

Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний

А.З.Хашукоева¹, О.Б.Отдельнова¹, С.А.Рехвиашвили²

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, Москва (зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

²Поликлиника №68, Москва (главный врач – к.м.н. А.З.Кашежева)

В работе была проведена оценка эффективности лечения гинекологических заболеваний с использованием фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ – это метод, основанный на воздействии на патологическую ткань светом после предварительного введения в организм фотосенсибилизатора, продуцирующего синглетный кислород, оказывающий цитотоксический эффект. В исследование были включены 60 женщин с гиперплазией эндометрия, 72 пациентки с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки и 6 пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы. В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат «Фотодитазин». Лазерное воздействие с длиной волны 662 нм осуществляли через 1,5–2 ч после введения фотосенсибилизатора в организм. Длительность светового воздействия варьировала от 15 до 40 мин в зависимости от характера патологического процесса, доза составила от 80 до 300 Дж/см². Результаты исследования показали его высокую лечебную активность, минимальное количество осложнений и побочных эффектов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, гиперплазия эндометрия, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, дистрофические заболевания вульвы

Photodynamic therapy in treatment of gynecological diseases

A.Z.Khashukoeva¹, O.B.Otdelnova¹, S.A.Rekhviashvily²

¹Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow (Head of the Department – Prof. O.V.Makarov);

²Polyclinic No 68, Moscow (Chief Doctor – Ph.D. A.Z.Kashezheva)

Photodynamic therapy is a technique in which tissue is irradiated with light after the use of a photosensitizing drug that produces singlet oxygen, which has a cytotoxic effect. 60 patients with hyperplasia of endometrial, 72 women with background and precancerous pathology of cervix of the uterus and 6 women of some vulva epithelial diseases were involved into the study. As a photosensitizer there was used «Fotoditazin». In 1,5 – 2 hours red light with the 662 nanometers wavelength was applied for 15–40 minutes, with calculated energy intake 80–300 J/cm². The results of the study show that photodynamic therapy is a promising modality in the treatment of hyperplasia of endometrial, pathology of cervix of the uterus and some vulva epithelial diseases and can be considered to be a method of choice.

Key words: photodynamic therapy, hyperplasia of endometrial, pathology of cervix of the uterus, vulva epithelial diseases

Поиск новых высокотехнологичных методов лечения в гинекологии обусловлен неудовлетворительными результатами лечения существующими методами; увеличением в структуре заболеваемости удельной доли пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией, ограничивающей использование того или иного метода лечения, применение анестезиологического пособия или длительного приема лекарственных препаратов определенных групп; созданием новых минимально инвазивных, органосохраняющих методов лечения и, кроме того, возможности их амбулаторного использования.

Для корреспонденции:

Отдельнова Ольга Борисовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, ГКБ №55
Телефон: (495) 952-9661

Статья поступила 02.02.2009 г., принята к печати 08.04.2009 г.

Одним из таких перспективных и высокотехнологичных методов является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в них фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света определенной длины волны [1, 2].

На протяжении более чем 40-летней истории существования метода ФДТ его развитие шло как по пути поиска «идеального» фотосенсибилизатора (с высокой афинностью и селективностью накопления в патологической ткани, стремительной фармакодинамикой и низкой кожной фототоксичностью), так и по пути создания мощных источников света и совершенствованию световолоконной оптики для доставки излучения к патологическим тканям [3].

Суммируя итоги многолетнего использования ФДТ в медицине, можно констатировать, что в начале своего использования ФДТ была предназначена либо для лечения ранних

форм злокачественных новообразований, либо служила компонентом комбинированной паллиативной терапии рака различных локализаций [4, 5]. Однако в настоящее время ФДТ признана не только стандартным методом терапии злокачественных опухолей, но и значительно расширился спектр заболеваний неопухолевой природы, для лечения которых также с успехом применяется ФДТ [6–8].

Применение ФДТ в гинекологии началось с использования ее для лечения злокачественных поражений шейки матки и вульвы [9–13].

Однако оценка роли и места ФДТ, а также ее эффективность при лечении таких нозологических форм, как фоновые и предраковые заболевания шейки матки и эндометрия, склеротический лишай и плоскоклеточная гиперплазия вульвы изучены недостаточно.

