

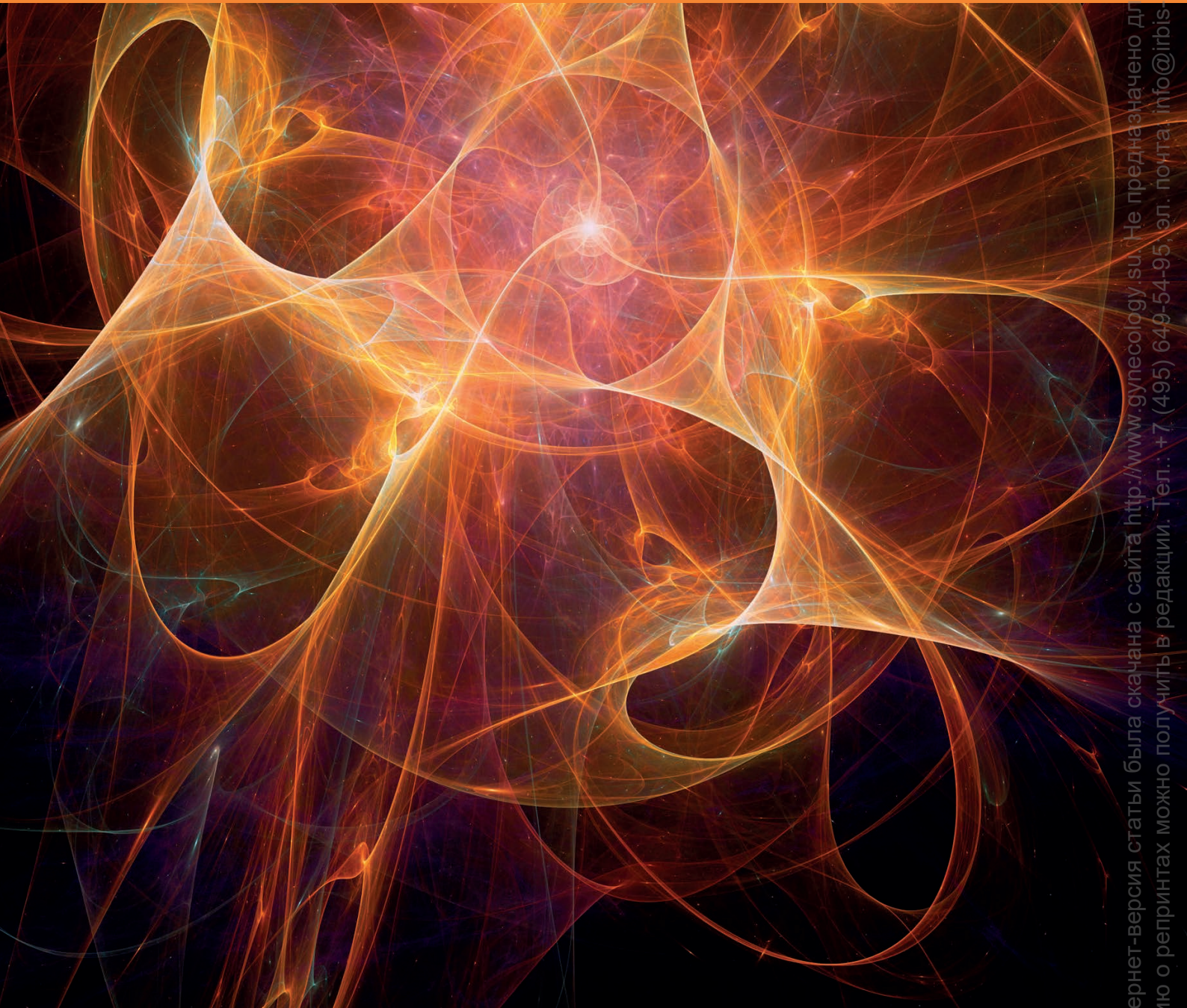
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Фотодинамическая терапия и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современные достижения и перспективы развития

А.И. Ищенко¹, И.В. Решетов¹, Е.А. Соснова¹, А.Л. Унанян¹,
А.А. Ищенко², Л.А. Ключкина¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, д. 3

Для контактов: Лидия Александровна Ключкина, e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) сегодня представляет собой высокотехнологичный, активно развивающийся метод лечения, применяемый в клинической медицине. Интерес к данному методу обусловлен прежде всего тем, что в основу деструктивного действия метода положены механизмы свободнорадикального окисления, нарушения сосудистой стромы опухолей и элиминации под действием иммунных клеток. Благодаря современным исследованиям, улучшению качества фотосенсибилизаторов и источников света, становится возможным расширить показания для применения данного метода не только в онкологической практике. Обобщенные данные об эффективности и безопасности применения метода ФДТ для лечения цервикальных поражений, а также простота применения позволяют отнести данную методику к числу перспективных направлений.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, ФДТ, флуоресцентный контроль, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эксцизионные методы лечения

Для цитирования: Ищенко А.И., Решетов И.В., Соснова Е.А., Унанян А.Л., Ищенко А.А., Ключкина Л.А. Фотодинамическая терапия и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современные достижения и перспективы развития. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(5):600–610. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.287>.

Photodynamic therapy and cervical intraepithelial neoplasia: current achievements and development prospects

Anatoly I. Ishchenko¹, Igor V. Reshetov¹, Elena A. Sosnova¹, Ara L. Unanyan¹, Anton A. Ishchenko², Lidiya A. Klyukina¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center",
Health Ministry of Russian Federation; 3 Ivankovskoe Highway, Moscow 125367, Russia

Corresponding author: Lidia A. Klyukina, e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Abstract

Nowadays, photodynamic therapy (PDT) is a high-technology actively developing treatment method used in clinical medicine. An interest in this method is primarily due to the fact that its destructive action is based on the mechanisms of free radical oxidation, altered tumor vascular stroma and immune cell-mediated elimination. Owing to current research, improving the quality of photosensitizers and light sources, it becomes possible to expand indications for using this method beyond oncological practice. Generalized data on PDT effectiveness and safety for the treatment of cervical lesions, as well as the ease to use, allow us to attribute this technique to some promising approaches.

