

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России,
Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящен перспективам и возможности применения фотодинамической терапии в клинической практике. Преимуществами данного метода являются направленность воздействия на опухолевые очаги и высокая эффективность при низкой системной токсичности. В обзоре приведены результаты ряда отечественных и зарубежных клинических исследований последних лет. Показано, что метод успешно применяется в клинической онкологии как с радикальной целью (при ранних стадиях рака и предраке вульвы, шейки матки, раннем центральном раке легких, раке пищевода и желудка, раке мочевого пузыря и других), так и с паллиативной целью (в том числе, при опухолевых плевритах, опухолях желудочно-кишечного тракта и других). Фотодинамическая терапия позволяет достичь результатов, недоступных при использовании других методов противоопухолевой терапии. Так, проведение фотодинамической терапии позволяет избежать появления грубых рубцов (что очень важно, например, в гинекологии при лечении пациенток раком шейки матки и вульвы репродуктивного возраста), достичь хорошего косметического эффекта при локализации опухоли на коже, минимально травмировать окружающие опухоль здоровые ткани. Фотодинамическая терапия также применяется и в других отраслях медицины, таких как оториноларингология, дерматология, офтальмология, ортопедия, в лечении папилломавирусной инфекции, а также в лечении гнойных ран в качестве антибактериальной терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин, антимикробная фотодинамическая терапия, рак вульвы, рак шейки матки, рак легких, рак пищевода, рак желудка, рак кожи.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26–37.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Filonenko E.V., Serova L.G.

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

Abstract

The review is on opportunities and possibilities of application of photodynamic therapy in clinical practice. The advantages of this method are the targeting of effect on tumor foci and high efficiency along with low systemic toxicity. The results of the set of recent Russian and foreign clinical trials are represented in the review. The method is successfully used in clinical practice with both radical (for early vulvar, cervical cancer and pre-cancer, central early lung cancer, esophageal and gastric cancer, bladder cancer and other types of malignant tumors), and palliative care (including tumor pleuritis, gastrointestinal tumors and others). Photodynamic therapy delivers results which are not available for other methods of cancer therapy. Thus, photodynamic therapy allows to avoid gross scars (that is very important, for example, in gynecology for treatment of patients of reproductive age with cervical and vulvar cancer), delivers good cosmetic effect for skin tumors, allows minimal trauma for intact tissue surrounding tumor. Photodynamic therapy is also used in other fields of medicine, such as otorhinolaryngology, dermatology, ophthalmology, orthopaedics, for treatment of papilloma virus infection and purulent wounds as antibacterial therapy.

Keywords: photodynamic therapy, photosens, alasens, fotoditazin, radachlorine, antibacterial photodynamic therapy, vulvar cancer, cervical cancer, lung cancer, esophageal cancer, gastric cancer, skin cancer.

For citations: Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 26–37 (in Russian).

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

В настоящее время все большее распространение в клинической практике находят новые методы лечения, основанные на достижениях фотохимии, фотобиологии и квантовой физики. Прогресс лазерной медицины привел к появлению принципиально новой технологии, используемой в лечении различных заболеваний – фотодинамической терапии (ФДТ) [1-3].

Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений. Он основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов – селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, высокопролиферативных тканях и ряде микроорганизмов. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению сенсибилизированных субстанций без негативного влияния на здоровые ткани и органы. Заживление происходит по типу естественных репаративных процессов, поэтому метод является наиболее органосохраняющим, а также хорошо переносимым, что позволяет при необходимости повторять лечение многократно [4, 5].

В последнее десятилетие, благодаря появлению отечественных фотосенсибилизаторов и лазеров для ФДТ, все большее число исследователей обращается к изучению возможностей данного метода в различных областях медицины.

Фотодинамическая терапия в гнойной хирургии

Попытки проведения ФДТ с целью антибактериального лечения предпринимались еще в начале XX столетия. Однако, ограниченные знания о механизмах действия, лимитированные возможности синтеза действенных фотосенсибилизаторов для летальной фотосенсибилизации бактерий и отсутствие необходимых источников света на многие годы приостановили исследования.