Анализ современного состояния проблемы позволяет признать, что применение ФДТ в гинекологии является одним из перспективных направлений. Это обуславливает необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Пациенты и методы

Эффективность фотодинамической терапии изучалась при таких нозологических формах гинекологических заболеваний, как неопухолевые заболевания шейки матки, гиперплазия эндометрия и дистрофические процессы слизистой вульвы.

Первую группу больных составили 72 женщины с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст $43,2 \pm 0,3$ года). По нозологическим формам все больные распределились следующим образом: у 37 (51,38%) пациенток диагностирована эктопия шейки матки, у 14 (19,4%) – лейкоплакия, у 7 (9,72%) – эндометриоз, у 9 (12,5%) – дисплазия шейки матки (CIS I-II) и у 5 (6,9%) пациенток – эктропион на фоне незначительной рубцовой деформации шейки матки. Группу сравнения составили 30 женщин в возрасте от 28 до 67 лет (средний возраст $45,2 \pm 0,2$ года). Из них 13 (43,3%) пациенток с эктопией, причем у 6 эктопия сочеталась с гипертрофией шейки матки; 6 (20%) пациенток с лейкоплакией, из которых у 5 лейкоплакия сочеталась с гипертрофией шейки матки, у 11 (36,6%) больных – эктропион на фоне рубцовой деформации шейки матки. Исходя из требований доказательной медицины и для получения истинного представления о характере патологического процесса в шейке матки нами было проведено комплексное клиническое обследование, включающее микробиологические, кольпоскопические, цитологические и гистологические методы.

В качестве предоперационной подготовки всем женщинам с обнаруженной инфекцией половых путей проводилась этиотропная и иммуномодулирующая терапия с последующим назначением эубиотиков для нормализации микробиотоза влагалища.

Лазерное воздействие на шейку матки осуществлялось в первую фазу менструального цикла через 2 ч после местной аппликации на экзоцервикс ФС Фотодитазин («Вета-Гранд», Россия) в виде 0,5% геля или внутривенного введения ФС Фотодитазин в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Облучение шейки матки осуществлялось с помощью диодного лазерного аппарата «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», Россия). Длина

волны излучения – 662 нм, плотность энергии 80–250 Дж/см², время воздействия от 8 до 20 мин.

В качестве метода сравнения у больных с заболеваниями шейки матки применялось рутинное диатермохирургическое (ДХ) лечение (диатермокоагуляция и диатермоконизация) с помощью аппарата «ЭС 500 М» (Россия).

Вторую группу больных составили 92 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ). Из них фотодинамическая деструкция эндометрия была выполнена у 60 больных, находящихся в пери- и постменопаузальном периоде, в возрасте 41–68 лет (средний возраст $50,8 \pm 1,5$ года). По характеру выявленной патологии эндометрия в группе ФДТ больные распределились следующим образом: 2 пациентки – гиперплазия с атипией эндометрия, 10 больных простой и 24 больных сложной гиперплазией без атипии эндометрия, у 24 пациенток выявлены полипы эндометрия. Все пациентки этой группы имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности, послужившую основанием для выбора в качестве метода лечения ФДТ, причем в 85% случаев отмечалось сочетание различных нозологических форм. Так, более чем у половины больных (56,5%) преобладало нарушение жирового обмена, гипертоническая болезнь у 55%, варикозная болезнь вен нижних конечностей у 51,6%, ишемическая болезнь сердца у 10%; хронический бронхит, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит встречались у 8,3% пациенток, хронический тонзиллит и нейроциркуляторная астеня у 7% больных; жировой гепатоз, мочекаменная болезнь у 5%, хронический гастрит, узловой зоб, сахарный диабет 2 типа и хронический пиелонефрит у 3,3% больных.

В контрольную группу были включены 32 женщины в возрасте 46–53 лет (средний возраст $52 \pm 1,4$ года), получившие гормональную терапию. У пациенток этой группы не было выявлено тяжелой сопутствующей патологии. Так, у 5 (15,6%) женщин отмечалось нарушение жирового обмена и у 4 (21,5%) – нейроциркуляторная астеня.

