцентной диагностики в выявлении мультцентричных очагов дисплазии шейки матки // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14
5. Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Кисикова С.Д., Ризванов А.А., Смаилова С., Петухов К.А., Салмаганбетова Ж.Ж. Фотодинамическая терапия в лечении ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки: механизмы, проблемы и перспективы на будущее. Biomedical Photonics. 2024;13(1):47-55. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-13-1-47-55>
6. Shanazarov N, Grishacheva T, Aitkaliyev A, Salmaganbetova Z, Smailova S, Imankulova B, Afanasiev M, Dushkin A.

- Assessment of systemic reaction to inflammation induced by photodynamic therapy in cervical intraepithelial neoplasia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024 Dec;50:104416. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104416.
7. Shanazarov NA, Zare A, Mussin NM, Albayev RK, Kaliyev AA, Iztleuov YM, et al. Photodynamic therapy of cervical cancer: a scoping review on the efficacy of various molecules. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2024;15:20406223241233206.

3. ПРОГРАММА ОБУЧЕНИЯ (АВТОРСКОЕ ПРАВО НА ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ПРОГРАММУ ПО ФДТ)

РГП «Больница Медицинского центра Управления
Делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ

УДК _____

Наименование образовательной программы: «Основы
фотодинамической терапии и флуоресцентной
диагностики»

По специальности: «Онкология», «Акушерство и гинекология взрослая, детская», «Дерматовенерология взрослая, детская», «Оториноларингология взрослая, детская», «Общая хирургия», «Пластическая хирургия взрослая, детская», «Урология взрослая, детская», «Стоматология»

Общее количество часов: 60 часов

Лекции: 12 часов

Семинарские занятия: __ часов

Практические занятия: 48 часов

Самостоятельная работа слушателей: __ часов

Автор: Шаназаров Н.А., д.м.н., профессор

Со-авторы: Ержанова Ф.Н., магистр здравоохранения

....

Нур-Султан 2022 г.



СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Цель и задачи программы	6
Глава 2. Структура и содержание Программы	8
Глава 3. Учебно-тематический план лекций и практических занятий	7
Список использованной литературы	16

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Образовательная программа составлена на основе:

- Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»
- Закона Республики Казахстан «Об образовании»
- приказа Министра здравоохранения РК от 21 декабря 2020 года № ҚР ДМС-303/2020 «Об утверждении Правил дополнительного образования специалистов в области здравоохранения, квалификационных требований к организациям, реализующим образовательные программы дополнительного и неформального образования в области здравоохранения, а также правил признания результатов обучения, полученных специалистами в области здравоохранения через дополнительное и неформальное образование»
- Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-283/2020 «Об утверждении правил подтверждения результатов непрерывного профессионального развития работников здравоохранения»
- Клинического протокола МЗ РК «Выявление рака на ранних стадиях повышает вероятность хорошего ответа на лечение, увеличивает шансы пациента на выживание, уменьшает тяжесть заболевания и позволяет использовать менее дорогостоящие методы лечения. Раннее выявление рака и скорейшее начало лечения позволяют значительным образом улучшить жизнь онкологических больных», 2016
- Приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 апреля 2015 года № 297 «Об утверждении стандарта государственной услуги «Выдача документов о прохождении подготовки, повышении квалификации и переподготовке кадров отрасли здравоохранения»

- Приказа Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 декабря 2015 года № 1045 «Об утверждении общих требований к профессиональной подготовке, переподготовке и повышению квалификации кадров в организации»

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ:

БМЦ	Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	Вирус папилломы человека
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
МКБ	Международная классификация болезней
ФДТ	Фотодинамическая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Злокачественные новообразования остаются одной из острейших медико-социальных проблем. Онкологическая заболеваемость неуклонно растет.

Злокачественные новообразования имеют одну из характерных особенностей быстрого размножения аномальных клеток, разрастающихся за пределы своих обычных границ и способных проникать в окружающие ткани, а также мигрировать в другие органы, то есть метастазировать. Распространенные метастазы – основная причина смерти от рака.

По данным ВОЗ, рак - одна из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла жизни почти 10 млн человек [1]. В 2020 г. наиболее распространенными видами рака (сточки зрения числа новых случаев) были рак молочной железы (2,26 млн случаев), рак легких (2,21 млн случаев), рак толстой и прямой кишки (1,93 млн случаев), рак предстательной железы (1,41 млн случаев), рак кожи (немеланомный) (1,20 млн случаев), рак желудка (1,09 млн случаев), а наиболее распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний в 2020 г. были рак легких (1,8 млн случаев смерти), рак толстой и прямой кишки (916 000 случаев смерти), рак печени (830 000 случаев смерти), рак желудка (769 000 случаев смерти) и рак молочной железы (685 000 случаев смерти).

Ежегодно рак развивается у примерно 400 000 детей. Распространенность различных видов рака варьируется в зависимости от страны. Рак шейки матки является наиболее распространенным в 23 странах.

Раннее выявление и лечение онкологических заболеваний снижают связанную с ними смертность. Раннее выявление рака предполагает проведение двух комплексов мероприятий – ранней диагностики и скрининга.

Выявление рака на ранних стадиях повышает вероятность хорошего ответа на лечение, увеличивает шансы пациента на выживание, уменьшает тяжесть заболевания и позволяет использовать менее дорогостоящие методы лечения. Раннее выявление рака и скорейшее начало лечения позволяют значительным образом улучшить жизнь онкологических больных.

Правильная постановка диагноза крайне важна для назначения надлежащего и эффективного лечения, поскольку каждый вид рака требует специальной терапии. Обычно лечение включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и/или системную терапию (химиотерапию, гормональную терапию, таргетную биотерапию). При правильном выборе тактики лечения во внимание принимается вид рака, а также индивидуальные особенности пациента. Для достижения прогнозируемого терапевтического результата важно в установленные сроки полностью выполнить протокол лечения.

Важным первым шагом является определение цели терапии. Как правило, основной целью терапии является излечение рака или значительное продление жизни пациента. Еще одна важная цель состоит в повышении качества жизни больного. Для этого пациенту может быть предоставлена помощь, направленная на поддержание его физического, психологического, социального и духовного благополучия, а также паллиативная помощь на терминальных стадиях заболевания.

Для некоторых наиболее распространенных видов онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, рак шейки матки, рак ротовой полости и колоректальный рак, характерна высокая вероятность излечения при условии раннего выявления и проведения терапии на основе передовой практики.

Некоторые виды рака, такие как testikuлярная семинома и различные типы лейкемии и лимфомы у детей,

также имеют высокие показатели излечения при условии проведения надлежащей терапии даже в случаях, когда раковые клетки присутствуют в других органах или тканях организма.

При этом, однако, между странами различного уровня дохода существуют существенные диспропорции в доступности лечения; по имеющимся данным, комплексная терапия доступна в более чем 90% стран с высоким уровнем дохода, но менее чем в 15% стран с низким уровнем дохода [3].

В течение последнего десятилетия достигнуты определенные успехи в применении фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологической клинике. Перспективным направлением для развития этого направления лечения стало использование фотосенсибилизаторов с заданными характеристиками [6].

Имеются множество исследований по оценке противоопухолевого эффекта после проведенной ФДТ у больных с новообразованиями. ФДТ — один из нехирургических способов лечения рака и предраковых состояний. Во всем мире ФДТ активно используется с конца 70-х годов прошлого века, в России — уже в течение 10 лет.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – часть фотохимиотерапии, при которой помимо света и препарата необходим кислород. Механизмы цитотоксичного действия ФДТ были впервые детально показаны в работах T.J.Dougherty и соавт. [4, 5] и представить их можно следующим образом. Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембрanaх опухолевых клеток и митохондриях. Причем, максимальная концентрация препарата в тканях достигается через 24-72 часа. При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным излучением происходит переход нетоксичного триплетного кислорода (IIIO_2) в синглетный (IO_2) кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых

клеток. Синглетный кислород, несмотря на короткое время действия, успевает полностью разрушить опухолевые клетки. При этом цитотоксический эффект зависит от концентрации фотосенсибилизатора, глубины проникновения света в ткани опухоли.

В основе фотодинамической терапии лежит использование специальных веществ — фотосенсибилизаторов, избирательно накапливающихся в патологических клетках и повышающих их чувствительность к свету. Под действием световых волн определенной длины эти вещества вызывают фотохимическую реакцию и в результате приводят к образованию активных форм кислорода, уничтожающих злокачественные клетки. Затем погибшие клетки поглощаются «санитарами» организма — фагоцитами.