В настоящее время антимикробная ФДТ использует опыт, накопленный при ФДТ опухолей. Локальное распределение фотосенсибилизатора, локальное световое воздействие, применение световолоконной оптики и эндоскопической техники позволяют получать хороший клинический эффект. По данным ряда авторов, было показано, что большинство грамотрицательных и грамположительных бактерий может быть успешно фотоинактивировано с применением водорастворимых фталоцианинов [6].

Данные других авторов показали хороший клинический эффект и отсутствие папилломавируса в

гистологических препаратах после проведения фотодинамической терапии [7].

В последние годы появились научные публикации, посвященные применению ФДТ для лечения гнойных ран, в которых отмечены преимущества ФДТ по сравнению с традиционной терапией, в частности выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект. У патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости к ФДТ, что важно при лечении хронических инфекционных процессов. Бактерицидный эффект ФДТ при местном применении определяется зоной лазерного облучения сенсибилизированных тканей, что позволяет избежать системных побочных эффектов, наблюдаемых при применении антибиотиков и антисептиков. В последнее время ФДТ гнойных ран проводится с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и оказывает положительное воздействие на течение раневого процесса, что проявляется выраженным антибактериальным действием, ускорением очищения ран от гнойно-некротического детрита и сокращением сроков заживления раневых дефектов [8].

В клиническом исследовании А.В. Гейнц и соавт. сообщают о результатах лечения 120 больных с гнойными и длительно не заживающими ранами мягких тканей различной этиологии и локализации с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) в виде геля. Был сделан вывод, что данный метод лечения способствует сокращению сроков очищения ран от гнойно-некротического детрита, появлению грануляций, сокращению сроков начала эпителизации в 1,5–2 раза, а также сокращению сроков полного заживления гнойных ран на 5–7 дней по сравнению с традиционным лечением [7].

Следует отметить, что разработанный метод ФДТ гнойных ран с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда является высокоэффективным, патогенетически обоснованным, обеспечивающим сокращение сроков гранулирования и полного заживления гнойных ран. Особенно это важно при лечении ослабленных больных пожилого возраста, у которых скорость репаративных процессов и возможности иммунного ответа снижены.

Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и губительно действует на антибиотикорезистентные штаммы золотистого стафилококка, синегнойной палочки и других бактерий. Развитие резистентности микроорганизмов к ФДТ маловероятно, так как фотодинамическое повреждение обусловлено цитотоксическим действием синглетного кислорода и свободных радикалов. Следует также отметить, что при длительном лечении локальных ин-

фекционных процессов противомикробное действие ФДТ не ослабевает, а бактерицидный эффект носит локальный характер и не оказывает системного губительного действия на сапрофитную флору организма.

Фотодинамическая терапия в эндокринологии

В эндокринологической практике нередко встречаются патологические процессы, сопровождающиеся образованием на коже язвенных поражений. Образование язвы является показателем осложненного течения заболевания, вызывает значительные трудности в лечении, а также требует назначения системных и топических лекарственных средств. В последние годы появился ряд работ, посвященных применению ФДТ с фотосенсибилизатором фотодитазин при лечении трофических язв, являющихся осложнением сахарного диабета. При этом главным фактором лечебного воздействия ФДТ является ее бактерицидное и бактериостатическое действие. Проанализированы результаты лечения 72 пациентов с трофическими язвами, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин в виде геля, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с NO-плазменной терапией. Сделан вывод, что ФДТ способствует ускорению очищения ран от девитализированных тканей, нормализует микроциркуляторные нарушения, усиливает фагоцитоз, стимулирует пролиферацию фибробластов и созревание грануляционной ткани, а также способствует эпителизации язвенного дефекта на 12–15-е сутки [9].

Фотодинамическая терапия в ортопедии

Артрозы и артриты у пожилых людей являются сложной проблемой современной медицины. В силу возраста и наличия сопутствующих заболеваний зачастую радикальное лечение в виде замены сустава невозможно либо сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений. В последние годы появились публикации, посвященные применению ФДТ при артроскопии для лечения артрозов и других воспалительных процессов в крупных суставах человека. При воспалительных процессах в крупных суставах человека ФДТ позволяет добиться повышения местного и общего кровотока, способствует снятию отека, воспалительного и болевого синдромов, разработке движений в суставе. Опубликованы результаты лечения 11 пациентов с деформирующим артрозом, синовитом и бурситом, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин. Препарат вводили внутривенно из расчета 0,05 мг/кг массы тела пациента. После проведения ФДТ уменьшилась интенсивность выраженности болевого синдрома, отечность в проекции поражения, а также нормализовалась местная

