

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВУЛЬВЫ

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА В УКРАИНЕ

В.В. ДУНАЕВСКАЯ

к. мед. н., врач гинеколог-онколог Национального института рака, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0003-2949-7623

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующая отделом репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0003-2934-3157

Д.А. ЦЕРКОВСКИЙ

к. мед. н., заведующий лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
ORCID: 0000-0001-7444-7997

В.С. СОЛЬСКИЙ

к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0002-6083-976X

Контакты:

Дунаевская Виктория Викторовна
Национальный институт рака
03022, Киев, Ломоносова 33/43
Тел.: +38 (068) 880 27 08
email: dunaevskaya80@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости дистрофическими болезнями вульвы, которые, по различным данным, занимают от 3% до 10% в структуре гинекологической патологии [1, 23]. К этой патологии, объединенной общим термином «дистрофические заболевания», относят склеротический лишай (лихен, крауроз) и плоскоклеточную гиперплазию (лейкоплакию, гиперпластическую дистрофию). Согласно определению Международного общества по гинекологическим заболеваниям (International Society of Gynecological Pathologists, ISGP), с 1986 г. дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN). Она подразделяется на три гистологических типа по степени тяжести [2]:

- VIN I соответствует легкой степени тяжести;
- VIN II – умеренная степень дисплазии;
- VIN III – тяжелая степень дисплазии и рак *in situ*.

Также VIN подразделяют на:

- VIN-и – обычного типа, чаще встречается у молодых, ассоциирована с вирусом папилломы человека;
- VIN-d – дифференцированного типа, с тенденцией возникновения у женщин с хроническими заболеваниями вульвы, такими как склеротический лишай и плоскоклеточная гиперплазия вульвы.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

VIN представляет собой предопухоловое заболевание, характеризующееся поражением многослойного плоского эпителия с нарушением слоистости, но без включения в патологический процесс базальной мембраны [1, 16].

При склеротическом лишае в исследовании биоптата – эпидермис в норме, сосочковый слой сглажен, поверхностные слои кожи отекают, с гиалинизацией, наблюдается хроническое воспаление, отсутствует подкожная клетчатка. При гиперпластической дистрофии микроскопически в дерме определяется хроническое воспаление, удлинение и уплощение эпидермальных сосочков, акантоз, гипер- и паракератоз. Смешанная дистрофия – сочетание склеротического лишая с плоскоклеточной гиперплазией. Данная группа заболеваний характеризуется до-

статочно высоким риском злокачественной трансформации: на фоне склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии риск малигнизации составляет, по разным данным, от 5 до 9%, VIN – от 6% до 18%, а при сочетании обоих процессов – более 50% [3].

Условно все методы лечения склеротического лишая, плоскоклеточной гиперплазии вульвы и VIN можно подразделить на консервативные и хирургические.

Основным подходом в лечении плоскоклеточной гиперплазии (лейкоплакии) вульвы является вульвэктомия с гистологической верификацией удаленных очагов. Определенным терапевтическим потенциалом обладают лазерная CO₂ коагуляция/вапоризация, высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая терапия. Несмотря на достаточно высокую эффективность, оперативное вмешательство ассоциировано с травматичностью, риском развития осложнений и неудовлетворительными косметическими результатами (в определенном проценте случаев). Применение лазерных и ультразвуковых технологий не позволяет воздействовать на этиопатогенетические механизмы развития заболевания. Также стоит отметить, что остается высокой частота локальных рецидивов: при использовании оперативной техники – по данным S. Mahner, не менее 30%; при лазерном или ультразвуковом воздействии – по данным P. Hillemaans, от 15 до 48% [4, 5].

К неконсервативным методам лечения VIN относят оперативное вмешательство: при VIN II–III с большой площадью патологически измененных тканей в репродуктивном возрасте выполняют хирургическую экцизию в пределах нормальных тканей либо поверхностную вульвэктомию с пластикой дефекта. Однако в сравнении с другими методами лечения хирургическое вмешательство отличается травматичностью, высокой частотой послеоперационных осложнений и неудовлетворительными функциональными и косметическими результатами в ряде случаев [6, 18].