Кроме того, в процессе фотодинамической терапии повреждаются кровеносные сосуды, идущие к опухоли, что нарушает доставку питательных веществ и кислорода, и также способствует ее гибели. Под действием ФДТ активируются иммунные механизмы, они тоже помогают бороться с патологическим образованием.

ФДТ показана при разных формах рака и предраковых состояниях, а также при заболеваниях кожи, глаз, ревматоидном артрите. Она хорошо переносится пациентами в любом возрасте и может использоваться как самостоятельный способ лечения. ФДТ применяют при сопутствующих тяжелых заболеваниях, при неэффективности традиционных способов или необходимости паллиативного лечения.

К преимуществам фотодинамического лечения относится то, что после него не остается шрамов и рубцов. Кроме того, фотодинамическую терапию можно применять при труднодоступной локализации рака, когда операцию провести затруднительно — например, на губе, языке, ушной раковине и др.

Однако, с помощью ФДТ можно лечить патологии только в определенных органах. Лучи лазера могут проникать только на определенную глубину — до 1 см. Метод не подходит при крупных новообразованиях.

Приобретение навыков использования ФДТ в лечении и профилактики предраковых поражений имеет немаловажное значение. ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно для качественной жизни и функционирования организма [24].

Глава 1. Цель и задачи образовательной Программы

Целью программы: совершенствование имеющихся профессиональных знаний и компетенций, необходимых для профессиональной деятельности в рамках имеющейся квалификации врачей по специальностям «Онкология», «Акушерство и гинекология взрослая, детская», «Дерматовенерология взрослая, детская», «Оториноларингология взрослая, детская», «Общая хирургия», «Пластическая хирургия взрослая, детская», «Урология взрослая, детская», «Стоматология».

Задачи программы:

- Углубление теоретических знаний по специальности.
- Детальное изучение основ фотодинамической терапии и фотодиагностики.
- Проведение разбора клинических случаев лечения пациентов с злокачественными и доброкачественными новообразованиями.
- Формирование навыков персонифицированного подхода к выбору схем, режимов ФДТ и стратегии лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

По окончанию обучения слушатель должен знать:

- показания к использованию современных методов лабораторной и инструментальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований;
- стандарты оказания медицинской помощи больным со злокачественными и доброкачественными новообразованиями;
- клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными и доброкачественными новообразованиями;
- классификацию опухолевых заболеваний (МКБ-10, гистологическую классификацию опухолей);
- особенности клинической и инструментальной картины различных онкологических заболеваний;
- особенности обследования пациентов с различными онкологическими заболеваниями;
- показания к проведению ФДТ;
- правила проведения ФДТ;
- особенности диспансерного наблюдения пациентов с различными онкологическими патологиями;
- преимущества и недостатки различных методов лечения онкологической патологии (фотодинамической терапии, химиотерапии, лучевой терапии, консервативные методы лечения);
- возможные осложнения методов лечения онкологических заболеваний.

По окончанию обучения слушатель должен уметь:

- применять базовые знания лекарственной терапии злокачественных новообразований;
- определять у пациентов патологические состояния, симптомы, синдромы заболеваний, нозологических форм в соответствии с МКБ-10;
- использовать ФДТ у пациентов со злокачественными новообразованиями;

– анализировать и интерпретировать полученную информацию и результаты физикального обследования больных с различными патологическими состояниями, требующими применения лекарственной терапии злокачественных новообразований;

– обосновывать необходимость и объем лабораторных, инструментальных морфологических, иммуногистохимических, иммунологических, молекулярно-генетических исследований и интерпретировать полученные результаты обследования пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями;

– назначать противовоспалительную и профилактическую лекарственную терапию взрослым пациентам с злокачественными новообразованиями с учетом локализации патологического очага, стадии, клинической картины заболевания, сопутствующей патологии и выполненного объема фотодинамической терапии;

– корректировать осложнения проводимого лечения у взрослых пациентов, ориентироваться в стандартных показаниях и противопоказаниях к назначению ФДТ при злокачественными новообразованиями и не опухолевой патологии;

– разрабатывать алгоритмы обследования больного, уточнения объема и рациональных методов обследования пациента с целью получения в минимально короткие сроки полной и достоверной диагностической информации, определение динамики процесса;

– определять показания к фотодинамической терапии злокачественных новообразований, неопухоловой патологии.

Образовательная программа разработана на базе БМЦ для врачей (целевая аудитория) по специальностям «Онкология», «Акушерство и гинекология взрослая, детская», «Дерматовенерология взрослая, детская», «Оториноларингология взрослая, детская», «Общая хирургия», «Пластическая хирургия взрослая, детская», «Урология взрослая, детская», «Стоматология».

Глава 2. Структура и содержание Программы

- Стратегия фотодинамической терапии опухолевых и неопухолевых заболеваний.
- Методы флуоресцентной диагностики, лечения солидных опухолей, показания, противопоказания и побочные реакции химиотерапевтических лекарственных препаратов.
- Основы иммунотерапии.
- Образовательный процесс организуется в соответствии с учебным планом согласно

Глава 3. Учебно-тематический план лекций и практических занятий**Учебно-тематический план**

№ пп	Наименование	Количество часов		
		Всего	по видам занятий	
			лекции	практические занятия
1	Физические, химические, организационные и юридические основы фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики	7	4	3
2	ФДТ и ФД в онкологии	12	3	9
3	ФДТ и ФД в гинекологии	8	2	6
4	ФДТ и ФД в дерматовенерологии	8	2	6
5	ФДТ и ФД в гастроэнтерологии	4	1	3

6	ФДТ и ФД в оториноларингологии	8	2	6
7	ФДТ и ФД в стоматологии	5	2	3
8	ФДТ и ФД в эстетической медицине и пластической хирургии	6	3	3
	Итоговая аттестация		-	2
	Итого	60	19	41

Тематический план лекций

№ р/н	Наименования тем практических занятий	Краткое содержание	Объем часов
1. Раздел «Физические, химические, организационные и юридические основы фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики»			
1.	Понятие фотохимической реакции	Понятие фотохимической реакции. Виды фотосенсибилизаторов.	1
2.	Виды фотосенсибилизаторов	Сравнительная характеристика различных видов фотосенсибилизаторов. Преимущества и недостатки.	1

3.	Виды низкоэнергетических лазеров	Сравнительная характеристика различных видов лазеров (газовых и светодиодных). Преимущества и недостатки. Понятие о действующей длине волны лазерного излучения.	1
4.	Законодательство и требования к организации кабинета (отделения) фотодинамической терапии в лечебном учреждении	Разъясняются положения Приказа Минздрава России № 915н от 15 ноября 2012г. «О Порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», СанПина № 5804-91 «Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров»	1
2. Раздел «ФДТ и ФД в онкологии»			
5.	Примеры радикального и паллиативного лечения новообразований.	Принципы фотодинамической терапии в качестве самостоятельного вида лечения либо в комплексе с другими видами специализированной терапии (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия) при раке различных локализаций с полным или частичным удалением опухолей	1

6.	Понятие о системном и интерстициальном введении фотосенсибилизатора	Метод ФДТ, а именно способ введения фотосенсибилизатора в зависимости локализации, размеров и распространенности может отличаться	1
7.	Злокачественные новообразования, подлежащие ФДТ	Комплексный подход при лечении пациентов с раком различных локализаций в зависимости от чувствительности и эффективности ФДТ с перечислением конкретных нозологических форм, предпочтительно подлежащих только ФДТ	

3. Раздел «ФДТ и ФД в гинекологии»

8.	Предопухоловая и опухоловая патология шейки матки и вульвы	Принципы фотодинамической терапии в качестве самостоятельного вида лечения либо в комплексе с другими видами специализированной терапии (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия) при эрозии, эктопии, лейкоплакии и krauroze вульвы, дисплазии шейки матки I-III ст., раке in situ, раке шейки матки	1
9.	Внутриполостная ФДТ при гинекологических заболеваниях	Комплексный подход при лечении пациентов с ретенционными кистами, эндометриозом, ВПЧ-ассоциированные папилломатозы, в качестве органосохраняющего метода	1