Keywords: photodynamic therapy, PDT, fluorescence control, cervical intraepithelial neoplasia, excision treatments

For citation: Ishchenko A.I., Reshetov I.V., Sosnova E.A., Unanyan A.L., Ishchenko A.A., Klyukina L.A. Photodynamic therapy and cervical intraepithelial neoplasia: modern achievements and development prospects. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):600–610. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.287>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Основа метода фотодинамической терапии (ФДТ) – 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.
- ▶ ФДТ успешно применяется при лечении злокачественных новообразований, большинство из которых составляют опухоли кожи, ротоглотки, лёгкого, мочевого пузыря, органов желудочно-кишечного тракта, неонкологических заболеваний в дерматологии, офтальмологии и гинекологии.
- ▶ В онкогинекологии ФДТ применяют как самостоятельную методику или в составе комплексной терапии преинвазивных и начальных стадий рака вульвы и шейки матки и интраоперационно в составе комплексной терапии при раке яичников.

Что нового дает статья?

- ▶ ФДТ шейки матки может быть рекомендована с противовирусной целью после ножевой ампутации, лазерной, электро-, радиоволновой эксцизии и конизации шейки матки, а также как альтернативный диатермо- и радиокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации метод лечения цервикальной папилломавирусной инфекции (ВПЧ).
- ▶ Применение ФДТ не сопровождается повреждением нормальных тканей, не происходит структурной деформации и стеноза цервикального канала.
- ▶ Продemonстрировано преимущество флуоресцентной диагностики при проведении ФДТ, что позволяет повысить эффективность данного метода.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Сохранение структуры шейки матки при применении метода ФДТ будет способствовать профилактике акушерских осложнений.
- ▶ Противовирусный эффект метода ФДТ может активно применяться с целью эрадикации ВПЧ-инфекции и профилактики рецидивов патологии шейки матки.
- ▶ Метод ФДТ может применяться как самостоятельная терапия или в сочетании с хирургическими методами лечения преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки у пациенток, планирующих беременность.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The photodynamic therapy (PDT) is based on using special substances – photosensitizers that selectively accumulate in pathological cells and increase light sensitivity thereof. Light waves of a certain length may cause such substances to undergo a photochemical reaction and resulting in formation of reactive oxygen species destroying malignant cells.
- ▶ PDT is successfully used in the treatment of malignant neoplasms, most of which represent tumors of the skin, oropharynx, lung, bladder, gastrointestinal tract organs, as well as non-oncological diseases in dermatology, ophthalmology and gynecology.
- ▶ In oncogynecology, PDT is used as a stand-alone technique or as part of complex therapy for pre-invasive and initial stages of vulvar and cervical cancer as well as intraoperatively as a part of combination therapy for ovarian cancer.

What are the new findings?

- ▶ PDT of the cervix can be recommended for antiviral purposes after knife amputation, laser, electro-, radio wave excision and cervical conization, as well as an alternative diathermic and radiocoagulation, cryodestruction, laser vaporization method in treatment of cervical papillomavirus infection (HPV).
- ▶ PDT use is not accompanied by damage to normal tissues, lacking any profound scarring and stenosis of the cervical canal.
- ▶ The advantage of fluorescence diagnostics during PDT is demonstrated, which allows to increase the effectiveness of this method.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Preservation of cervical structure during PDT method will contribute to prevention of obstetric complications.
- ▶ The PDT antiviral effect can be actively used to eradicate HPV infection and prevent recurrence of cervical pathology.
- ▶ PDT method can be used as a stand-alone therapy or in combination with surgical methods for treatment of pre-invasive and invasive forms of cervical cancer in pregnancy-planning patients.

Введение / Introduction

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) органов репродуктивной системы женщин по-прежнему остается в центре внимания во всем мире, что связано с ежегодным увеличением уровня заболеваемости данной группы, а также сохранением высокой смертности от них. По результатам статисти-

ческого отчета 2020 г. Международного агентства по изучению рака (МАИР; англ. International Agency for Research on Cancer, IARC), во всем мире зафиксировано 604127 новых случаев злокачественных новообразований шейки матки (РШМ). Традиционные подходы к лечению онкологических заболеваний – хирургические, химиотерапевтические и радиотерапевтические постоянно совершенствуются. Но несмотря на

это, и сегодня их применение не всегда эффективно и в большом проценте случаев влечет за собой развитие токсических эффектов и осложнений, а именно, депрессию иммунитета и интоксикацию, длительный восстановительный период, а также приводит к существенному нарушению фертильности, что значительно затрудняет реализацию репродуктивной функции молодых женщин. В связи с этим весьма актуальным является исследование и внедрение в широкое использование для лечения ЗНО высокотехнологичных, перспективных, локальных форм терапии, обладающих низкой системной токсичностью и высокой эффективностью, одной из которых является метод фотодинамической терапии (ФДТ). В основу данного метода положены несколько механизмов: с одной стороны, это селективная деструкция пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия на них при световой активации фотосенсибилизатора, что приводит к гибели клеток по законам свободнорадикального механизма [1]; с другой, это нарушение сосудистой стромы опухолей и элиминация под действием иммунных клеток.

Метод ФДТ существует уже более 50 лет, однако существенные недостатки фотосенсибилизирующих препаратов и отсутствие мощных источников света долгое время не позволяли активно внедрить данный метод в ежедневную клиническую практику. И только в 1970 г. Т.Д. Dougherty с соавт., работавшими с соединениями порфирина, удалось создать надежные источники света и подходящие фотосенсибилизирующие препараты, что позволило провести соответствующие клинические испытания, доказывающие ценность ФДТ для онкологического сообщества [2].

Анализируя опыт многолетнего использования ФДТ в клинической медицине, можно резюмировать, что сегодня значительно расширился спектр возможностей использования данного метода не только для лечения ЗНО, но также становится возможным успешное его применение для заболеваний неопухлевой природы в гинекологической практике [1, 3, 4]. Таким образом, уже сегодня в литературе публикуются успешные результаты лечения методом ФДТ таких патологий, как фоновые и предраковые заболевания шейки матки и вульвы, гиперплазия эндометрия и миома матки, хронический эндометрит, склероатрофический лихен вульвы, а также рак молочной железы [5].