Определенным потенциалом обладает электрокоагуляция высокочастотными токами радиочастотного диапазона. К сожалению, метод характеризуется недозированной глубиной воздействия на патологические ткани,

частими локальними рецидивами і ускладненнями (рубцові деформації, незаживаючі рани і др.) [6, 17, 22].

Возможно применение метода криодеструкции, но использование жидкого азота неудовлетворительно влияет на процессы восстановления кожных покровов и отличается значительным периодом заживления раневых поверхностей [6, 24].

Стоит упомянуть об использовании высокоэнергетических CO₂ лазеров в лечении VIN. Несмотря на достаточно высокую лечебную эффективность метода, к серьезным его недостаткам можно отнести вероятность возникновения кровоточивости при удалении патологических очагов большой площади, развитие рубцовых процессов и высокий процент локальных рецидивов [6, 21].

Определенную роль в лечении VIN играет применение 5% крема имиквимода (imiquimod). Однако в ряде случаев отмечается возникновение резистентности к применению данного лекарственного средства и достаточно высокая частота локальных рецидивов [7, 19, 20].

Вышеупомянутые факты приводят к необходимости поиска новых методов лечения данной патологии. Одним из таковых является фотодинамическая терапия (ФДТ): метод лечения, основанный на введении в организм пациента специального лекарственного средства – фотосенсибилизатора (ФС), с последующим облучением патологически измененных тканей лазерным излучением с определенной длиной волны. ФС обладает способностью селективно накапливаться в опухолевой или патологически измененной ткани, а их облучение запускает каскад сложных фотохимических реакций в опухолевой клетке, связанных с токсическим действием образующихся активных форм кислорода и приводящих к ее гибели. ФДТ может оказывать как прямое цитотоксическое действие, результатом которого является апоптоз и аутофагия опухолевой клетки, так и опосредованное действие, связанное с нарушением кровоснабжения опухолевой ткани и последующим ишемическим некрозом [8, 25].

Основной целью исследования является апробация в клинических условиях, оценка переносимости и эффективности применения метода ФДТ у пациенток с предопухольными заболеваниями вульвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентки

В исследование вошло 10 пациенток с морфологически верифицированными диагнозами «вульварная интраэпителиальная неоплазия» (VIN II), «смешанная форма дистрофии вульвы» (lichen sclerosus et atrophicus, плоскоклеточная гиперплазия) и «VIN III» (рак вульвы *in situ*). Возраст пациенток варьировал от 31 до 67 лет (средний возраст – 53,3 ± 3,6 года). Диагноз был установлен на основании анамнеза заболевания, жалоб и клинического осмотра пациенток, вульвоскопии и результатов морфологического исследования патологически измененных тканей вульвы. Основными критериями включения пациенток в исследование для проведения ФДТ было гистологическое подтверждение диагноза, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии и наличие письменного согласия на лечение.

Этические аспекты

Все лечебно-диагностические манипуляции осуществлялись после предоставления пациенткам полного объема информации о ФС, методе ФДТ, возможной пользе и рисках, вероятных побочных реакциях и осложнениях, а также сроках контрольных визитов и соблюдении рекомендаций после проведенного лечения. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение лечения методом ФДТ. Все манипуляции были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотр 2013 г.).

Фотосенсибилизатор

В качестве ФС использовали лекарственное средство «Фотолон®» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), представляющее собой комплекс тринатриевой соли хлоридна еб с поливинилпирролидоном низкомолекулярным. ФС растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в течение 30 минут в дозах от 1 до 2,5 мг/кг массы тела в условиях затемненного помещения.

Сеанс ФДТ

Сеанс ФДТ проводили через 3–4 ч после окончания инфузии ФС с использованием коагулятора лазерного универсального «Лица-хирург» («Фотоника Плюс», Украина, длина волны 660 нм). Размер полей фотооблучения варьировал от 1 до 2 см, число полей – от 2 до 5, мощность излучения – 0,4 Вт, экспозиционная доза света – от 100 до 150 Дж/см². Продолжительность сеанса зависела от степени распространенности патологических очагов и составляла 10–25 мин в зависимости от количества полей облучения. В зону фотооблучения включали нормальные ткани вульвы с отступлением от краев зоны поражения не менее 5 мм. Из-за высокой чувствительности зоны фотооблучения для купирования болевого синдрома за 15–30 мин до сеанса ФДТ осуществлялась премедикация ненаркотическими анальгезирующими лекарственными средствами (кеторолака трометамин 30 мг).