4. Раздел «ФДТ и ФД в дерматовенерологии»			
10.	ФДТ при псориазе и других иммунозависимых дерматозах.	Фотодинамическая терапия в базисной терапии псориаза для лечения соматически отягощенных пациентов	1
11.	Диагностика и светолечение факультативных и облигатных предраков кожи (болезнь Боуэна, эритроплакия Кейра и др.)	Комплексный подход при лечении пациентов с факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями кожи в т.ч. ВПЧ-ассоциированными	1
5. Раздел «ФДТ и ФД в гастроэнтерологии»			
12.	Эндоскопическое ФДТ предопухолевых и аутоиммунных заболеваний ЖКТ	Комплексный подход с применением ФДТ при лечении пациентов с факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями слизистой пищевода и желудка (пищевод Барретта, гиперпластические полипы желудка и толстой кишки, др.)	1
6. Раздел «ФДТ и ФД в оториноларингологии»			
13.	Место ФДТ терапии хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов	Процедура фотодинамической терапии показала эффективность при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов высокой клинической эффективности. ФДТ может применяться для лечения соматически отягощенных пациентов с псориазом.	1

14.	Лечение злокачественных и предопухолевых заболеваний ЛОР-органов	Комплексный подход при лечении пациентов с раками гортаноглотки <i>in situ</i> , факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями слизистой ЛОР-органов	1
-----	--	---	---

7. Раздел «ФДТ и ФД в стоматологии»

15.	Место ФДТ в диагностике и лечении опухолевой и предопухолевой патологии слизистой полости рта.	Принципы фотодинамической терапии в качестве самостоятельного вида лечения либо в комплексе с другими видами специализированной терапии (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия) лейкоплакии раке слизистой полости рта различной распространенности	1
16.	Лечение и диагностика раннего кариеса и других воспалительных заболеваний слизистой полости рта	ФДТ успешно применяется при лечении любых бактериальных, вирусных и грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта, в том числе пародонтита, перимпантитов, стоматитов, хейлитов и др.	1

8. Раздел «ФДТ и ФД в эстетической медицине и пластической хирургии»

17.	Методика неинвазивного контурного фейслифтинга	Применение оригинальных методик фотодинамической терапии позволило достичь аналогичных результатов при использовании традиционного хирургического фейслифтинга (2 часа)	2
-----	--	---	---

18.	Лазеротерапия патологических видов рубцов, сосудистых опухолей, других ангиодисплазий	Методом выбора лечения гемангиом, сосудистых дисплазий эстетически значимых локализаций стала ФДТ (1 час)	1
	Всего		19

Тематический план практических занятий

№ р/н	Наименования тем практических занятий	Краткое содержание	Объем часов
1. Раздел «Физические, химические, организационные и юридические основы фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики»			
1.	Проведение фотодинамической терапии на лабораторном животном	Демонстрация <i>in vivo</i> на пациентах, клинические проявления реализации флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии	3
2. Раздел «ФДТ и ФД в онкологии»			
2.	Понятие о системном и интерстициальном введении фотосенсибилизатора	Введение фотосенсибилизатора в зависимости локализации, размеров и распространенности	6
3.	Злокачественные новообразования, подлежащие ФДТ	Комплексный подход при лечении пациентов с раком различных локализаций	3
3. Раздел «ФДТ и ФД в гинекологии»			

4.	Предопухолевая и опухолевая патология шейки матки и вульвы	Разбор пациентов, проведение ФДТ при эрозии, эктопии, лейкоплакии и krauroze вульвы, дисплазии шейки матки I-II ст., раке in situ, раке шейки матки	3
5.	Внутриполостная ФДТ при гинекологических заболеваниях	Разбор пациентов, проведение ФДТ пациентов с ретенционными кистами, эндометриозом, ВПЧ-ассоциированные папилломатозы, в качестве органосохраняющего метода	3
4. Раздел «ФДТ и ФД в дерматовенерологии»			
6.	ФДТ при псориазе и других иммунозависимых дерматозах	Разбор пациентов, проведение ФДТ псориаза для лечения соматически отягощенных пациентов	3
7.	Диагностика и светолечение факультативных и облигатных предраков кожи (болезнь Боуэна, эритроплакия Кейра и др.)	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении пациентов с факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями кожи в т.ч. ВПЧ-ассоциированными	3
5. Раздел «ФДТ и ФД в гастроэнтерологии»			
8.	Эндоскопическое ФДТ предопухолевых и аутоиммунных заболеваний ЖКТ	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении пациентов с факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями слизистой пищевода и желудка (пищевод Барретта, гиперпластические полипы желудка и толстой кишки, др.)	3

6. Раздел «ФДТ и ФД в оториноларингологии»			
9.	Место ФДТ терапии хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов высокой клинической эффективности	3
10.	Лечение злокачественных и предопухолевых заболеваний ЛОР-органов	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении пациентов с раками гортаноглотки <i>in situ</i> , факультативными и облигатными предраковыми заболеваниями слизистой ЛОР-органов	3
7. Раздел «ФДТ и ФД в стоматологии»			
11.	Место ФДТ в диагностике и лечении опухолевой и предопухолевой патологии слизистой полости рта.	Разбор пациентов, проведение ФДТ лейкоплакии раке <i>in situ</i> , раке слизистой полости рта различной распространенности	2
12.	Лечение и диагностика раннего кариеса и других воспалительных заболеваний слизистой полости рта	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении любых бактериальных, вирусных и грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта, в том числе пародонтита, периимплантитов, стоматитов, хейлитов и др.	1
8. Раздел «ФДТ и ФД в эстетической медицине и пластической хирургии»			

13.	Лазеротерапия патологических видов рубцов, сосудистых опухолей, других ангиодисплазий	Разбор пациентов, проведение ФДТ при лечении гемангиом, сосудистых дисплазий эстетически значимых локализаций	3
	Всего		39

6. Критерии оценки знаний

Для определения начального (исходного) уровня знаний слушателей проводится – базовый контроль в форме тестовых заданий.

Во время обучения – текущий контроль в форме наблюдения за работой на аппарате для фотодинамической терапии и устного собеседования после каждого раздела.

По окончанию проводится итоговый контроль в форме тестирования полученных практических навыков и должна выявлять теоретическую и практическую подготовку оказания специализированной помощи пациентов различного профиля в соответствии с квалификационными требованиями, профессиональными стандартами, утвержденными Порядками оказания медицинской помощи.

Обучающиеся допускаются к итоговой аттестации после изучения дисциплин в объеме, предусмотренном учебным планом дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Основы фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики» и получившие положительные оценки на промежуточных этапах аттестации.

Итоговая аттестация проводится в форме тестирования практических навыков, на которой слушатели-выпускники демонстрируют полученные теоретические и практические

знания. Слушателям отводится 60 мин. на ответы к итоговым тестам путем случайного выбора по билетам. После завершения самостоятельной работы по написанию тестов слушатели в форме круглого стола аргументируют выбранный вариант ответа аттестационной комиссии. На каждого слушателя отводится 10-15 мин.

Обучающиеся, освоившие дополнительную профессиональную программу повышения и успешно прошедшие итоговую аттестацию, получают документ установленного образца о дополнительном профессиональном образовании – удостоверение о повышении квалификации.