В данном обзоре литературы проводится анализ особенностей и роли ФДТ, а также эффективности данного метода при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN) у женщин репродуктивного возраста, так как именно для женщин данной возрастной группы крайне важной остается проблема успешной реализации репродуктивной функции после проведенного лечения.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современное состояние проблемы / Cervical intraepithelial neoplasia: current state of the problem

Эпидемиология, этиология и патогенез / Epidemiology, etiology and pathogenesis

Выбор эффективного метода лечения РШМ в течение уже многих десятилетий остается одним из актуальных вопросов в онкогинекологии. Статистические данные Российской Федерации свидетельствуют, что в 2018 г. в структуре онкологических заболеваний женщин наибольший удельный вес заняли ЗНО органов репродуктивной системы (38,3 %), из них 17,4 % составили ЗНО половых органов, среди которых было зарегистрировано более 17,7 тыс. случаев ЗНО шейки матки (5,3 %) [6]. Важно отметить, что среди женщин репродуктивного возраста до 40 лет удельный вес РШМ составил 23,0 %; существенна и роль РШМ как причина смерти женщин моложе 30 лет (7,1 %) [6]. Несомненно, факт сохранения высокой заболеваемости РШМ и отрицательная склонность к омоложению подтверждают необходимость поиска, разработки и внедрения новых подходов к патогенетически подтвержденному лечению и своевременной профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (англ. squamous intraepithelial lesions, SIL) и РШМ.

Особое место в данном вопросе отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ) как основному этиологическому фактору цервикального канцерогенеза, ДНК которого обнаруживается в 98,7 % всех случаев РШМ [7]. Вероятность возникновения ВПЧ-инфекции в течение жизни составляет около 80 % и чаще всего проходит в транзитной форме [8], наиболее часто впервые выявляется среди сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 30 лет [9]. Пик появления ВПЧ возрастает от момента первого сексуального контакта и продолжается в течение всей жизни с постепенным уменьшением риска инфицированности с возрастом, но увеличением риска формирования персистирующей ВПЧ-инфекции. По данным одного исследования, через 4 года после первого полового акта более 50 % молодых женщин были инфицированы цервикальной ВПЧ-инфекцией [10]. В ряде случаев наблюдается исчезновение ВПЧ-инфекции в течение нескольких месяцев без терапии, а до 90 % всех случаев ВПЧ-инфекции спонтанная элиминация происходит в течение 2 лет [11].

Согласно данным Коллегии американских патологов (англ. College of American Pathologists, CAP) ежегодно у более 1 млн женщин диагностируют CIN I (легкая дисплазия), у более 500 тыс. – CIN II и III (умеренная и тяжелая дисплазия) [12]. Корреляция между частотой обнаружения ДНК ВПЧ-инфекции и степенью

неопластических изменений шейки матки не вызывает сомнений и увеличивается прямо пропорционально степени неопластических изменений в цервикальном эпителии, составляя 25 % при CIN I, 80 % при CIN II и 88 % при CIN III; в то же время аналогичные изменения в цервикальном эпителии выявляются только у 10–20 % ВПЧ-негативных женщин [13]. Порядка 60 % CIN I регрессируют через 1 год [14].

Прогрессирование в инвазивный РШМ связывают со стойкой персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ 16 и 18, которые обуславливают развитие до 70 % инвазивного РШМ и предраковых поражений, из которых ВПЧ 16-го типа обладает самым высоким канцерогенным потенциалом и выявляется в 60 % всех случаев РШМ [15–18]. Наиболее часто встречающийся, по данным литературы в 90 %, плоскоклеточный тип РШМ в 100 % является ВПЧ-позитивным, в то время как аденокарцинома шейки матки ВПЧ-позитивна в 86 % случаев [19–21]. Важно отметить, что при диагностировании CIN I прогрессируют около 25 % данных образований, в CIS (англ. *carcinoma in situ*; карцинома *in situ* – внутриэпителиальный рак) прогрессируют 10 % образований, а в инвазивный РШМ – 1 %. В то же время в инвазивный РШМ прогрессируют 5 % CIN II и 12–15% случаев CIN III [22].

Проблема выбора метода лечения цервикальных поражений / Selecting treatment method for cervical lesions

После установления диагноза возникает проблема выбора эффективного, безопасного и патогенетически обоснованного метода лечения, учитывая, что большинство пациенток с CIN – это пациентки репродуктивного возраста, которым еще только предстоит реализация репродуктивной функции, а следовательно, все возможные эффекты метода лечения на репродуктивную функцию женщины должны быть учтены.

Основная цель лечения CIN заключается в удалении зоны трансформации, а общепринятыми во всем мире являются методы абляции (деструкции) и эксцизии (иссечения) [22]. Главной отличительной особенностью данных методик считается возможность получения материала для гистологического исследования при применении эксцизионных методов. Гистологическое исследование биоптата шейки матки позволяет провести точную оценку тканей по краю зоны резекции, что крайне важно для выявления участков микроинвазивного рака, участки которого могли не попасть в зону биопсии [22]. Наличие тяжелых интраэпителиальных неоплазий шейки матки предполагает проведение именно хирургического лечения.

Аблятивные методы лечения возможно применять только при определенных условиях: если поражение затрагивает менее 75 % шейки матки, нет данных вовлечения в патологический процесс эндоцервикса, нет данных за тяжелые поражения (CIN II–III/CIS) или по-

дозрения на инвазию, а зона трансформации полностью визуализируется (1-й тип зоны трансформации) [23, 24]. Важным недостатком аблятивных методов лечения является разрушение зоны трансформации, что делает невозможным проведение гистологического исследования [25]. Метод криодеструкции применяется только при выявлении CIN I [24].

К эксцизионным методам относятся: петлевая эксцизия шейки матки (англ. *loop electrosurgical excision procedure, LEEP*); электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации (англ. *large loop excision of the transformation zone, LLET*); конизация шейки матки; холодная ножевая конизация, которая предлагает глубокое иссечение зоны трансформации шейки матки [25]. На сегодняшний день конизация шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и, по показаниям, полости матки является оптимальным объемом хирургического лечения женщин с подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени и микроинвазивным РШМ (IA1 стадии без лимфоваскулярной инвазии) в соответствии с клиническими рекомендациями ассоциации онкологов России [25].