температурная реакция кожи [10]. В другом исследовании были проанализированы результаты лечения 86 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с клиническим диагнозом ревматоидный артрит, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин в виде геля. Применение данного неинвазивного метода позволило эффективно купировать основные клинические симптомы воспалительного процесса в суставах. Отмечена выраженная положительная динамика по данным рентгенологического и ультразвукового исследований в виде уменьшения выпота в полости сустава [11]. Таким образом, сделан вывод, что ФДТ является высокоэффективным методом при лечении воспалительных заболеваний суставов.

Фотодинамическая терапия в офтальмологии

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация занимает лидирующее место по развитию слепоты и слабовидения у пациентов старше 65 лет. В основе развития экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации лежат новообразованные сосуды – субретинальная неоваскулярная мембрана, приводящая к разрушению нейроэпителия и необратимой потере зрения. В современной литературе единой концепции терапии субретинальной неоваскулярной мембраны не существует. На основании проведенных экспериментальных исследований во многих странах мира успешно стартовали клинические испытания по изучению эффективности ФДТ в лечении неоваскуляризации.

Опубликованы результаты российского исследования эффективности лечения ФДТ с препаратом фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение PN000199/02 от 04.03.2010) в качестве монотерапии и комбинации ФДТ с анти-VEGF у 38 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.

После проведенного лечения у пациентов отмечается повышение остроты зрения, а также уменьшение активности субретинальной неоваскулярной мембраны, что подтверждено результатами ангиографической картины глазного дна и средней толщины сетчатки в фовеоле [12].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об эффективности ФДТ с препаратом фотосенс в лечении пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной на фоне возрастной макулярной дегенерации.

Фотодинамическая терапия в оториноларингологии

В последние годы появились научные публикации, посвященные применению ФДТ в оториноларингологии с целью повышения эффективности лечения

больных с гнойно-воспалительными заболеваниями уха, горла и носа в условиях снижения иммунитета и повышенной резистентности к антибиотикам. Опубликованы результаты ФДТ в лечении гнойного гайморита у 41 пациента с фотосенсибилизатором радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011). Эффективность ФДТ гнойных гайморитов оценивали по клиническому течению заболевания и по данным повторных микробиологических исследований смывов из пазух. Анализ результатов лечения показал высокую эффективность. У 38 больных наступило полное излечение (отсутствие клинических признаков и отрицательные результаты бактериологического контроля); у 3 больных, по данным бактериологического исследования, отмечено значительное снижение титров выявленного возбудителя при отсутствии клинических признаков заболевания [13].

Данные ряда исследований подтверждают, что применение ФДТ при простых формах хронического тонзиллита также позволяет добиться полного излечения заболевания, а при токсико-аллергической форме – достичь стойкой ремиссии. В одном из исследований проведение ФДТ с местным применением препарата радахлорин у 50 больных с различными формами хронического тонзиллита привело к сокращению сроков лечения, уменьшению или исчезновению местных признаков заболевания, улучшению общего состояния, отсутствию ангин в течение двухлетнего срока наблюдения за пациентами [14].

Фотодинамическая терапия в лечении папилломавирусной инфекции

Проблема респираторного папилломатоза в течение многих лет привлекает внимание исследователей. Папиллома гортани является доброкачественной опухолью, однако склонна к бурному росту, частому рецидивированию при локализации в самом узком месте дыхательной трубки. До настоящего времени не существует этиотропной терапии данного заболевания. Разработаны комбинированные подходы при лечении респираторного папилломатоза, сочетающие хирургическое и консервативное лечение. Однако они не решили главную проблему этого тяжелого заболевания, а именно частого рецидивирования. Кроме того, вследствие частого рецидива заболевания, многочисленные операции ведут к рубцеванию в гортани и трахее, нарушению их функций. В последнее десятилетие за рубежом и в нашей стране в качестве альтернативного метода лечения данного заболевания активно применяется фотодинамическая терапия. Так, А.Н. Наседкин и соавт. сообщают о результатах лечения 19 пациентов с диагнозом респираторный папилломатоз методом ФДТ с препаратом радахлорин. Через 4-6 нед после проведения ФДТ у

всех пациентов зарегистрирован терапевтический эффект, полная эрадикация папилломавирусной инфекции составила 77%. Авторы отмечают, что после проведенного лечения не зафиксировано появления рубцов в гортани и трахее или усугубления уже имеющегося рубцового процесса [15].