Предоперационное обследование пациенток с ГПЭ было стандартно и включало ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с тотальным кюретажем эндометрия и последующим гистологическим исследованием полученного материала, а также обследование шейки матки.

С целью выбора наиболее оптимальных временных параметров начала облучения, соответствующего максимуму накопления ФС в эндометрии, *in vivo* использован метод локальной флуоресцентной спектроскопии с помощью спектрально-флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФРАН, Россия). Для флуоресцентного детектирования эндометрия применяли лазерное излучение с длиной волны 632,8 нм, что позволило селективно возбуждать флуоресценцию ФС без генерации флуоресценции эндогенных флуорохромов тканей. Измерения проводились до введения ФС (оценка эндогенной аутофлуоресценции) и через 30, 60, 90, 120 и 160 мин после внутривенного введения ФС (экзогенная возбужденная флуоресценция тканей).

В ходе спектрально-флуоресцентных исследований было определено, что если до введения ФС эндогенная флуоресценция эндометрия ничтожно мала, то после введения ФС во всех точках измерения экзогенная флуоресценция эндометрия достоверно выше, а регистрируемый спектр факти-

чески представлял собой спектр флуоресценции введенного препарата Фотодитазин в диапазоне 650–750 нм. Мощность лазерного излучения на торце волоконно-оптического катетера (световода) составляла 5 мВт, время экспозиции – 60 мс. Максимальные значения флуоресценции, а следовательно, и накопления Фотодитазина регистрировались в эндометрии через 1,5–2 ч после внутривенного введения. Именно эти исследования и явились определяющими в оптимизации времени начала лазерного облучения полости матки.

Согласно методике, сеанс облучения слизистой матки осуществлялся на аппарате «Аткус-2» (длина волны 662 нм, мощность на выходе 1,85–2,0 Вт) через 1,5–2 ч после внутриматочного и/или внутривенного введения ФС Фотодитазин в дозе 1–1,5 мг/кг без применения анестезиологического пособия. Нами использован световод с оригинальным оптическим внутриматочным баллонным диффузором («Полироник», Россия). Расширения цервикального канала не требовалось, что было обусловлено небольшим диаметром (3 мм) баллонного световода, проводимого через цервикальный канал. После введения в полость матки баллон заполняли стерильным раствором дистиллированной воды в количестве 3,5 мл для принятия им треугольной формы, соответствующей анатомической форме полости матки, и с целью равномерного распределения лазерного излучения. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме, длительность облучения составила 15–40 мин при плотности энергии 150–300 Дж/см².

Для лечения пациенток контрольной группы у 17 больных применялись агонисты гонадотропин-релизинг гормона, гестагены использованы у 13 больных и антиэстрогены получали 2 пациентки. Длительность гормонотерапии составляла 3–6 мес.

Третью группу больных составили пациентки с дистрофическими заболеваниями вульвы. Эффективность ФДТ была изучена при лечении 6 пациенток с доброкачественными заболеваниями вульвы. Из них у 4 больных со склеротическим лишаям вульвы и у 2 – с плоскоклеточной гиперплазией вульвы. Для уточнения характера выявленной патологии производились онкоцитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопия, ПЦР-диагностика для выявления вируса папилломы человека различных типов, а на заключительном этапе диагностики была проведена биопсия патологических участков.

ФДТ была проведена с использованием ФС Фотодитазин в комбинации внутривенного введения в дозе 1 мг/кг и местной аппликации на патологический очаг вульвы 1 мл 0,5% геля-пенетратора Фотодитазин. Время экспозиции лазерного облучения полупроводниковым лазером «Аткус-2» под местной анестезией 2% раствора лидокаина составило 10–30 мин при плотности световой дозы 100–200 Дж/см².