Длительное время стандартным органосохраняющим методом лечения CIN считалась ножевая конизация шейки матки, но сегодня данный метод используется достаточно редко, а большее распространение во всем мире получил метод петлевой эксцизии шейки матки, в ходе данной процедуры проводится иссечение ткани шейки матки проволочной петлей различного размера [26].

Применение эксцизионных методов лечения в большей степени сопровождается развитием ранних и поздних осложнений, среди которых обильные кровотечения, воспаление, стеноз цервикального канала, а также смещение зоны трансформации [27, 28].

У молодых женщин следует с осторожностью применять методы эксцизии, поскольку по результатам многочисленных исследований была выявлена взаимосвязь данных методов лечения и неблагоприятных исходов беременностей.

Х.Х. Liu с соавт. провели метаанализ 24 опубликованных исследований, по результатам которого был выявлен более высокий риск акушерских осложнений, а именно, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодного пузыря и более высокий процент рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г) в группе женщин, которым было проведено эксцизионное лечение CIN шейки матки [29].

Применение метода холодной ножевой конизации шейки матки было ассоциировано с большим риском преждевременных родов по сравнению с петлевой электроэксцизией шейки матки. Также достаточно высокий риск преждевременных родов был результатом глубокой конизации шейки матки при условии глубины удаляемого конуса более 15 мм [30].

По данным метаанализа G. Jin с соавт. из 26 опубликованных исследований, процедура LEEP в наибольшей степени ассоциирована с риском преждевременных родов до 32-й недели гестации (относительный риск (ОР) = 1,98; 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,31–2,98), экстремальных преждевременных родов до 28-й недели гестации (ОР = 2,33; 95 % ДИ = 1,84–2,94), с преждевременным разрывом плодных оболочек (ОР = 1,88; 95 % ДИ = 1,54–2,29) и низкой массой плода при рождении менее 2500 г (ОР = 2,48; 95 % ДИ = 1,75–3,51). Длина шейки матки менее 3 см была достоверно ниже после данной процедуры по сравнению с группой контроля (ОР = 4,88; 95 % ДИ = 1,56–15,25). Авторами не было выявлено значимой зависимости между LEEP и высоким риском кесарева сечения, перинатальной смертностью, мертворождаемостью, а также частотой индукции родовой деятельности [31].

По данным F.J. Bruinsma и M.A. Quinn, применение аблятивных методов лечения CIN также ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов и составляет 1,47 (95 % ДИ = 1,24–1,74), против 2,19 (95 % ДИ = 1,93–2,49) в результате проведения конизации шейки матки [32].

Следовательно, эксцизионные методы лечения наиболее часто ассоциированы с неблагоприятными акушерскими исходами.

Проблема рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки / Recurrent cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer

После проведенного органосохраняющего лечения шейки матки требуется динамическое наблюдение, которое включает: цитологическое исследование соскобов экзоцервикса, эндоцервикса, полимеразной цепной реакции (ПЦР) ВПЧ-инфекции, а также проведение кольпоскопии. Однако, проблема рецидивов CIN и РШМ на сегодняшний день, к сожалению, не теряет свою актуальность и определяется от 5 до 25 % случаев, большинство из которых выявляются гистологически в течение первых 24 мес после проведенного лечения [33].

По данным L. Xiang с соавт., при оценке частоты рецидивов у 1089 пациенток после конизации шейки матки было выявлено следующее: рецидив заболевания был диагностирован у 50 (4,6 %) пациенток, при этом в течение 1 года после конизации рецидив был выявлен у 56 %, в течение 2 лет рецидив был обнаружен у 74 % пациенток [34].

После проведенного хирургического лечения развитие рецидива заболевания связывают с совокупностью ряда факторов, среди которых предиктором риска развития рецидива является положительный край зоны резекции, от наличия или отсутствия которого зависит необходимость повторного хирургического лечения [26, 34]. Сравнение методов LEEP и холод-

ной ножевой конизации показало, что положительный край зоны резекции варьирует в широких пределах – от 12,09 до 51,0 % после метода LEEP и от 5,8 до 30,0 % после холодной ножевой конизации, соответственно [26, 35]. J.-Y. Chen с соавт. при дальнейшей оценке развития рецидивов в данных группах обнаружили, что в группе LEEP с положительным краем зоны резекции (12,09 %) рецидив был обнаружен в 15,7 % после проведения биопсии по сравнению с 18,07 % в группе после холодной ножевой конизации (5,8 %) [26]. Установлено, что более высокая частота неполного иссечения наблюдается у пожилых пациентов, что может быть связано с увеличением хирургических трудностей вследствие атрофии половых путей, а также глубокой инверсии зоны трансформации [26]. Однако при наличии отрицательного края зоны резекции рецидив заболевания также можно наблюдать, по данным литературы, в 3,0 % случаев [35]. Метаанализ Y. Jiang с соавт. из 18 ретроспективных исследований показал, что после метода LEEP положительный край зоны резекции выявлялся у 44 %, а после холодной ножевой конизации – в 29 % случаев. Авторы также заключили, что конизация методом LEEP в 1,55 раза увеличивала риск получения положительного края зоны резекции по сравнению с холодной ножевой конизацией для пациенток с диагнозом CIS [36].

Другими немаловажными факторами развития рецидива CIN являются поражение эндоцервикальных крипт и сохраняющаяся персистенция ВПЧ-инфекции после лечения [26]. Важно отметить, что частота встречаемости положительного края зоны резекции, мультицентричности изменений и поражения желез шейки матки возрастает с увеличением степени тяжести поражения и таким образом чаще наблюдается при HSIL (англ. high grade squamous intraepithelial lesion; плоскоклеточное интраэпителиальное поражение тяжелой степени, что соответствует CIN 2 и CIN 3), чем при LSIL (англ. low-grade squamous intraepithelial lesion; плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени, что соответствует CIN 1) [37]. Поражение эндоцервикальных крипт наблюдается у 15–58 % женщин, тем самым обуславливая более глубокое или мультифокальное поражение со скрытыми штаммами ВПЧ-инфекции глубоко в криптах желез, что является предиктором более высокого риска развития рецидива [26]. По данным J.-Y. Chen с соавт., вовлечение желез коррелировало в 80,77 % с положительным краем зоны резекции, в то время как рецидив без железистого поражения наблюдался только у 18,23 % пациенток с положительным краем зоны резекции [26].