Оценка переносимости и безопасности ФДТ

Переносимость применения ФДТ оценивали по частоте и степени выраженности побочных реакций и осложнений проведенного лечения на основании анализа критериев побочных эффектов СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (версия 3.0).

Оценка эффективности ФДТ

Эффективность ФДТ оценивали, основываясь на наличии/отсутствии жалоб, данных визуального наблюдения за изменением площади пролеченных патологических очагов и данных морфологического исследования через 3 и 6 мес после проведенного лечения (критерии ВОЗ):

- полная регрессия (ПР) – отсутствие любых признаков заболевания после 100% регрессии патологических очагов через 3 мес после проведения ФДТ, подтвержденное через 6 мес после лечения;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение суммарного размера патологических очагов на 50% и более с последую-

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

щей стабилизацией, установленное через 3 мес и подтвержденное через 6 мес после проведения ФДТ;

- отсутствие эффекта (ОЭ) – уменьшение суммарного размера патологических очагов менее чем на 50%, состояние без уменьшения или увеличения площади патологических очагов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При наблюдении за всеми пациентками не были зарегистрированы симптомы кожной фототоксичности (зуд, гиперемия открытых участков тела, отек мягких тканей лица и др.). В течение внутривенной инфузии ФС и периода времени до проведения сеанса ФДТ общее состояние пациенток было удовлетворительным. Аллергических реакций, сопровождавшихся выраженными нарушениями функции жизненно важных органов (отек Квинке, крапивница, падение артериального давления, бронхоспазм), не зафиксировано. Несмотря на проведенную до сеанса ФДТ премедикацию, у пациенток отмечался умеренно выраженный болевой синдром (I–II степень). В постпроцедурном периоде всем пациенткам назначались анальгетики (кеторолака трометамин 30 мг, декскетопрофена трометамол 73,8 мг).

После окончания сеанса ФДТ у всех пациенток отмечался умеренно выраженный отек в области подвергнутых фотооблучению патологических тканей. В течение 1–5 суток после проведенного лечения отмечено начало формирования зоны фотохимического некроза темно-коричневого или черного цвета.

В срок наблюдения 3 и 6 мес у пациенток с предопухольными заболеваниями вульвы отмечена ремиссия клинических симптомов заболевания (зуд в области вульвы) в пролеченных патологических очагах. Данные о клинической и морфологической эффективности лечения методом ФДТ представлены в таблице.

Следует отметить, что недостаточная эффективность применения ФДТ и отсутствие результата лечения в 3 случаях (ОЭ или ЧР) была связана с использованием субтерапевтических доз ФС «Фотолон®» (1 мг/кг). Применение терапев-

тических доз ФС и экспозиционных доз фотооблучения 130 и более Дж/см² позволило достигнуть как клинической, так и морфологической ПР у этих трех пациенток через 3 и 6 мес после лечения.

При контрольном исследовании через 3 мес у пациенток с VIN II: клиническая ПР зарегистрирована в 40% наблюдений (n = 2), ЧР – в 40% (n = 2), ОЭ – у 20% (n = 1); морфологическая ПР – у 60% (n = 3), ОЭ – у 40% (n = 2). Наличие ЧР и ОЭ связано с применением субтерапевтической дозы ФС.

При контрольном исследовании через 6 мес у пациенток с VIN II: клиническая ПР зарегистрирована в 60% наблюдений (n = 3), ЧР – у 20% (n = 1), ОЭ – у 20% (n = 1); морфологическая ПР – у 60% (n = 3), ОЭ – у 40% (n = 2). Наличие ЧР и ОЭ связано с применением субтерапевтической дозы ФС.

У двух пациенток со смешанной формой дистрофии вульвы в сроки 3 и 6 мес была отмечена как клиническая, так морфологическая ПР (при использовании дозы ФС 2,5 мг/кг и экспозиционных доз света 100 Дж/см²). У 1 пациентки в указанные сроки отмечена ЧР в связи с распространенностью патологического процесса и использованием субтерапевтической дозы ФС (1 мг/кг).