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе больных при наблюдении за репаративными процессами шейки матки после ФДТ было отмечено формирование тонкого струпа в зоне облучения через 24 ч после процедуры. Начало краевой эпителизации наблюдалось на 5–8-е сутки при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации (рис. 1, 2). Полная эпителизация выявлена при этом через 4–8 нед (31,5 ± 0,7 дня) (рис. 3), тогда как в группе ДХ-лечения средний срок завершения эпителизации соста-

вил 47,9 ± 0,9 дня ($p < 0,001$) (рис. 4). Побочные эффекты при применении ФДТ наблюдались у 8 (11,1%) больных и заключались лишь в неполной эпителизации шейки матки. И, напротив, у больных, подвергшихся ДХ-воздействию, отмечались достоверно более высокая частота и разнообразие послеоперационных осложнений. Так, 76,6% пациенток беспокоили боли в нижних отделах живота, у 6,7% отмечены кровотечения в послеоперационном периоде, у 6,7% – обострение хронического сальпингоофорита, у 30% – кольпит, у 20% – неполная эпителизация шейки матки. Изучение отдаленных результатов после ДХ-лечения (через 6–9 мес) выявило, что болевой синдром беспокоил 13,3% пациенток, рубцовая деформация и «синдром коагулированной шейки» выявлен у 43,3%, «наботовы» кисты у 33,3% и эндометриодные гетеротопии у 13,3% больных. Эти данные сопоставимы с литературными, в которых осложнения после ДХ-метода лечения отмечены в 6,2–40% случаев [4].

ФДТ при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки считалась эффективной при наступлении полной клинической ремиссии. По данным кольпоскопии и цитологического исследования, частота полной клинической ремиссии после ФДТ у больных первой группы составила по нашим наблюдениям 88,9%.

У больных второй группы с ГПЭ эффективность ФДТ проводилась на основании данных ультразвукового исследования срединных маточных структур на 7, 30 сутки после процедуры, а также спустя 3, 6 и 12 мес после операции. Анализ полученных данных показал, что у всех пациенток на 7-й день после проведения сеанса ФДТ отмечалось незначительное расширение полости матки (М-эхо варьировало от 4 до 7 мм), что связано со скоплением в полости незначительного количества жидкости. Однако на 30-е сутки во всех наблюдениях отмечено линейное М-эхо. Через 6 мес в 88,7% случаев М-эхо составило от 2 до 4 мм. У 7 пациенток имел место рецидив ГПЭ в сроки от 2 до 6 мес, что потребовало проведения повторной процедуры ФДТ.

У 20 пациенток прослежены отдаленные результаты лечения в сроки до 12 мес. У всех них наблюдалась стойкая аменорея на фоне линейного М-эхо по данным ультразвукового исследования срединных маточных структур. Однако у одной пациентки сохранилась менструальная функция при отсутствии патологии эндометрия по данным морфологического исследования соскоба из полости матки.

Диагностическая гистероскопия выполнялась через 12 мес после проведения процедуры у всех пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия и у 18 больных с ГПЭ, получавших лечение методом ФДТ. Гистероскопическая картина была представлена атрофией эндометрия на фоне отсутствия облитерации полости матки.

Побочные эффекты были отмечены в 46 наблюдениях и заключались в слабо и умеренно выраженном болевом синдроме во время и непосредственно после проведения сеанса ФДТ, что быстро купировалось назначением ненаркотических анальгетиков в течение 12 ч после операции. В 3 случаях имело место повышение температуры до субфебрильных цифр на 2-е сутки после операции, что потребовало назначения профилактической антибактериальной терапии. В одном случае на 10-й день после проведения ФДТ у пациентки с варикозной болезнью был диагностирован тромбоз



Рис. 1. Эктопия шейки матки до лечения.



Рис. 2. Отхождение струпа на 5-й день после ФДТ и начало краевой эпителизации.



Рис. 3. Полная эпителизация шейки матки через 5 нед после ФДТ.

в бассейне большой подкожной вены бедра. Больная была прооперирована в плановом порядке.

Оценка эффективности гормональной терапии проводилась через 6 мес и основывалась на данных аспирационной биопсии эндометрия. Клиническая ремиссия отмечена в 84,4%. При этом у 5 больных (15%) с сочетанной и соматической патологией возник рецидив ГПЭ в сроки от 6 до 24 мес после окончания лечения. Среди побочных эффектов преобладали прибавка массы тела и мастодиния, при этом максимальное количество побочных реакций отмечалось в группе пациенток, получающих агонисты гонадотропин-релизинг гормона.