Реактивация латентной формы ВПЧ-инфекции с последующим стимулированием процессов пролиферации эпителия может являться ведущим фактором в развитии цервикальных рецидивов [38]. В течение первых 24 мес после проведенного лечения

ВПЧ-ассоциированные рецидивы CIN и РШМ наблюдаются от 15 до 78 % случаев [33, 39]. По данным литературы, в течение трех лет после лечения CIN персистенция ВПЧ-инфекции варьирует в широких пределах – от 0 до 47 % [40]. Динамическая оценка персистенции ВПЧ-инфекции после проведенного лечения методами ЛЕЕР и конизации показала, что через 3, 6, 12 и 24 мес персистенция ВПЧ после ЛЕЕР составляла 28, 21, 21 и 9 %, а после конизации (кроме петлевой) – 20, 6, 4 и 2 %, соответственно [26]. Рецидив CIN наблюдался у 92,31 % ВПЧ-положительных женщин, у которых по данным биопсии был обнаружен положительный край зоны резекции, по сравнению с 7,69 % ВПЧ-отрицательных женщин с положительным краем зоны резекции [26].

Таким образом, достаточно большой риск развития рецидива CIN связан с длительной персистенцией ВПЧ, а также реактивацией вирусного генома, что диктует необходимость внедрения в широкую практику новых патогенетически обоснованных методов лечения вирус-ассоциированной цервикальной патологии, которые были бы направлены не только на удаление зоны трансформации, но и на элиминацию вирусного генома.

Фотодинамическая терапия / Photodynamic therapy

Одним из многообещающих методов органосохраняющего лечения и профилактики ВПЧ-ассоциированных рецидивов сегодня рассматривается метод ФДТ. Успешность данной процедуры у молодых пациенток с диагнозом CIN сегодня не вызывает сомнений и составляет по данным ряда исследований от 64,2 до 98,1 %, что подтверждается не только морфологической составляющей, но и значительным противовирусным эффектом [41, 42].

Сравнительная эффективность ФДТ в зависимости от фотосенсибилизатора / Photosensitizer-based comparative PDT efficiency

По данным исследования, проведенного с фотосенсибилизатором – производным гематопорфирина у 31 пациентки с морфологически верифицированным CIN (2 пациентки с CIN II и 29 с CIN III), через 12 мес наблюдения была выявлена полная регрессия неоплазии шейки матки по данным морфологического исследования, и только у 6 пациенток ПЦР ВПЧ оставался положительным, несмотря на проведенное лечение [43]. Сравнительный анализ эффективности двух фотосенсибилизаторов – метиламинолевулинат (MAL) и гексаминолевулинат (HAL) среди 67 женщин с дисплазией шейки матки от легкой до тяжелой степени продемонстрировал, что порядка 67 % полного ответа на лечение было достигнуто при использовании фотосенсибилизатора HAL [44].

Достаточно высокая терапевтическая эффективность была продемонстрирована в исследовании с использованием фотосенсибилизатора тринатриевая соль хлорина Е6 (АО Белмедпрепараты, Республика Беларусь) при наблюдении в течение 1 года после ФДТ 112 пациенток с диагнозом CIN II и III: полная опухолевая регрессия, подтвержденная результатами морфологических исследований, была выявлена у 104 (92,8 %) пациенток [45].

Результаты ряда исследований подтверждают, что деструктивное воздействие на персистирующую форму ВПЧ-инфекции в видимых ВПЧ-ассоциированных измененных участках шейки матки и в мультифокальных очагах поражения со скрытыми формами ВПЧ-инфекции обуславливает возможный противовирусный эффект ФДТ. При оценке эрадикации ДНК ВПЧ-инфекции после лечения важно учитывать, что темпы эрадикации зависят как от его генотипа, так и от наличия моно- или смешанной инфекции [13]. Эрадикация ДНК ВПЧ по результатам исследования с фотосенсибилизатором тринатриевая соль хлорина Е6 (АО Белмедпрепараты, Республика Беларусь) была подтверждена ПЦР в 53,4 % случаев [45]. Высокая эффективность в отношении ВПЧ-инфекции была также достигнута при использовании фотосенсибилизатора HAL и составила 63 % через 6 мес после процедуры, а частота ремиссии составила 71 % при наличии CIN I, 50 % при CIN II и 71 % при CIN III [46].

Сравнительная эффективность ФДТ с различными фотосенсибилизаторами и эксцизионных методов лечения / Comparative efficacy of PDT with various photosensitizers and excisional treatments

Процедура ФДТ является альтернативным методом для избирательного удаления исключительно пораженных тканей шейки матки, таким образом сохраняя анатомо-функциональные особенности шейки матки у фертильных женщин после лечения.

С.Н. Jeong с соавт. сравнивали эффективность лечения пациенток с диагнозом CIN II–III методами ФДТ с фотогемом и ЛЕЕР. При контрольном исследовании после лечения полный эффект был выявлен в 93 % случаев после ФДТ и в 95 % после ЛЕЕР, а по данным контрольного ПЦР-анализа, ДНК ВПЧ-инфекции не определялась в 84 и 82 % случаев соответственно [47].

Группа исследователей М.С. Choi с соавт. сравнивали эффективность ФДТ в сочетании и без ЛЕЕР/конизации в качестве метода сохранения фертильности у молодых пациенток с диагнозом CIN II и III. У 98,1 % пациенток была выявлена полная ремиссия через 1 год после лечения [42]. ВПЧ-инфекция определялась у 96,3 % до лечения, при проведении ПЦР-анализа после лечения ДНК ВПЧ была отрицательной у 89,8 % через 3 мес и через 12 мес у 87,0 % пациенток. Из этого следует, что ФДТ в сочетании и без ЛЕЕР/конизации может рассматриваться как альтернативный и эффективный, консервативный метод

лечения CIN у молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию [42]. Не менее высокая эффективность была зарегистрирована при проведении ФДТ культи шейки матки препаратом 5-аминолевулиновая кислота (ФГУП ГНЦ НИОПИК, Россия) на втором этапе комбинированного лечения после высокой конусовидной ампутации шейки по поводу CIS и P1M IA1 стадии: абсолютная эрадикация штаммов ВПЧ-инфекции была достигнута у 94 % пациенток, в остальных наблюдениях вирусная нагрузка определялась как клинически малозначимая [13].