В настоящее время основная роль в патогенезе развития предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, а именно 16, 18, 31, 33, 45 и 52 типов. В последние годы появились научные публикации о профилактике и лечении ВПЧ-ассоциированной предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки методом ФДТ. Так, О.И. Трушина и соавт. сообщают о результатах лечения 104 пациентов с диагнозом дисплазия II-III ст. и рак *in situ* шейки матки, ассоциированными высокоонкогенными генотипами ВПЧ с препаратом фотогем. После проведения ФДТ в 94% случаев достигнута полная эрадикация ДНК ВПЧ, а в 6% случаев диагностирована частичная эрадикация ВПЧ, что свидетельствует о выраженном противовирусном эффекте лечения [16].

Фотодинамическая терапия при первичном и рецидивном раке кожи

В последнее десятилетие во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи. В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли кожи занимают 2-е место. Ежегодный прирост заболевших пациентов составляет от 3% до 10%. Среди злокачественных новообразований кожи большая доля приходится на базальноклеточный рак кожи (БКРК), в общей структуре злокачественных опухолей кожи он составляет от 75% до 90% [17].

Проблема лечения БКРК актуальна для населения нашей страны. Это обусловлено высокой заболеваемостью, рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии, значимыми косметическими дефектами. К основным методам лечения эпителиальных злокачественных новообразований кожи относят хирургический метод, лучевая терапия, криодеструкция, диатермокоагуляция. Однако данные методы лечения имеют ряд недостатков: значительные побочные эффекты, ограничения при необходимости повторного лечения, не всегда достаточно эффективные и органосохраняющие результаты лечения.

В настоящее время одним из наиболее эффективных, малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения эпителиальных злокачественных новообразований кожи является ФДТ.

Интерес к ФДТ дерматологов и онкологов обусловлен тем, что разрушение опухоли или патологических тканей достигается при облучении их лазерным излучением после местного или системного введения фотосенсибилизатора, что исключает опасность неконтролируемого термического повреждения тканей и органов, т. е. фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль и патологические ткани, максимально сохраняя окружающие здоровые [18].

В последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились многочисленные публикации результатов успешного применения ФДТ при лечении рака кожи с производными 5-аминолевулиновой кислоты [19-22]. Положительный эффект при лечении рака кожи методом ФДТ варьирует в пределах 70-100% и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора, параметров лазерного облучения. Полный регресс опухолей регистрируется у 75-80% больных, а длительность безрецидивного периода колеблется от 2 мес до 5 лет [23, 24].

Таким образом, ФДТ существенно расширяет арсенал современных методов лечения рака кожи. Метод с успехом применяется при неудобных локализациях опухолей (ушная раковина, угол глаза, веки, нос) с хорошими косметическими результатами. Применение ФДТ показано при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам традиционной терапии.

Наряду с первичными и рецидивными злокачественными опухолями особое место занимает метастатическое поражение кожных покровов. По данным литературы, частота метастазов рака внутренних органов в кожу колеблется от 0,29 до 3,3% [25]. Из метастатических злокачественных опухолей кожи наибольшую группу составляет рак молочной железы. Метастазы чаще локализуются на грудной стенке вблизи от первичной опухоли и преимущественно развиваются после хирургического лечения. Основным методом лечения больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы остается химио- или гормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. Второй по частоте причиной метастазов в кожу после рака молочной железы является меланома. Кожные и подкожные метастазы появляются примерно в 2-10% случаев. Метастазы могут быть единичные или множественные, располагаться вблизи первичного очага или отдаленно от него. При лечении внутрикожных метастазов меланомы возможно применение хирургического лечения, лучевой терапии, комбинированного лечения. Однако при появлении новых очагов болезни в коже их применение становится сомнительным.

Рост метастазов на фоне неэффективности традиционных методов лечения ухудшает прогноз жизни

больных, способствует появлению болевого синдрома, отека, интоксикации, что отрицательно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных, и снижению качества их жизни.