Список литературы:

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, по состоянию на февраль 2021 г.).
2. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):e180-e190.
3. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem Photobiol. – 1992. – Vol.55. – P.145-157.
5. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers // Int. J. Biochem. – 1993. – Vol.25. – P.1369-1375
6. О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, УДК 616-006-085.831/.849.1 DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan. Summary Report 22 October 2021. [Date Accessed]
8. Aimagambetova, G., Chan, C. K., Ukybasssova, T., Imankulova, B., Balykov, A., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2021). Cervical cancer screening and prevention in Kazakhstan and Central Asia. Journal of medical screening, 28(1), 48–50. <https://doi.org/10.1177/0969141320902482>
9. Khan M.J., Massad L.S., Kinney W., Gold M.A., Mayeaux

- E.J. Jr, Darragh T.M. et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. J. Low Genit. Tract Dis. 2016; 20(2): 119–25. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000185
- 10. Laurent J.St., Luckett R., Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. Curr. Probl. Cancer. 2018
 - 11. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике. Biomedical Photonics. 2016;5(2):26-37.
 - 12. Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases//Photodiagnosis Photodyn. Ther. - 2020. - Vol. 31. - –. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
 - 13. А.В. Гилядова, Ю.С. Романко, А.А. Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширяев, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки.
 - 14. А.Э. Протасова, Т.И. Дзюбий, Г.А. Раскин, Н.И. Тапильская, И.Е. Зазерская, Э.Д. Хаджиева Учебное пособие. –СПб.: 2014. –22 с. УДК: 618.146-006-007.17
 - 15. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии/ Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов, г. Москва, 2012г.
 - 16. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика: сборник научных трудов/под редакцией проф. Н.Н. Петрищева, г. С.-Петербург, 2011г.
 - 17. Применение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкологии: методические рекомендации /проф. М.Л. Гельфонд, г. С.-Петербург, 2012.
 - 18. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы/А.В. Гейници и др.// Лазерная медицина. – 2007. – Т.11., №3. – С.42-46.
 - 19. Соколов В.В. Комбинированный метод эндоскопического

- лечения (электрохирургия и ФДТ) больных ранним первично-множественным раком желудка/ В.В. Соколов и др./// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 34-35.
20. Соколов В.В.. Видеоэндоларингеальная ФДТ при предраке и раке гортани/ В.В. Соколов с соавт./// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 32-33.
21. Черницкий А.Н. Оптимизация протокола лечения хронических заболеваний ЛОР-органов методом ФДТ/ А.Н. Черницкий, Т.Г. Гришацева// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 36-37.
22. Ефремова Н.В. Эффективность антибактериального действия ФДТ при лечении воспалительных заболеваний пародонта/Н.В. Ефремов с соавт./// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 42-43.
23. Ярославцева-Исаева Е.В. ФДТ злокачественных новообразований кожи у лиц молодого возраста/Е.В. Ярославцева-Исаева с соавт./// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск – с. 28.
24. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, Biomedical Photonics, 2016, T. 5, No. 2, pp. 26–37(in Russian).

4. ПРИМЕРЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

КП 1. Пациентка Ж., 36 лет, г. Астана

Жалобы: обильные слизистые выделения из половых путей.

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы беспокоят в течение месяца, последнюю неделю усилились, в связи с чем обратилась к гинекологу. При осмотре проведена кольпоскопия, с «подозрительного» участка взята биопсия из шейки матки, также ПЦР на ВПЧ высококанцерогенные типы. Гистологическое заключение - CIN 1. ВПЧ- 16, 33, 56, 58 типы.

Впервые дисплазия шейки матки выявлена в 2021 году на ежегодном профилактическом гинекологическом осмотре. Результат цитологического анализа - LSIL. Качественный анализ ПЦР на высокоонкогенные типы ВПЧ - выявлены 16, 33 типы. Пациентка не обращалась к гинекологу, лечение не получала. С результатами обследования направлена на ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 4-5 дней, интервал 28-30 дней. Паритет: бер-2: роды-1, аборт-1. Половая жизнь - нерегулярная, в разводе, контрацепция - барьерный метод.

Диагноз: Дисплазия шейки матки легкой степени. ВПЧ 16,33,56,58 типы ассоциированные.

Заключение: Учитывая диагноз, жалобы и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на фотодинамическую терапию. Пациентка подходила по всем параметрам включения в исследование.

Протокол операции: в затемненной комнате внутривенно введен – Фотолон (фотосенсибилизатор хлоринового ряда II поколения) в концентрации 1,2 мг/кг веса, через 3 часа проведены ФД и ФДТ шейки матки.

I этап- флюоресцентная диагностика (ФД) с целью выявления патологических очагов. ФД необходима для дальнейшего определения параметров ФДТ.

II этап- облучение цервикального канала с помощью цилиндрического диффузора длиной 4 см., дозировка света-250 Дж/см².

III этап- облучение шейки матки с помощью макролинзы. Поля диаметром 2,3 см. Количество полей-3. Доза облучения 250 Дж/см².

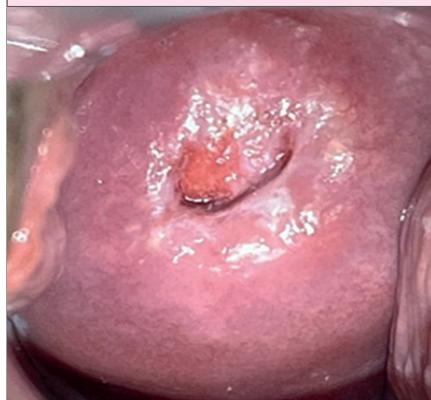
КП.1.1. До ФДТ-нативная кольпоскопия

Цилиндрическая форма
шейки матки.
Зона трансформации
2 типа. Наружный зев
щелевидный.



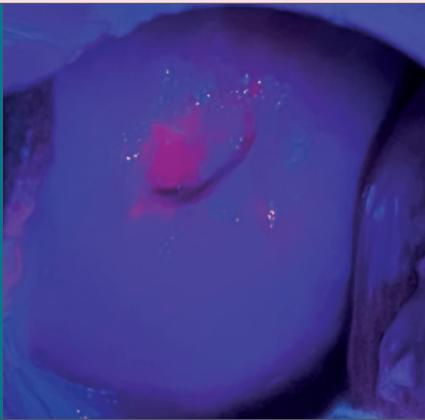
КП 1.2. Кольпоскопия после обработки 3% раствором уксусной кислоты

На 2 минуте - нежный ацетобелый эпителий вокруг цервикального канала (АБЭ) с участками нежной пунктуации и мозаики, с более плотным АБЭ на 5 часах условного циферблата

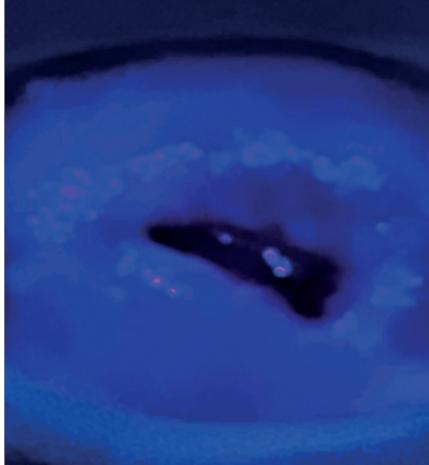


КП 1.3. Флюоресцентная диагностика

Флюоресцентная кольпоскопия проводится через 3 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора. При наведении луча ультрафиолетового фонарика определяются ярко красные накопившие фотосенсибилизатор клетки - «языки пламени».



КП 1.4. Фотобличинг



Фотобличинг – уменьшение и исчезновение эффекта флюоресценции, вызванной экзогенным фотосенсибилизатором. Проводится в процессе проведения сеанса ФДТ для контроля лечения. Путём наведения на шейку матки ультрафиолетового света врач оценивает выгорание ярко красного свечения.

КП 1.5. Через 5 дней после ФДТ



Определяется воспалительно-некротическая реакция тканей в виде: отечности, гиперемии с петехиальными кровоизлияниями, наличие плотных фибриновых налетов на поверхности шейки матки.

КП.1.6. Через 3 месяца после ФДТ

Полная эпителиализация.
На контрольном цитологическом анализе: NILM-нет интраэпителиальных поражений. По данным ПЦР отделяемого из цервикального канала – высокоонкогенные типы ВПЧ не выявлены



КП 2. Пациентка Г., 30 лет, г. Астана

Жалобы: активных жалоб нет.

Из анамнеза: На скрининговом гинекологическом осмотре выявлен HSIL, ПЦР на ВПЧ - 31 тип положительный. Проведена кольпоскопия и прицельная биопсия из шейки матки. Гистологическое заключение – CIN II. Участковым

гинекологом направлена к онкогинекологу на консультацию. Учитывая данные лабораторных исследований пациентке предложена диатермоэлектроконизация (ДЭК) шейки матки, от которого категорически отказалась, так как планирует беременность. Рекомендовано ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 12 лет, месячные идут регулярно, по 6-7 дней через 30-32 дня, безболезненные, умеренные. Паритет: Беременностей-1, роды-1. Половая жизнь- регулярная, замужем, контрацепция-барьерный метод.

Диагноз: Дисплазия шейки матки умеренной степени. ВПЧ 31 тип ассоциированный.

Заключение: Учитывая диагноз, отказ от ДЭК и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на фотодинамическую терапию.