У больных 3-й группы лечебный эффект оценивался визуально и на основании указаний на наличие или отсутствие зуда в области вульвы. Так, исчезновение зуда в области

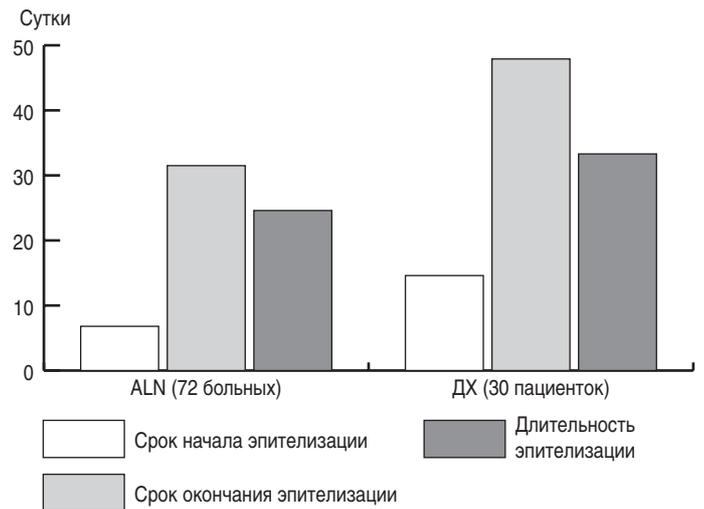


Рис. 4. Динамика процессов эпителизации шейки матки при различных вариантах лечения.

вульвы отмечено у 3 из 4 больных склеротическим лишаем вульвы. У всех больных плоскоклеточной гиперплазией были проведены цитологическое исследование соскоба с вульвы и вульвоскопия, на основании которых было достоверно диагностировано клиническое излечение. При наблюдении через 3 мес лечебный эффект сохранялся. У одной больной склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ ввиду сохраняющихся клинических симптомов заболевания, после чего был достигнут положительный лечебный эффект. Больная прослежена в течение 3 мес после процедуры. Побочные реакции были отмечены во всех случаях и заключались в слабо, умеренно и сильно выраженном болевом синдроме во время проведения процедуры ФДТ, что ограничивало подведение адекватной терапевтической дозы световой энергии и потребовало досрочного завершения сеанса облучения у одной пациентки.

Анализ результатов проведения ФДТ с использованием в качестве ФС Фотодитазина при лечении фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки показал, что время наступления и скорость репаративных процессов в слизистой шейки матки в группе женщин, подвергшихся ФДТ, существенно отличались от аналогичных показателей у пациенток, которым проведено ДХ-лечение. Сроки полной эпителизации экзоцервикса у больных первой группы были в 1,5 раза короче, чем в группе сравнения. При этом число осложнений оказалось в 7 раз меньше, чем при использовании диатермокоагуляции. Таким образом, сравнительная характеристика результатов лечения ДХ-методом и ФДТ указывает на ряд преимуществ последней: более короткие сроки эпителизации шейки матки и меньшая частота осложнений в послеоперационном периоде. Кроме этого ФДТ позволяет селективно воздействовать на патологический очаг за счет избирательного накопления ФС в патологической ткани и локального подведения света. Нельзя не отметить также тот факт, что метод фотодеструкции, ввиду своей деликатности, позволяет сохранить анатомическую и функциональную целостность шейки матки, что трудно переоценить при лечении нерожавших пациенток репродуктивного возраста.

Мониторинг отдаленных результатов в группе пациенток с гиперплазией эндометрия показал, что ФДТ была эффектив-



Рис. 5. Плоскоклеточная гиперплазия вульвы до лечения.



Рис. 6. Плоскоклеточная гиперплазия вульвы через 2 мес после ФДТ.

на в 87% случаев, а в случаях рецидива было возможно повторное проведение сеанса ФДТ с достижением полной клинической ремиссии. В отличие от пациенток, получавших гормональную терапию в течение 6 мес, у этих больных не отмечено сколько-нибудь серьезных осложнений и побочных эффектов. В то же время в группе сравнения наиболее часто наблюдались такие нежелательные побочные эффекты, как увеличение массы тела у 29 больных и мастодиния у 13 пациенток. Причем, эти проявления носили стойкий характер. В 15% случаев имел место рецидив заболевания, тогда как у женщин после ФДТ рецидив заболевания, купированный повторным сеансом фотодеструкции, отмечен только в 2-х случаях (3%).