У двух пациенток с раком вульвы *in situ* в сроки 3 и 6 мес отмечена как клиническая, так морфологическая ПР (при использовании дозы ФС 2,5 мг/кг и экспозиционных доз света 130–150 Дж/см²).

Полученные результаты иллюстрируются рисунками 1–3.



Рисунок 1 А–В. Пациентка С., 58 лет. Клинический диагноз: вульварная интраэпителиальная неоплазия III ст.

А – состояние до ФДТ; Б – через 7 дней после ФДТ (130 Дж/см²); В – через 3 мес после ФДТ

Таблица. Результаты применения ФДТ у пациенток с патологией вульвы (n = 10)

Пациентки	Возраст, годы	Клинический диагноз	Доза фотолон, мг/кг	Доза излучения, Дж/см ²	Эффективность*			
					Клиническая		Морфологическая	
					Через 3 мес	Через 6 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Б.	67	VIN II	2,5	150	ЧР	ПР	ПР	ПР
Т.	51	VIN II	1	100	ОЭ	ОЭ	ОЭ	ОЭ
П.	56	VIN II	2,5	130	ПР	ПР	ПР	ПР
Ю.	31	Смешанная форма дистрофии вульвы	1	100	ЧР	ЧР	ЧР	ЧР
С.	58	Смешанная форма дистрофии вульвы	2,5	100	ПР	ПР	ПР	ПР
П.	58	VIN III и рак <i>in situ</i>	2,5	150	ПР	ПР	ПР	ПР
П.	50	Смешанная форма дистрофии вульвы	2,5	130	ПР	ПР	ПР	ПР
Д.	37	VIN III и рак <i>in situ</i>	2,5	150	ПР	ПР	ПР	ПР
Ш.	63	VIN II	1	150	ЧР	ЧР	ОЭ	ОЭ
Ч.	62	VIN II	2,5	150	ПР	ПР	ПР	ПР

* ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; ОЭ – отсутствие эффекта



Рисунок 2 А–В. Пациентка Т., 51 год. Клинический диагноз: Lichen sclerosus et atrophicus
А – состояние до ФДТ; Б – через 7 дней после ФДТ (130 Дж/см²); В – через 3 мес после ФДТ



Рисунок 3 А–В. Пациентка Д., 37 лет. Клинический диагноз: рак вульвы *in situ*
А – состояние до ФДТ; Б – через 7 дней после ФДТ (130 Дж/см²); В – через 3 мес после ФДТ

Всем пациенткам, получившим лечение методом ФДТ, в постпроцедурном периоде рекомендовалось:

- соблюдение светового режима в течение 3–4 суток;
- адекватное обезболивание (кеторолака трометамин 30 мг, декскетопрофена трометамол 73,8 мг);
- соблюдение гигиены;
- половой покой;
- местная терапия (мазь левомецетина 75 мг/г и метилурацила 40 мг/г; мазь метилурацил 50 мг/г и мирамистин 5 мг/г).

ВЫВОДЫ

Полученные в зарубежных исследованиях результаты свидетельствуют, что метод ФДТ является хорошо переносимой и достаточно эффективной опцией органосохраняющего лечения пациенток со склероатрофическим лихеном, плоскоклеточной гиперплазией вульвы и VIN различной степени выраженности. На данный момент опубликованы результаты ряда работ, показывающих положительные аспекты применения ФДТ с различными классами фотосенсибилизирующих агентов (в том числе 5-аминолевулиновая кислота и ее производные, хлориновые ФС и др.). Авторами исследований отмечена достаточно высокая частота полных клинических и морфологических регрессий при применении ФДТ у данных категорий пациенток [9–15].

Ввиду незначительной выборки пациенток полученные в нашем исследовании результаты на данный момент не позволяют сделать далеко идущих выводов, однако дают возможность судить о ФДТ как хорошо переносимом и потенциально эффективном методе лечения женщин со склероатрофическим лихеном, плоскоклеточной гиперплазией вульвы и VIN.

Целесообразной видится оптимизация режимов фотооблучения патологически измененных тканей и определение основных показаний для применения метода ФДТ у пациенток данных категорий.