КП 2.1. Нативная кольпоскопия

Цилиндрическая форма
шейки матки.
Зона трансформации
1 типа. Наружный зев
щелевидный



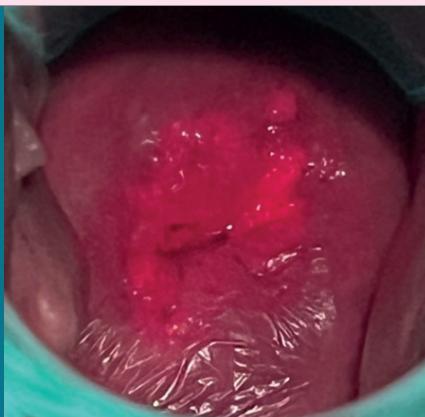
**КП 2.2. Кольпоскопия после обработки
3% раствором уксусной кислоты**



Определяется грубая мозаика и грубая пунктуация, на 17 часах условного циферблата - открытые цервикальные железы с плотным ободком ороговения.

КП 2.3. Флюоресцентная диагностика

На флюоресцентной кольпоскопии ярко красная флюоресценция, выявлены патологические участки.



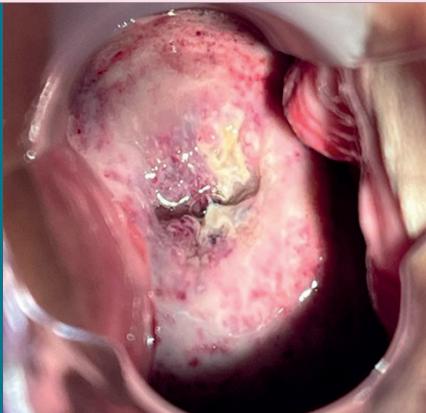
КП 2.4. Фотобличинг



Фотобличинг
– уменьшение и
исчезновение эффекта
флюоресценции,
вызванной экзогенным
фотосенсибилизатором на
фоне ФДТ.

КП 2.6. Через 5 дней после ФДТ

Определяется
воспалительно-
некротическая
реакция тканей в виде:
отечности, гиперемии
с петехиальными
кровоизлияниями и
фибриновых налетов на
поверхности шейки матки



КП 2.7. Через 3 месяца после ФДТ



Шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием.

На контрольном цитологическом анализе: NILM, по данным ПЦР отделяемого из цервикального канала – все типы ВПЧ не выявлены. Через полгода-данные аналогичны.

Через 9 месяцев женщина прошла прегравидарную подготовку, планирует беременность

КП 3. Пациентка Г., 45 лет, г. Астана.

Жалобы: жалоб нет.

Из анамнеза: при прохождении полного обследования для подготовки программы ЭКО в цитологическом анализе мазка из шейки матки выявлен HSIL. Дополнительно ПЦР на ВПЧ -выявлен 16 тип ВПЧ. Проведена кольпоскопия , диагностирован полип цервикального канала, прицельная биопсия шейки матки, гистологическое заключение: CIN II

Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, месячные идут регулярно, по 6-7 дней через 27-28 дней, безболезненные, умеренные. Паритет: Беременностей-2, роды-2(1 ребенок умер в возрасте 5 лет-несчастный случай). Половая жизнь- регулярная, замужем, контрацепция-нет, планирует беременность.

Диагноз: Дисплазия шейки матки умеренной степени. ВПЧ 16тип ассоциированный. Полип цервикального канала.

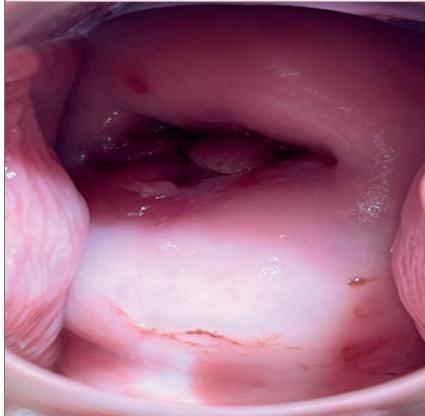
Заключение: Учитывая диагноз, планирование беременности и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на фотодинамическую терапию.

КП 3.1. Нативная кольпоскопия

Трансформации 2 типа,
В цервикальном канале
расположен полип на
ножке



КП 3.2. Кольпоскопия после обработки 3% раствором уксусной кислоты

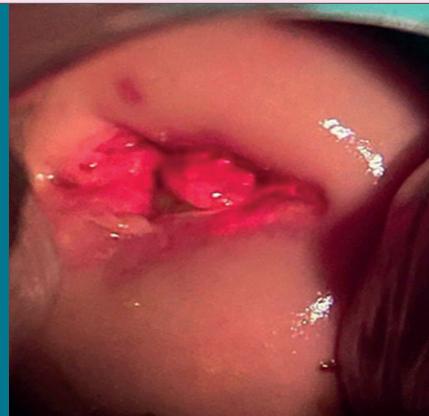


Нежный АБЭ.
На шейке матки 11 часах
условного циферблата-
эндометриодная киста, на
7 часах – наботова киста.

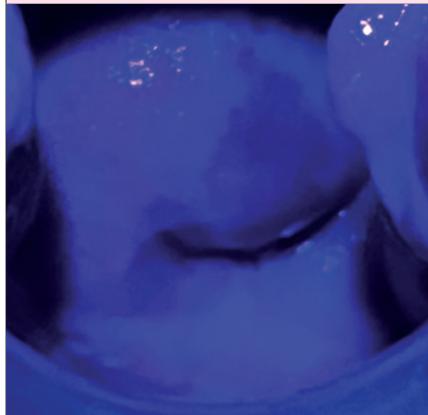
КП 3.3. Флюоресцентная кольпоскопия

Определяется яркая красная флюоресценция.

Было решено сначала провести ФДТ и только после удалить полип цервикального канала – для избежания эффекта экранирования света кровью.



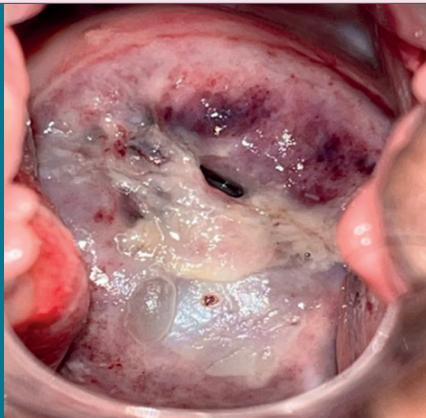
КП 3.4. Фотобличинг



После облучения шейки матки видим полное выгорание фотосенсибилизатора. Полип цервикального канала удалён после ФДТ.

КП 3.5. На 5-й день после ФДТ

Определяется воспалительно-некротическая реакция тканей в виде: резкой отечности с петехиальными кровоизлияниями и фибриновых налетов на поверхности шейки матки. Отчетливо определяется демаркационная линия. Гистологическое исследование биоптатов: железистый полип, CIN II



КП 3.6. Через 3 месяца после ФДТ



Полная эпителизация шейки матки (на 6 часах менструальная кровь, 4-й день менструального цикла).
Взяты соскобы из цервикального канала и экзоцервика на цитологическое исследование.
Взят соскоб для ПЦР на наличие высокоонкогенных типов ВПЧ.
На контрольном цитологическом анализе через 3–9- месяцев после ФДТ: NILM; по данным ПЦР отделяемого из цервикального канала – высокоонкогенные типы ВПЧ не выявлены. Женщина через 9 месяцев после ФДТ подготовилась к программе ЭКО.

КП 4. Пациентка 32 лет, г. Актау.

Жалобы: жалоб нет

Из анамнеза: В 2021 году на скрининговом гинекологическом осмотре выявлен - LSIL. ПЦР на ВПЧ не сдан.

Ввиду переезда в столицу лечение не получала.

Через 2 года повторно сдала мазок на жидкостную онкоцитологию, заключение: LSIL, количественный анализ ПЦР на ВПЧ выявлено 4 типа - 35 (3,69lg); 52 (5,23lg); 58 (6,83lg); 59 (6,03lg) типы.

Учитывая данные лабораторных обследований гинекологом направлена на дообследования и на проведение ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 14 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 4-5 дней, интервал 29-30 дней. Паритет: бер-3: роды-3. Половая жизнь - регулярная, в браке, контрацепция-планирует беременность.

Диагноз: Дисплазия шейки матки легкой степени? ВПЧ 35,52,59,58типы ассоциированные.