Таким образом, фотодинамическая деструкция эндометрия обладает рядом преимуществ в сравнении с гормональной терапией, в частности, позволяет высокоселективно удалять функциональный и базальный слой слизистой оболочки матки, не приводя впоследствии к облитерации полости матки. Кроме этого, методика проведения процедуры не требует применения анестезиологического пособия, что делает возможным ее использование в амбулаторных условиях, что особенно важно у пациенток, отягощенных различной экстрагенитальной патологией, являющейся противопоказанием к гормональному или хирургическому лечению.

Не менее удовлетворительные результаты получены при использовании ФДТ при лечении дистрофических изменений вульвы. Полная клиническая ремиссия отмечена у 5 из 6 больных (рис. 5, 6). Одной пациентке со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что является особенно актуальным у молодых пациенток репродуктивного возраста.

Заключение

Полученные результаты клинической апробации метода фотодинамической терапии с использованием ФС Фотодитазин при лечении женщин с патологией шейки матки,

эндометрия и вульвы неопухолевого генеза показали его высокую лечебную активность, минимальное количество осложнений и побочных эффектов. Метод отличается избирательностью, а также деликатным характером воздействия на патологические ткани. Кроме того, простота выполнения процедуры ФДТ, а также отсутствие необходимости в анестезиологическом пособии делает возможным использование в амбулаторных условиях, что обуславливает необходимость внедрения в широкую клиническую практику.

Литература

1. McCaughan J.S. Jr. Photodynamic therapy: a review.// *Drugs Aging*. – 1999. – Jul. – V.15(1). – P.49–68.
2. Wilson B.C., Patterson M.S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // *Phys. Med. Biol.* – 2008. – May 7. – V.53(9). – P.61–109.
3. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // *Лазер. мед.* – 2002. – Т.6. – №6. – С.4–8.
4. Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F., Cuevas J., González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications // *Clin. Transl. Oncol.* – 2008. – Mar. – V.10(3). – P.148–54.
5. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2001. – Jun. – V.2(6). – P.917–27.
6. Akaza E., Mori R., Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy// *Retina*. – 2008. – May. – V.28(5). – P.717–22.
7. MacCormack M.A. Photodynamic therapy in dermatology: an update on applications and outcomes // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2008. – Mar. – V.27(1). – P.52–62.
8. Waksman R, Leitch IM, Roessler J, Yazdi H, Seabron RP, Tio F, Scott RW, Grove RI, Rychnovsky S, Robinson B, Pakala R, Cheneau E. Intracoronary photodynamic therapy reduces neointimal growth without suppressing re-endothelialisation in a porcine model. // *Heart*. – 2006. – Aug. – 92(8). – P.1138–1144.
9. Дадвани С.А., Зуев В.М., Харнас С.С. и др. Фотодинамическая терапия в гинекологии // *Лазер. мед.* – 2000. – Т.4. – №4. – С.72–79.
10. Чулкова О.В., Е.Г. Новикова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // *Практ. онкол.* – 2006. – Т. 7. – №4. – С.197–204.
11. Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Vinatier D., Mordon S. [The place of photodynamic therapy in gynecology // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2007. – Nov. – V.35(11). – P.1155–1165.
12. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M., Nakata S., Nishimura S., Kawamura N., Hanioka K., Inoue T., Nishimura R. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Oncology*. – 2005. – V.69(2). – P.110–116.
13. Зангиева Ф.А. Лазерная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака вульвы. Автореф. дис. ... к.м.н. – 2005.
14. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н.Прилепской. – М.: МЕДпресс, 2000. – 432 с.

Информация об авторах:

Хашукова Асият Зульчиловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 18а, ГКБ №55
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: azk05@mail.ru

Рехвиашвили Софья Амирамовна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог поликлиники №68, Москва
Адрес: 119002, Москва, Большая Ордынка, 34
Телефон: (495) 951-4878