Преимущества флуоресцентного контроля ФДТ цервикальных поражений: «облучаю то, что вижу – вижу то, что облучаю» / Advantages of fluorescent PDT control of cervical lesions: “I irradiate what I see – I see what I irradiate”

Опухолевая трансформация клеточных элементов сопровождается ускорением клеточного метаболизма [48]. В первую очередь в клеточном метаболизме участвуют коферменты – восстановленный флавинадениндинуклеотид (ФАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), которые катализируют окислительно-восстановительные реакции в клетках и при возбуждении излучают спектры флуоресценции [49]. Кроме того, из всех известных эндогенных флуорофоров наибольший интерес для онкологии представляет протопорфирин IX, содержание которого достоверно выше в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками тканей [50, 51]. При воздействии соответствующей длины волны на канцерогенные клетки, содержащие большое количество протопорфирина IX, выявляется сильная красная флуоресценция, и таким образом можно интраоперационно визуально отличить канцерогенные клетки от окружающих нормальных клеток, которые накапливают протопорфирин IX в гораздо меньшей степени [51].

В основу флуоресцентной диагностики ЗНО заложена способность опухолевых клеток к избирательному накоплению молекул фотосенсибилизатора в связи с измененным метаболизмом клеток с последующей возможностью обнаружения молекул препарата по измененным спектрам экзогенной флуоресценции из области, освещаемой лазерным облучением. Данный метод диагностики обладает неоспоримыми преимуществами: во-первых, происходит прицельное облучение места с наибольшей концентрацией фотосенсибилизирующего вещества, во-вторых, постоянная оценка интенсивности свечения способствует прекращению флуоресценции в нужное время, а именно, в результате полного распада молекул фотосенсибилизатора он полностью обесцвечивается, и необходимости дальнейшего проведения облучения нет. Возможности применения флуоресцентной диагностики с различными фотосенсибилизаторами для диагностики предраковых заболеваний, P1M, а также рецидива

цервикального рака на сегодняшний день активно исследуются по всему миру. Так, по результатам исследования J. Gu с соавт., при изучении дифференцировки нормального цервикального эпителия и предраковых поражений шейки матки (CIN1, CIN2, CIN) усредненная чувствительность и специфичность составили 94,6 % и 84,3 % соответственно [52]. По результатам исследования сравнительной эффективности методов диагностики дисплазии шейки матки и рецидивов заболевания, наиболее высокая точность диагностики была выявлена при включении в комплекс обследования флуоресцентной спектроскопии [53]. По данным автора, эффективность достигала 94,0 % при впервые диагностированной дисплазии шейки матки и 92,0 % при выявлении рецидива заболевания [53].

Таким образом, измерение как эндогенных, так и экзогенных флуорофоров характеризует морфологическую и биохимическую составляющие исследуемых тканей на субклеточном уровне, что позволяет дифференцировать нормальные клетки от опухолевых и представляет большой потенциал для клинической медицины [48].

Заключение / Conclusion

Флуоресцентный контроль является необходимой составляющей ФДТ, позволяющей повысить эффективность проведения данного метода лечения. ФДТ как метод выбора для лечения пациенток с диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии обеспечивает высокую эффективность за счет селективного разрушения пораженных тканей, что в свою очередь сохраняет структурно-функциональную особенность шейки матки и позволяет уменьшить неблагоприятное влияние на течение последующих беременностей у данных пациенток; высокую степень противовирусной эффективности за счет «точечного» воздействия на вирусный геном, что подтверждается высоким процентом элиминации ДНК ВПЧ по результатам ПЦР-анализа после лечения; а совокупность данных эффектов является высоко патогенетически обоснованной и обеспечивает снижение частоты рецидивов заболевания в группе молодых женщин, заинтересованных в успешной реализации репродуктивной функции.

Представленная информация позволяет акцентировать внимание специалистов на перспективах применения метода ФДТ в клинической практике. Важной особенностью метода ФДТ является отсутствие необходимости в трудовой реабилитации, что обеспечивает экономическую значимость. Помимо профилактики и лечения P1M, данный метод можно рассматривать с позиции вторичной профилактики ВПЧ-инфекции, а также использовать как самостоятельный метод лечения, что наряду с экономической составляющей только расширяет перспективы применения метода в гинекологии и онкогинекологии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.01.2022. В доработанном виде: 13.05.2022.	Received: 17.01.2022. Revision received: 13.05.2022.
Принята к печати: 19.08.2022. Опубликовано: 30.10.2022.	Accepted: 19.08.2022. Published: 30.10.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Wan M.T., Lin J.Y. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:145–63. <https://doi.org/10.2147/CCID.S35334>.
- Dougherty T.J. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1984;2(2):83–116. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(84\)80016-5](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(84)80016-5).
- Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F. et al. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(3):148–54. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2>.
- Akaza E., Mori R., Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2008;28(5):717–22. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31816577cb>.
- Li X., Ferrel G.I., Guerra M.C. et al. Preliminary safety and efficacy results of laser immunotherapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10(5):817–21. <https://doi.org/10.1039/c0pp00306a>.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. [Дата обращения: 15.01.2022].
- Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–5. <https://doi.org/10.1002/path.4424>.
- Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W.J.G. et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2020;124:102–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.009>.
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. In: Current perspectives in human papillomavirus. London, United Kingdom: IntechOpen, 2019. 1–13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81581>.
- Handler M.Z., Handler N.S., Majewski S., Schwartz R.A. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):743–56; quiz 757–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.040>.
- Martin D., Gutkind J.S. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Oncogene*. 2008;27 Suppl 2:S31–42. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.351>.
- Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):331–5. <https://doi.org/10.5858/134.3.331>.
- Новикова Е.Г., Трушина О.И. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов начального рака шейки матки. *Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение*. 2018;(1):34–43.
- Mello V., Sundstrom R.K. Cancer, Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK544371.
- Runge A.S., Bernsteina M.E., Lucasa A.N., Tewari K.S. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;29:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.05.008>.
- Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M. et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2019.12.009>.
- Wang R., Pan W., Jin L. et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020;471:88–102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>.
- Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102(19):1478–88. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq356>.
- Seoud M., Tjalma W.A., Ronse V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. *Vaccine*. 2011;29(49):9148–58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.115>.
- Holl K., Nowakowski A.M., Powell N. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2858–68. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>.
- Pirog E.C. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1653–67. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0356-RA>.
- Govindappagari S., Schiavone M.B., Wright J.D. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):528–36. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318236c606>.
- WHO guidelines. Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. 40 p. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44776/9789241502856_eng.pdf?sequence=1. [Дата обращения: 15.01.2022].
- WHO guidelines. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. 60 p. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94830/9789241548694_eng.pdf?sequence=1. [Дата обращения: 15.01.2022].
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 55 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Dobrok-i-predrakovy-e-zabolevaniya-shejki-matki.pdf>. [Дата обращения: 15.01.2022].
- Chen J.-Y., Wang Z.-L., Wang Z.-Y. et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine*