По нашему мнению, основными показаниями для применения ФДТ в лечении склероатрофического лихена, плоскоклеточной гиперплазии вульвы и VIN являются:

- гистологически верифицированный диагноз;
- любая степень выраженности или распространенности патологического процесса;
- неэффективность ранее примененных методов лечения;
- наличие противопоказаний к применению традиционных методов лечения;
- отказ пациентки от хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reyes, M.C., Cooper, K.J. "An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis." *Clin Pathol* 67.4 (2014): 290–4.
2. Bacellar, I.O., Tsubone, T.M., Pavani, C., Baptista, M.S. "Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death." *Int J Mol Sci* 16.9 (2015): 20523–59.
3. Brackett, C.M., Gollnick, S.O. "Photodynamic therapy enhancement of anti-tumor immunity." *Photochem Photobiol Sci* 10.5 (2011): 649–52.
4. Mahner, S., Wölber, L. "Surgery or topical therapy for vulvar intraepithelial neoplasia." *Lancet Oncol* 15.12 (2014): 1287–8.
5. Grimes, C., Cunningham, C., Lee, M., Murina, A. "Use of topical imiquimod in the treatment of VIN: a case report and review of the literature." *Int J Womens Dermatol* 2.1 (2016): 35–8.
6. Ежов, В.В. Дистрофические заболевания вульвы и место лазерной ударно-волновой деструкции в лечении плоскоклеточной гиперплазии / В.В. Ежов, А.М. Торчинов, С.В. Белов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 17–22. Yezhov, V.V., Torchinov, A.M., Belov, S.V., et al. "Dystrophic diseases of the vulva and the place of laser shock wave destruction in the treatment of squamous cell hyperplasia." *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology* 14.6 (2015): 17–22.
7. Lawrie, T.A., Nordin, A., Chakrabarti, M., et al. "Medical and surgical interventions for the treatment of usual type vulvar intraepithelial neoplasia." *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2016): CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2
8. Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A. "Photodynamic therapy of cancer: an update." *CA: A Cancer J Clin* 61 (2011): 250–81.

9. Leufflen, L., Francois, A., Salleron, J., et al. "Photodynamic diagnosis with methyl-5-aminolevulinic acid in squamous intraepithelial lesions of the vulva: Experimental research." *PLoS One* 13.5 (2018): e0196753.
10. Wang, L., Kawabe, A., Kikugawa, A., et al. "Vulvar intraepithelial neoplasia treated with a combination of surgical excision and laser ablation during pregnancy." *Clin Case Rep* 6.9 (2018): 1877–9.
11. Allison, R.R., Moghissi, K. "Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms." *Clin Endosc* 46.1 (2013): 24–9.
12. Филоненко, Е.В. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний, предрака и рака вульвы / Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Л.Г. Серова // I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 19–21 мая 2016 г. – Москва, 2016. Filonenko, Y.V., Chulkova, O.V., Serova, L.G. "Photodynamic therapy of dystrophic diseases, pre-cancer and cancer of the vulva. First National congress "Reproductive oncology: from prevention and early detection to effective treatment", May 19–21, 2016. Moscow (2016).
13. Kröpf, J.M., Mitchell, L., Holton, M.A., Goldstein, A.T. "Vulvar lichen sclerosus: current perspectives." *Int J Womens Health* 12 (2020): 11–20.
14. Zhang, R., Wang, L. "Photodynamic therapy for treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: a case report and literature review." *J Int Med Res* 47.8 (2019): 4019–26.
15. Макаров, О.В. Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии / О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, Е.С. Куpeeва и др. // Вестник РГМУ. – 2014. – № 4. – С. 49–52. Makarov, O.V., Khashukoeva, A.Z., Kupeeva, E.S., et al. "Treatment of dystrophic diseases of the vulva by photodynamic therapy." *Bulletin of the RSMU* 4 (2014): 49–52.
16. van Straten, D., Mashayekhi, V., de Bruijn, H.S., et al. "Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions." *Cancers (Basel)* 9.2 (2017): 19.