Заключение: Учитывая диагноз, данные лабораторных обследований и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята надообследование (кольпоскопия и биопсия из шейки матки) и фотодинамической терапию.

КП 4.1. Нативная кольпоскопия

Шейка матки цилиндрической формы, наружный зев щелевидный. Зона трансформации - 1 типа.



**КП 4.2. Кольпоскопия после обработки
3% раствором уксусной кислоты**



На расширенной кольпоскопии определяется плотный ацетобелый эпителий, больше по передней губе шейки матки, грубая мозаика и пунктуация. Выставлена аномальная картина II, решено взять прицельную биопсию для морфологического исследования, результат - CIN I.

КП 4.3. Флюоресцентная кольпоскопия

Флюоресцентная кольпоскопия через желтый фильтр для нивелирования ультрафиолетового свечения. Через 3 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора определяются ярко-красные очаги флюоресценции



КП 4.4. Фотобличинг



Определяется полное выгорание фотосенсибилизатора после процедуры ФДТ в свете флюоресценции. Синюшный цвет шейки матки обусловлен цианозом сосудов. Запущен механизм апоптоза патологических клеток.

КП 4.5. На 5 день после ФДТ

Наблюдается самый пик реакции тканей шейки матки на ФДТ. Женщины отмечают значительное снижение болевых ощущений. Выделения серозные – нормальное явление после ФДТ.



КП 4.6. Через месяц после ФДТ



Определяется процесс эпителиализации шейки матки.

КП 4.7. Через 3 месяца после ФДТ

Шейка матки покрыта здоровым многослойным плоским эпителием. На 3 часах условного циферблата -остаток естественных выделений. На 6 часах – эндометриоидные гетеротопии. Взят мазок на онкоцитологию - As-cus, ПЦР на ВПЧ – снижение 58 типа до 1,3 Ig. Через 6 месяцев результат онкоцитологии – NILM, ПЦР на ВПЧ – высокоонкогенных типов не выявлено.



КП 5. Пациентка С., 30 лет, г. Астана

Жалобы: жалоб нет

Из анамнеза: Женщина перед планированием беременности в 2022 году обратилась к гинекологу по

месту жительства, где взят мазок на онкоцитологию и ПЦР на ВПЧ. Результаты обследовании: LSIL и 33 тип ВПЧ в титре 3,0 Ig. Женщине назначена противовирусная терапия (со слов пациентки, названия препаратов не помнит). После проведённого курса противовирусной терапии, через 6 месяцев контрольная онкоцитология показала LSIL, ПЦР на ВПЧ – 33 тип положительный, титры выросли до 6,0 Ig. Гинекологом было рекомендовано пройти ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 12 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 4-5 дней, интервал 26-28 дней. Паритет: бер-0: роды-0 Половая жизнь - регулярная, в браке, контрацепция-планирует беременность.

Диагноз: Дисплазия шейки матки легкой степени? ВПЧ 33тип ассоциированный.

Заключение: Учитывая диагноз, данные лабораторных обследований и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на дообследование (кольпоскопия и биопсия из шейки матки) и фотодинамическую терапию.

КП 5.1. Нативная кольпоскопия

2 тип зоны трансформации



**КП 5.2. Кольпоскопия после обработки
3% раствором уксусной кислоты**



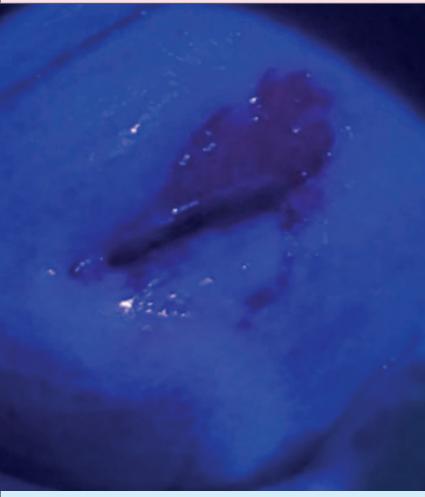
Метапластический эпителий приобретает нежный ацетобелый цвет, с нежной мозаикой и пунктуацией.

КП 5.3. Флюоресцентная кольпоскопия

Определяются ярко-красные очаги флюоресценции.



КП 5.4. Фотобличинг



Определяется полное выгорание фотосенсибилизатора. Шейка матки цианотична. В цервикальном канале слизь. Во время ФДТ сокращается мышечная мускулатура матки и наблюдается усиление отделения слизи. Апаптоз патологических клеток запущен. Максимальная реакция шейки наблюдается на 5 день после ФДТ.

КП 5.5. На 5 день после ФДТ



Шейка матки отёчна, гиперемирована, на поверхности плотный фибриновый налёт, петехиальные кровоизлияния.

КП 5.6. Через 3 месяца после ФДТ



Шейка матки покрыта нежным плоским эпителием. Еще можно заметить демаркационную линию – поле, подвергшееся облучению.

На контрольном цитологическом анализе через 3 месяца после ФДТ: NILM; по данным ПЦР отделяемого из цервикального канала – высокоонкогенные типы ВПЧ не выявлены.

Женщина полностью оздоровлена.

В рекомендациях: через 6 месяцев при повторном удовлетворительном результате онкоцитологии беременность можно планировать.

КП 6. Пациентка А., 31 год, г.Астана

Жалобы: на посткоитальные кровянистые выделения из половых путей

Из анамнеза: беспокоит в течение 3-4 мес, в связи с чем обратилась к гинекологу. При обследовании выявлено дисплазия шейки матки умеренной степени, ВПЧ 16 тип ассоциированный.

Мазок на онкоцитологию – HSIL (морфологический анализ - CIN II), ПЦР на ВПЧ показал высокий титр 16 типа-6,8 Ig.

Впервые диагноз дисплазия шейки матки легкой степени выставлен 5 лет назад (в 2018 году) при проф.

осмотре, пациентка лечение не получала в связи с отъездом по работе за границу.

Направлена на дообследование и проведение ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 3-4 дня, интервал 27-28 дней. Паритет: бер-2: роды-2 Половая жизнь - регулярная, в браке, контрацепция- барьера

Диагноз: Дисплазия шейки матки умеренной степени. ВПЧ 16тип ассоциированный.

Заключение: Учитывая диагноз, данные лабораторных обследований, жалобы и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на дообследование (кольпоскопия) и фотодинамическую терапию.

КП 6.1. Нативная кольпоскопия

Шейка матки деформирована. зона трансформации – 2 типа, шейка легко ранима при контакте.



**КП 6.2. Кольпоскопия после обработки
3% раствором уксусной кислоты**



по передней губе шейки матки между 12 и 13 часами условного циферблата по наружному краю зоны трансформации определяется плотный ацетобелый эпителий с открытыми протоками желез с ободком ороговения. Определяется грубая мозаика, на 8 часах, доходящая до свода влагалища. Сосуды контактно кровоточат.

КП 6.3. Флюоресцентная кольпоскопия

Очаги красной флюоресценции соответствуют патологическим участкам выявленным после пробы с уксусной кислотой



КП 6.4. На 5 день после ФДТ



На 5-й день после ФДТ на кольпоскопии определяется воспалительно-некротическая реакция тканей в виде отечности, цианоза и гиперемии с петехиальными кровоизлияниями на поверхности шейки матки.

КП 6.5. Через 3 месяца после ФДТ

Через 3 месяца наружная порция шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием, зона трансформации смешена в полость цервикального канала. На 12 и 18 часах условного циферблата световые блики. В цервикальном канале -слизь. Взят мазок на онкоцитологию – NILM, ПЦР на ВПЧ – снижение титра 16 типа до 1,8 Ig.



КП 7. Пациентка Г, 33 лет, г. Астана

Жалобы: жалоб нет.

Из анамнеза: По поводу обильных серозных выделений в 2019 году обратилась к гинекологу. При обследовании взят мазок на жидкостную цитологию и ПЦР на ВПЧ, результат – LSIL, ПЦР на ВПЧ 31 тип. Назначена противовирусная терапия

(названия препарата не помнит). На контрольном осмотре через год результаты обследования не изменились, сохраняются LSIL, ПЦР на ВПЧ 31 тип. Проведена кольпоскопия и диатермоэлектроэксцизия (ДЭЭ) шейки матки. Гистологии в руках нет. Через 3 месяца при цитологическом контроле сохраняется LSIL, ВПЧ 31 тип.