- (Baltimore). 2018;97(41):e12792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012792>.
27. Sangkarat S., Ruengkachorn I., Benjapib M. et al. Long-term outcomes of a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):1035–9. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.1035>.
 28. Leimbacher B., Samartzis N., Imesch P. et al. Inpatient and outpatient loop electrosurgery excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1441–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2148-7>.
 29. Liu X.-X., Qin F., Li X. The effects of excisional procedures of the uterine cervix on outcomes of pregnancy: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):9806–16.
 30. Guo H.J., Guo R.X., Liu Y.L. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):79–82.
 31. Jin G., Lanlan Z., Li C., Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP): a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):85–99. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2955-0>.
 32. Bruinsma F.J., Quinn M.A. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2011;118(9):1031–41. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x>.
 33. Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):441–50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70078-X).
 34. Xiang L., Li J., Yang W. et al. Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131790>.
 35. Baalbergen A., Helmerhorst T.J.M. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix – a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):1543–8. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000260>.
 36. Jiang Y., Chen C., Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170587>.
 37. Kir G., Karabulut M.H., Topal C.S., Yilmaz M.S. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(9):1206–10. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01847.x>.
 38. Fu Y., Chen C., Feng S. et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:851–6. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81802>.
 39. Баженов А.Г., Гусейнов К.Д., Хаджимба А.В. и др. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки. *Вопросы онкологии*. 2009;55(3):319–26.
 40. Rositch A.F., Soeters H.M., Offutt-Powell T.N. et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):767–79. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.040>.
 41. Zhang W., Zhang A., Sun W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10864. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010864>.
 42. Choi M.C., Jung S.G., Park H. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg Med*. 2013;45(9):564–72. <https://doi.org/10.1002/lsm.22187>.
 43. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Intern J Clin Oncol*. 2003;8(5):322–5. <https://doi.org/10.1007/s10147-003-0354-4>.
 44. Soergel P., Dahl G.F., Onsrud M., Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinic acid and hexaminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*. 2012;44(6):468–74. <https://doi.org/10.1002/lsm.22041>.
 45. Istomin Y.P., Lapzhevich T.P., Chalaev V.N. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(3):144–51. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.06.005>.
 46. Soergel P., Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*. 2008;40(9):611–5. <https://doi.org/10.1002/lsm.20686>.
 47. Jeong C.H. Photodynamic therapy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. In: Book of abstracts. 10th World Congress of the International Photodynamic Association. Munich, Germany, 2005. 1405.
 48. Marcu L. Fluorescence lifetime techniques in medical applications. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):304–31. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0495-y>.
 49. Rocheleau J.V., Head W.S., Piston D.W. Quantitative NAD(P)H/flavoprotein autofluorescence imaging reveals metabolic mechanisms of pancreatic islet pyruvate response. *J Biol Chem*. 2004;279(30):31780–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314005200>.
 50. Wang X., Wang Y., Zhang Z. et al. Discriminating different grades of cervical intraepithelial neoplasia based on label-free phasor fluorescence lifetime imaging microscopy. *Biomed Opt Express*. 2020;11(4):1977–90. <https://doi.org/10.1364/BOE.386999>.
 51. Takahashi K., Ikeda N., Nonoguchi N. et al. Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence. *Neuro Oncol*. 2011;13(11):1234–43. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor116>.
 52. Gu J., Fu C.Y., Ng B.K. et al. Enhancement of early cervical cancer diagnosis with epithelial layer analysis of fluorescence lifetime images. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125706>.
 53. Аминова И.П. Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки. *Biomedical Photonics*. 2015;4(4):11–6. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-4-11-16>.

References:

1. Wan M.T., Lin J.Y. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:145–63. <https://doi.org/10.2147/CCID.S35334>.
2. Dougherty T.J. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1984;2(2):83–116. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(84\)80016-5](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(84)80016-5).
3. Juarraz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F. et al. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(3):148–54. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2>.
4. Akaza E., Mori R., Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2008;28(5):717–22. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31816577cb>.
5. Li X., Ferrel G.I., Guerra M.C. et al. Preliminary safety and efficacy results of laser immunotherapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10(5):817–21. <https://doi.org/10.1039/c0pp00306a>.
6. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. [Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj]. Moscow: Moskovskij nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij institut imeni P.A. Gercena – filial Federal'nogo gosudarstvennogo byudzhethnogo uchrezhdeniya «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr radiologii» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2019. 250 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. [Accessed: 15.01.2022].
7. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–5. <https://doi.org/10.1002/path.4424>.

8. Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W.J.G. et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2020;124:102–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.009>.
9. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. In: Current perspectives in human papillomavirus. London, United Kingdom: IntechOpen, 2019. 1–13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81581>.
10. Handler M.Z., Handler N.S., Majewski S., Schwartz R.A. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):743–56; quiz 757–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.040>.
11. Martin D., Gutkind J.S. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Oncogene*. 2008;27 Suppl 2:S31–42. <https://doi.org/10.1038/nc.2009.351>.
12. Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(3):331–5. <https://doi.org/10.5858/134.3.331>.
13. Novikova E.G., Trushina O.I. Photodynamic therapy in prevention of early cervical cancer HPV-related relapses. [Fotodinamicheskaya terapiya v profilaktike VPCh-assotsirovannykh recidivov nachal'nogo raka shejki matki]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;(1):34–43. (In Russ.).
14. Mello V., Sundstrom R.K. Cancer, Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK544371.
15. Rungea A.S., Bernsteina M.E., Lucasa A.N., Tewari K.S. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;29:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.05.008>.
16. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M. et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2019.12.009>.
17. Wang R., Pan W., Jin L. et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020;471:88–102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>.
18. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102(19):1478–88. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq356>.
19. Seoud M., Tjalma W.A., Ronsse V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. *Vaccine*. 2011;29(49):9148–58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.115>.
20. Holl K., Nowakowski A.M., Powell N. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2858–68. <https://doi.org/10.1002/ijc.29651>.
21. Pirog E.C. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1653–67. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0356-RA>.
22. Govindappagari S., Schiavone M.B., Wright J.D. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):528–36. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318236c606>.
23. WHO guidelines. Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. 40 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44776/9789241502856_eng.pdf?sequence=1. [Accessed: 15.01.2022].
24. WHO guidelines. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. 60 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94830/9789241548694_eng.pdf?sequence=1. [Accessed: 15.01.2022].
25. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous cervix diseases from the perspective of cancer prevention: clinical guidelines (protocols for diagnosis and patient management). [Dobrokachestvennyye i predrakovyye zabolevaniya shejki matki s pozicii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendacii (protokoly diagnostiki i vedeniya bol'nyh)]. Moscow: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2017. 55 p. (In Russ.). Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Dobrok-i-predrakovye-zabolevaniya-shejki-matki.pdf>. [Accessed: 15.01.2022].
26. Chen J.-Y., Wang Z.-L., Wang Z.-Y. et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012792>.
27. Sangkarat S., Ruengkachorn I., Benjapibal M. et al. Long-term outcomes of a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):1035–9. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.1035>.
28. Leimbacher B., Samartzis N., Imesch P. et al. Inpatient and outpatient loop electrosurgery excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1441–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2148-7>.
29. Liu X.-X., Qin F., Li X. The effects of excisional procedures of the uterine cervix on outcomes of pregnancy: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):9806–16.
30. Guo H.J., Guo R.X., Liu Y.L. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):79–82.
31. Jin G., Lanlan Z., Li C., Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP): a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):85–99. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2955-0>.
32. Bruinsma F.J., Quinn M.A. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2011;118(9):1031–41. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x>.
33. Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):441–50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70078-X).
34. Xiang L., Li J., Yang W. et al. Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131790>.
35. Baalbergen A., Helmerhorst T.J.M. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix – a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):1543–8. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000260>.
36. Jiang Y., Chen C., Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170587>.
37. Kir G., Karabulut M.H., Topal C.S., Yilmaz M.S. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(9):1206–10. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01847.x>.
38. Fu Y., Chen C., Feng S. et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:851–6. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81802>.
39. Bazhenov A.G., Huseynov K.D., Khadzhimba A.V. et al. Results of relapses treatment of cervical cancer. [Rezultaty lecheniya recidivov raka shejki matki]. *Voprosy onkologii*. 2009;55(3):319–26. (In Russ.).
40. Rositch A.F., Soeters H.M., Offutt-Powell T.N. et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):767–79. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.040>.
41. Zhang W., Zhang A., Sun W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10864. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010864>.
42. Choi M.C., Jung S.G., Park H. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg Med*. 2013;45(9):564–72. <https://doi.org/10.1002/lsm.22187>.
43. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Intern J Clin Oncol*. 2003;8(5):322–5. <https://doi.org/10.1007/s10147-003-0354-4>.
44. Soergel P., Dahl G.F., Onsrud M., Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HMV)

- infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med.* 2012;44(6):468–74. <https://doi.org/10.1002/lsm.22041>.
45. Istomin Y.P., Lapzevich T.P., Chalau V.N. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;7(3):144–51. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.06.005>.
 46. Soergel P., Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med.* 2008;40(9):611–5. <https://doi.org/10.1002/lsm.20686>.
 47. Jeong C.H. Photodynamic therapy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. In: Book of abstracts. 10th World Congress of the International Photodynamic Association. *Munich, Germany*, 2005. 1405.
 48. Marcu L. Fluorescence lifetime techniques in medical applications. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):304–31. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0495-y>.
 49. Rocheleau J.V., Head W.S., Piston D.W. Quantitative NAD(P)H/flavoprotein autofluorescence imaging reveals metabolic mechanisms of pancreatic islet pyruvate response. *J Biol Chem.* 2004;279(30):31780–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314005200>.
 50. Wang X., Wang Y., Zhang Z. et al. Discriminating different grades of cervical intraepithelial neoplasia based on label-free phasor fluorescence lifetime imaging microscopy. *Biomed Opt Express.* 2020;11(4):1977–90. <https://doi.org/10.1364/BOE.386999>.
 51. Takahashi K., Ikeda N., Nonoguchi N. et al. Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence. *Neuro Oncol.* 2011;13(11):1234–43. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor116>.
 52. Gu J., Fu C.Y., Ng B.K. et al. Enhancement of early cervical cancer diagnosis with epithelial layer analysis of fluorescence lifetime images. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125706>.
 53. Aminodova I.P. New technologies in diagnosis of preinvasive cervical lesions. [Novye tekhnologii v diagnostike preinvazivnyh zabolovaniy shejki matki]. *Biomedical Photonics.* 2015;4(4):11–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-4-11-16>.

Сведения об авторах:

Ищенко Анатолий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой онкологии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Соснова Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>.

Унанян Ара Леонидович – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>.

Ищенко Антон Анатольевич – к.м.н., руководитель центра гинекологии и новых репродуктивных технологий ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>.

Клюкина Лидия Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: lidiaklyukina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>.

About the authors:

Anatoly I. Ishchenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>.

Igor V. Reshetov – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Elena A. Sosnova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>.

Ara L. Unanyan – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>.

Anton A. Ishchenko – MD, PhD, Head of the Center for Gynecology and New Reproductive Technologies, National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>.

Lidiya A. Klyukina – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: lidiaklyukina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>.