17. Day, T., Weigner, J., Scurry, J. "Classic and hypertrophic vulvar lichen planus." *J Low Genit Tract Dis* 22.4 (2018): 387–95.
18. Tosti, G., Iacobone, A.D., Preti, E.P., et al. "The role of photodynamic therapy in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia." *Biomedicine* 6.1 (2018): 13.
19. Mallidi, S., Anbil, S., Bulin, A.L., et al. "Beyond the barriers of light penetration: strategies, perspectives and possibilities for photodynamic therapy." *Theranostics* 6.13 (2016): 2458–87.
20. Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., et al. "Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations." *Biomed Pharmacother* 106 (2018): 1098–1107.
21. Василюва, Л.Н. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: учеб.-метод. пособие / Л.Н. Василюва. – Минск: БГМУ, 2012. – 28 с. Vasilieva, L.N. *Benign diseases of the vulva and vagina. Manual.* Minsk. BSMU (2012): 28 p.
22. Singh, N., Ghatage, P. "Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: a scoping review." *Obstet Gynecol Int* 2020 (2020): 7480754.
23. Ostergard, S., Vorbeck, C.S., Meinert, M. "Vulvar intraepithelial neoplasia." *Ugorsk Laeger* 180.20 (2018): V12170931.
24. Mroz, P., Hashmi, J.T., Huang, Y.Y., et al. "Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy." *Expert Rev Clin Immunol* 7.1 (2011): 75–91.
25. Benov, L. "Photodynamic therapy: current status and future directions." *Med Princ Pract* 24 Suppl 1 (2014): 14–28.

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВУЛЬВЫ

Первый опыт применения метода в Украине

В.В. Дунаевская, к. мед. н., врач гинеколог-онколог Национального института рака, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад.

Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад.

Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», зав. отделом репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Д.А. Церковский, к. мед. н., зав. лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

В.С. Сольский, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель исследования: оценить переносимость и эффективность метода фотодинамической терапии (ФДТ) у пациенток с предопухолевыми заболеваниями вульвы.

Материалы и методы. Исследование выполнено с участием 10 пациенток на базе Национального института рака Украины (г. Киев). Возраст пациенток варьировал от 31 до 67 лет (средний возраст – $53,3 \pm 3,6$ года). Диагноз был установлен на основании анамнеза заболевания, жалоб и клинического осмотра пациенток, вульвоскопии и результатов морфологического исследования патологически измененных тканей вульвы. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали препарат хлоринового ряда «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) в дозах от 1 до 2,5 мг/кг. Фотооблучение патологически измененных очагов проводили через 3–4 ч после окончания инфузии ФС с использованием коагулятора лазерного универсального «Лика-хирург» («Фотоника Плюс», Украина, длина волны 660 нм) с мощностью излучения 0,4 Вт в экспозиционных дозах света от 100 до 150 Дж/см². Оценку переносимости ФДТ выполняли на основании частоты и степени выраженности нежелательных реакций (классификация СТСАЕ, версия 3.0). Оценку эффективности ФДТ осуществляли, основываясь на наличии/отсутствии жалоб, данных визуального наблюдения за изменением площади пролеченных патологических очагов и данных морфологического исследования через 3 и 6 мес после лечения (критерии ВОЗ).

Результаты. Серьезных нежелательных реакций, связанных с введением ФС и сеансом ФДТ, отмечено не было: аллергических реакций (отек Квинке, крапивница, падение артериального давления, бронхоспазм), симптомов кожной фототоксичности не выявлено. В указанные контрольные сроки наблюдения у пациенток отмечена ремиссия клинических симптомов заболевания (зуд в области вульвы) в пролеченных патологических очагах, а также высокая частота клинических и морфологических регрессий.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности и перспективности дальнейших исследований в области применения лазерных технологий и ФДТ как опции органосохраняющего лечения предопухолевых заболеваний вульвы.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, предопухолевые заболевания вульвы.

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК ІЗ ПЕРЕДПУХЛИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВУЛЬВИ

Перший досвід застосування методу в Україні

В.В. Дунаєвська, к. мед. н., лікар гінеколог-онколог Національного інституту раку, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад.

О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад.

О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦИМТ НАН України», м. Київ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Д.О. Церковський, к. мед. н., зав. лабораторією фотодинамічної терапії та гіпертермії з групою хіміотерапії Республіканського науково-практичного центру онкології та медичної радіології ім.

М.М. Александрова, м. Мінськ, Республіка Білорусь

В.С. Сольський, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: оцінити переносимість і ефективність методу фотодинамічної терапії (ФДТ) у пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви.