Через 6 месяцев при повторном обследовании результаты анализов сохраняются.

Учитывая данные обследования гинекологом рекомендовано курс ФДТ. ФДТ проведено в марте 2023 года.

Гинекологический анамнез: Менархе с 15 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 5-6 дней, интервал 28-30 дней. Паритет: бер-2: роды-2 Половая жизнь - регулярная, в браке, контрацепция- барьераная

Диагноз: Дисплазия шейки матки легкой степени. ВПЧ 31тип ассоциированный.

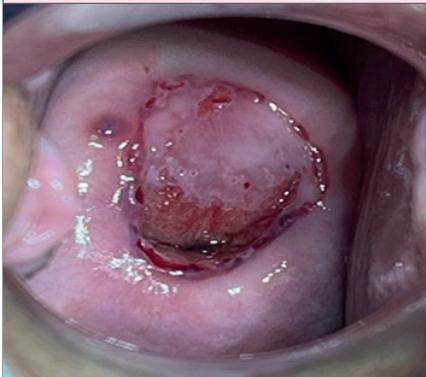
Заключение: Учитывая диагноз, данные лабораторных обследований и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на дообследование (кольпоскопия) и фотодинамическую терапию.

КП 7. 1. Нативная кольпоскопия

Шейка матки цилиндрической формы. Чётко определяются эксцизионные края после ДЭЭ. Зона трансформации 2 тип. На 11 часах условного циферблата эндометриоидные гетеротопии.



**КП 7. 2. Кольпоскопия после обработки
3% раствором уксусной кислоты**



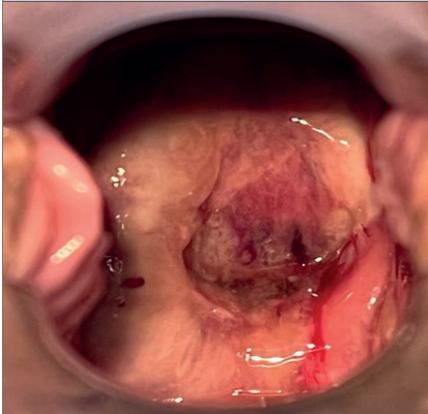
Определяется нежный ацетобелый эпителий. По передней губе открыты цервикальные железы с плотным ободком ороговения.

КП 7. 3. Флюоресцентная кольпоскопия

На флюоресцентной кольпоскопии выявлена яркая красная флюоресценция, совпадающая с выявленными патологическими участками.



КП 7.4. На 7 день после ФДТ



На 7-й день после ФДТ определяется воспалительно-некротическая реакция тканей в виде отечности с петехиальными кровоизлияниями на поверхности шейки матки, фибриновый налёт.

КП 7.5. Через 4 месяца после ФДТ

Через 4 месяца наружная порция шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием, зона трансформации смещена в полость цервикального канала. На 13 часах условного циферблата световые блики.

В цервикальном канале -слизы, с пузырьками воздуха. Контрольный осмотр через 3, 6- As-cus, отсутствие ВПЧ инфекции, через 12 месяцев NILM и элиминацию ВПЧ.



КП 8. Пациентка А. 24 года, г. Экибастуз.

Жалобы: на контактные кровянистые выделения из половых путей (после коитуса)

Из анамнеза: жалобы в течение 2-х месяцев, по поводу чего обратилась к гинекологу в частном порядке.

В результате обследования (жидкостная цитология) выявлено HSIL, проведена кольпоскопия и прицельная биопсия из шейки матки. Заключение гистологическое: CIN II. ПЦР на ВПЧ качественный - высокоонкогенный 16 тип положительный.

Дисплазия шейки матки выявлена впервые на профилактическом г. Экибастуз 2 года назад (в 2021 году), онкоцитологическое заключение LSIL, результат ПЦР на ВПЧ качественный от 2021 г. – высокоонкогенный 16 тип.

В связи с семейными обстоятельствами лечение не получала.

Гинекологом направлена на ФДТ.

Гинекологический анамнез: Менархе с 11 лет, месячные регулярные, безболезненные, умеренные по 4-5 дней, интервал 27-30 дней. Паритет: бер-0: роды-0 Половая жизнь – не регулярная, не замужем, контрацепция- барьерная

Диагноз: Дисплазия шейки матки умеренной степени. ВПЧ 16тип ассоциированный.

Заключение: Учитывая диагноз, анамнез(женщина нерожавшая), данные лабораторных обследований и желание пациентки с информированного и письменного согласия взята на дообследование (кольпоскопия) и фотодинамическую терапию.

КП 8.1. Нативная кольпоскопия

На шейке эктопия
цилиндрического
эпителия.
Зона трансформации
1 типа



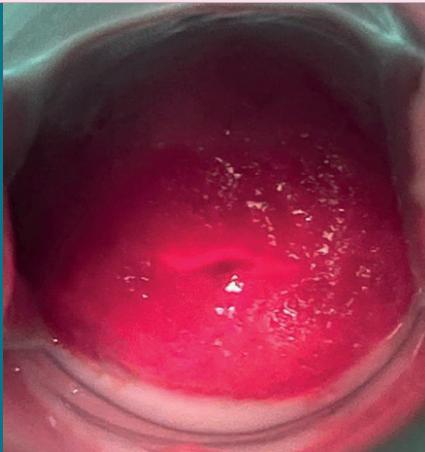
**КП 8.2. После обработки
3% раствором уксусной кислоты**



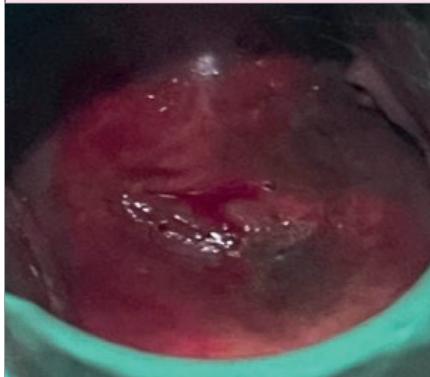
Почти на всей поверхности шейки матки, вплоть до правого свода влагалища определяется стойкий плотный ацетобелый эпителий с грубой мозаикой и пунктуацией, с симптомом гребня на 12 часах условного циферблата.

КП 8.3. Флюоресцентная диагностика

На флюоресцентной кольпоскопии выявлена яркая красная флюоресценция, совпадающая с выявленными патологическими участками на расширенной кольпоскопии.



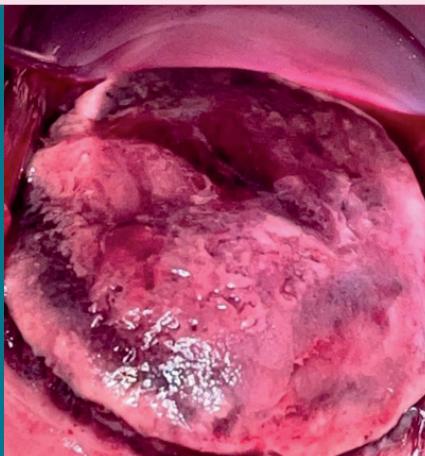
КП 8.4. Фотобличинг



После облучения
цервикального канала
и экзоцервикса
наблюдаются
очаги остаточной
флюоресценции
-продолжаем облучение
до полного выгорания
фотосенсибилизатора

КП 8.5. На 5-й день после ФДТ

На 5-й день после
ФДТ на кольпоскопии
определяется
воспалительно-
некротическая реакция
тканей в виде отечности,
цианоза и гиперемии
с петехиальными
кровоизлияниями на
поверхности шейки матки.



КП 8.6. Через 3 месяца после ФДТ



Через 3 месяца наружная порция шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием, зона трансформации смешена в полость цервикального канала. На 14 часах условного циферблата световые блики. В цервикальном канале -слизь.