Матеріали і методи. Дослідження виконано за участю 10 пацієнток на базі Національного інституту раку України (м. Київ). Вік пацієнток варіював від 31 до 67 років (середній вік – $53,3 \pm 3,6$ року). Діагноз був встановлений на підставі анамнезу захворювання, скарг та клінічного огляду пацієнток, вульвоскопії і результатів морфологічного дослідження патологічно змінених тканин вульви. Як фотосенсибілізатор (ФС) використовували препарат хлоринового ряду «Фотолон» (РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) в дозах від 1 до 2,5 мг/кг. Фотоопромінення патологічно змінених осередків проводили через 3–4 год після закінчення інфузії ФС з використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, довжина хвилі 660 нм) з потужністю випромінювання 0,4 Вт в експозиційних дозах світла від 100 до 150 Дж/см². Оцінку переносимості ФДТ проводили на підставі частоти і ступеня вираженості небажаних реакцій (класифікація СТСАЕ, версія 3.0). Оцінку ефективності ФДТ здійснювали, ґрунтуючись на наявності/відсутності скарг, даних візуального спостереження за зміною площі пролікованих патологічних вогнищ і даних морфологічного дослідження через 3 і 6 міс після лікування (критерії ВООЗ).

Результати. Серйозних небажаних реакцій, пов'язаних із введенням ФС і сеансом ФДТ, відзначено не було: алергічних реакцій (набряк Квінке, кропив'янка, падіння артеріального тиску, бронхоспазм), симптомів шкірної фототоксичності не виявлено. У зазначені контрольні терміни спостереження в пацієнток відзначена ремісія клінічних симптомів захворювання (свербіж в області вульви) в пролікованих патологічних осередках, а також висока частота клінічних і морфологічних регресій.

Висновок. Отримані результати свідчать про актуальність і перспективність подальших досліджень в області застосування лазерних технологій і ФДТ як опції органозберігаючого лікування передпухлинних захворювань вульви.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, передпухлинні захворювання вульви.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VULVAR PREMALIGNANT DISEASES

First experience of its use in Ukraine

V.V. Dunaevskaya, PhD, gynecologist-oncologist, National Cancer Institute, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.F. Zakharenko, MD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

D.A. Tzerkovsky, MD, head of the Laboratory of Photodynamic Therapy and Hyperthermia with Chemotherapy Group, N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

V.S. Solskiy, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Objective of the study was to evaluate the tolerability and effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in patients with vulvar premalignant diseases.

Materials and methods. Study was performed in 10 patients on the basis of the National Cancer Institute of Ukraine (Kyiv). Age of patients ranged from 31 to 67 years old (mean age 53.3 ± 3.6 years old).

Diagnosis was made on the basis of medical history, complaints and clinical examination of patients, vulvoscopy and results of morphological examination of pathologically altered vulvar tissues. A drug of the chlorine series "Photolon" (RUE "Belmedpreparaty", Republic of Belarus) in doses from 1 to 2.5 mg/kg was used as a photosensitizer (FS). Photoirradiation of pathologically altered foci was performed 3–4 hours after the end of the FS infusion using a laser coagulator universal "Lika-surgeon" ("Photonics Plus", Ukraine, $\lambda = 660$ nm) with a radiation power of 0.4 W in exposure doses of 100 up to 150 J/cm². PDT tolerability was assessed basing on the frequency and severity of adverse reactions (CTCAE, version 3.0). PDT effectiveness was assessed basing on the presence/absence of complaints, data from visual observation of changes in the area of treated lesions and morphological examination data at 3 and 6 months after treatment (WHO criteria).

Results. No serious adverse reactions associated with FS infusion and PDT session were observed: no allergic reactions (Quincke's edema, urticaria, drop in blood pressure, bronchospasm), no symptoms of skin phototoxicity. There was remission of clinical symptoms (itch in the area of vulva) in the treated pathological centers and high frequency of clinical and morphological regressions in the control observation terms of patients.

Conclusion. Obtained results indicate the relevance and prospects of further researches in the field of laser technology and PDT as options for organ-preserving treatment of vulvar premalignant diseases.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, vulvar premalignant diseases.