Через 3 месяца у пациента взято на онкоцитологическое исследование мазок из цервикального канала: результат – нет интраэпителиального поражения (NILM), ПЦР на ВПЧ не выявил высокоонкогенных типов ВПЧ, женщина оздоровлена.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ФДТ

Фотодинамическая терапия, как одно из узких направлений светолечения, насчитывает уже более 5 тысячелетий начала терапевтического применения. Как самостоятельный метод с определенным механизмом действия, ФДТ применяется чуть более 50 лет. Результаты этой терапии на протяжении всего периода применения обнадеживали исследователей и врачей. И, на сегодняшний день отмечен большинством специалистов как самый недооцененный метод лечения. Причины такого неоднозначного восприятия методики ФДТ кроются в несоблюдении стандартов расчета доз лазерного излучения и показаний к применению данного вида лечения. Большинство специалистов в этой области сходятся во мнении о создании строго стандартизованных и легко воспроизводимых схем фотодинамической терапии различных локализаций. Представлению и обоснованию методик проведения ФДТ наружных половых органов у женщин, а именно ВПЧ ассоциированным неоплазиям, посвящена наша монография

Инициирующая роль в развитии цервикальной интраклеточной неоплазии принадлежит HPV, который, длительно персистируя в многослойном эпителии, создает предпосылки для неогенеза. Хроническая ВПЧ-инфекция после первичного заражения развивается не у всех инфицированных, что обусловлено индивидуальным генетическим фоном. В хронизации инфекции решающее значение имеет система местной защиты органов репродуктивного тракта. Роль ВПЧ в злокачественной опухолевой трансформации и возникновении рака аногенитальной области установлена с помощью молекулярно-биологических методов и эпидемиологических исследований. Согласно исследованиям распространности папилломавирусной

инфекции среди казахстанских женщин отмечается высокая выявляемость ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 52 типов. Известно также, что среди пациенток с интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL) ВПЧ 16 типа был выявлен в 77,4% случаев; и 58,8% были инфицированы ВПЧ 18 типа. Среди пациенток с интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) у 41,2% был ассоциирован с ВПЧ 18 типа и у 22,6% – ВПЧ 16. Пик заболеваемости РШМ приходится на 40-44 года fertильного и работоспособного возраста. Таким образом, существует острая необходимость проведения лечебных мероприятий, направленных на предотвращение развития РШМ.

Лечение ВПЧ ассоциированных заболеваний женской половой сферы наиболее сложная и до конца не решенная задача. Хирургический метод направлен на устранение клинических проявлений, но не на этиологический фактор. Сохранение персистенции ВПЧ и вирус-подобных частиц является ключевым фактором развития рецидивов после инвазивных методов лечения патологии шейки матки, влагалища и вульвы.

ФДТ является единственным методом профилактики и лечения, направленным на элиминацию ВПЧ. Анализ эффективности лечения показывают, что после проведения ФДТ в 86-92,7% происходит полное выздоровление пациенток с различной степенью клинических проявлений папилломавирусной инфекции.

В подавляющем большинстве случаев ФДТ проводится однократно, но если не удается добиться полной элиминации вируса и/или регрессии клинических проявлений, по результатам комплексного обследования проводится вторая ФДТ. Строгое соблюдение алгоритма ведения пациенток с ВПЧ позволяет добиться полного выздоровления и элиминации ВПЧ.

Наряду с высокой специфичностью к патологическим тканям и ВПЧ ФДТ является органосохраняющим методом

лечения патологии шейки матки, что важно для сохранения репродуктивной функции. ФДТ относится к методам профилактики первичного и вторичного бесплодия. Что делает этот метод незаменимым у фертильной части женского населения.

Срок реабилитации после ФДТ зависит от индивидуальных особенностей организма, площади и глубины поражения. В среднем он составляет 1-2 месяца. Для более быстрой регенерации тканей назначают местные заживляющие препараты, которые ускоряют заживление.

К основным противопоказаниям к ФДТ являются: индивидуальная непереносимость ФС и его компонентов, отягощенный аллергоанамнез, а также сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия, беременность и детский возраст.

В отличие от хирургического лечения ФДТ является органосохраняющим методом. После проведения лечения здоровые ткани остаются нетронутыми, шейка матки и вульва сохраняют свою целостность. Процедура не влияет на последующую беременность и роды, поэтому является приоритетной для женщин, планирующих беременность.

Конкретные схемы ФДТ в зависимости от нозологии и локализации патологического процесса последовательно представлены в монографии с описанием, обоснованием доз и времени экспозиции лазерного излучения.

Несомненно, метод ФДТ определил круг своего применения при ВПЧ ассоциированных заболеваний женских половых органов, однако пока не определена эффективность лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний, не связанных с ВПЧ инфекцией.

Изучению этих вопросов, в том числе будут посвящены наши дальнейшие исследования.

6. АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

		
<p>Шаназаров Насрулла Абдуллаевич д.м.н., профессор Руководитель центра фотодинамической терапии, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию Больницы МЦ УДП РК, Астана, Казахстан</p>	<p>Гришачева Татьяна Георгиевна к.б.н. Руководитель Центра лазерной медицины Первый Санкт- Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург Россия</p>	<p>Зинченко Сергей Викторович д.м.н., профессор Заведующий кафедрой, заместитель главного врача по медицинской части- руководитель по медицинской части- руководитель хирургического направления Казанского Федерального Университета, г. Казань Россия</p>



**Сальмаганбетова
Жанара
Жаслановна**
врач акушер-
гинеколог
первой категории
консультативно -
диагностического
отделения
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Смаилова
Сандугаш
Бахытбековна**
Магистр медицины,
врач радиолог
отделения лучевой
диагностики
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Афанасьев
Максим
Станиславович**
д.м.н, профессор
врач акушер-
гинеколог, онколог,
профессор
кафедры
клинической
аллергологии
и иммунологии
Первого
Московского
государственного
медицинского
университета им.
И. М. Сеченова,
Москва, Россия



**Душкин
Александр
Дмитриевич**

к.м.н.,
врач онколог
отделения общего
медицинского
персонала
1 Городской
клинической
больницы
№52, Аналитик
лаборатории
иммунопатологии
Первого

Московского
государственного
медицинского
университета им.
И. М. Сеченова,
Москва, Россия

**Вощенкова
Тамара
Анатольевна**

ведущий
специалист
отдела науки и
геронтологии
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан

**Литвинов
Андрей
Петрович**

заведующий
радиологическим
отделением
Первого Санкт-
Петербургского
государственного
медицинского
университета им.
акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург,
Россия



**Касиева
Балжан
Серикбаевна**
Магистр
медицины
ведущий
специалист
отдела науки и
геронтологии
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Оборнев
Александр
Дмитриевич**
к.м.н.,
врач торакальный
хирург, научный
сотрудник
лаборатории
сочетанных и
осложненных
форм заболеваний
органов грудной
клетки Санкт-
Петербургского
научно-
исследовательского
института фтизио-
пульмонологии,
Санкт-Петербург,
Россия



**Алдаберген
Гульмира
Сериковна,**
врач акушер-
гинеколог
высшей категории
отделения Check
Up Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Абильдинова
Гульшара
Жусуповна.**
д.м.н., профессор
руководитель
лаборатории
персона-
лизированной
геномной
диагностики
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Дудкина
Лариса
Васильевна**
Врач- лаборант
молекулярно-
биологического
отдела клинико-
диагностической
лаборатории
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Боровикова
Анна
Викторовна**
Врач генетик КДЛ
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



**Иманкулова
Балкенже
Жаркемовна**
к.м.н., магистр
МВА, доцент,
врач акушер-
гинеколог высшей
категории центра
«Республиканский
диагностический
центр»
Корпоративного
фонда
«Университетский
медицинский
центр», Астана,
Казахстан

**Бекенова
Нәзира
Бекенқызы**
PhD доктор
заведующая
сектором
клинических
исследований
отдела науки и
геронтологии
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан

**Сейтбекова
Калдыгүль
Сейтбековна**
врач акушер-
гинеколог
первой категории
отделения ЛФК
Больницы МЦ
УДП РК Астана,
Казахстан



Айткалиев Алишер Дауренович,

Магистр биотехнологии

Ведущий специалист сектора
клинических исследований отдела науки
Больницы МЦ УДП РК Астана, Казахстан

Под редакцией
Шаназарова Н.А., Гришачевой Т.Г., Зинченко С.В.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВПЧ- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Ответственный редактор: Шаназаров Н.А.
Компьютерная вёрстка: Шевченко Ю.А.



ОТПЕЧАТАНО В ПОЛИГРАФИИ «МАСТЕР ПРИНТ»

г. Астана, пр. Кабанбай батыра 2

+7 (7172) 277-699

+7 (778) 555-28-63

www.master-print.kz

info@masterprint.kz

Подписано в печать 25.11.2024 г.

Формат А5, Гарнитура «Montserrat»

Печать цифровая

Тираж 50 экз. Заказ № 004196