Именно такие пациенты нуждаются в лечении другими альтернативными методами обладающими высокой противоопухолевой эффективностью. Одним из таких методов является ФДТ. Группой авторов проведена ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 36 пациентов с внутрикожными метастазами. При применении пролонгированной ФДТ у больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы и меланомы полная регрессия опухолей получена в 39,3% и 38% соответственно, частичная – в 46% и 52,4%. У всех больных на фоне ранее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухоли к традиционному лечению [26].

Саркома Капоши – редкое ангиопролиферативное заболевание, связанное с герпесвирусом человека 8-типа. Несмотря на нарастание частоты идиопатического типа саркомы Капоши в последние годы, метод его радикального лечения не разработан, лечение в большинстве своем является паллиативным, обеспечивающим временный эффект. Перспективным методом лечения саркомы Капоши является ФДТ. Опубликованы результаты лечения 15 пациентов с внутриопухолевым введением отечественных фотосенсибилизаторов. На фоне проведения ФДТ отмечался положительный клинический эффект за счет улучшения общего состояния пациентов, уменьшения площади опухолевого поражения, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни пациентов [4].

Таким образом, проведение ФДТ в значительной степени влияет на улучшение качества жизни этой сложной категории пациентов.

ФДТ при раннем центральном раке легкого

В течение последних десятилетий рак легкого устойчиво занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Расширение возможностей эндоскопической диагностики ранних форм рака трахеи и крупных бронхов стимулировало развитие нового направления в эндоскопическом лечении – радикальной или условно-радикальной внутрипросветной хирургии с удалением первичной злокачественной опухоли, поражающей только слизистую оболочку бронхов. Стандартным видом лечения при раннем центральном раке легкого является хирургический.

Однако около 20-50% пациентов являются функционально неоперабельными. Им проводят лучевую терапию или не лечат вообще. Наиболее перспективным направлением в лечении больных раком легкого является фотодинамическая терапия, которая может

применяться в комбинации с классическими методами [27]. В последние годы накоплен клинический опыт функционально-щадящего и органосохраняющего лечения данной патологии с применением метода ФДТ.

По данным Y. Hayata и соавт., эффективность ФДТ при раннем центральном раке легкого (ЦРЛ) зависит от формы роста и размера первичного рака бронха. Так, при поверхностном типе опухоли (до 5 мм) полная регрессия при ФДТ достигается в 91% наблюдений, от 5 до 10 мм – в 89,4%. При узелковом и полиповидном типах опухоли диаметром до 5 мм полная регрессия отмечена в 93,7% наблюдений, а при опухоли от 5 до 10 мм – в 62,0% [28]. Mathur P.N. и соавт. после ФДТ у 99 больных с ранним ЦРЛ в ст. IA при опухоли диаметром до 1 см полную регрессию отметили у 95% больных, при опухоли 2 см и более – у 46%. Наилучший результат ФДТ отмечен при размере опухоли до 1 см, когда при бронхоскопии была четко видна дистальная граница опухоли. В данном случае полная регрессия достигнута в 98% наблюдений. Рецидив опухоли диагностирован у 13% больных [29]. Согласно данным о ФДТ у 517 больных, представленным исследователями из Великобритании [30], 5-летняя выживаемость при полной регрессии опухоли составила 70%. При ФДТ (23 опухоли) в клинике Мейо (США) полная регрессия опухоли была достигнута в 69,5% наблюдений. В процессе дальнейшего наблюдения у 24% больных этой группы был выявлен новый очаг метастатического рака легкого [31].

Имеются данные отечественных исследователей о результатах ФДТ раннего ЦРЛ у 37 больных с отечественными фотосенсибилизаторами (фотогем, радахлорин, фотосенс). В результате лечения полная регрессия опухоли получена у 87% больных [32].

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов, ФДТ ЦРЛ является высоко эффективным методом. Метод не имеет достойных аналогов, в первую очередь у больных с первично-множественным поражением бронхов, а также высоким риском осложнений хирургического лечения. Применение данного метода позволяет улучшить результаты органосохраняющего лечения онкологических больных [32, 33].

ФДТ в лечении стенозирующих злокачественных новообразований дыхательных путей

Ателектаз легкого и пневмония, вызванные обструкцией просвета бронха, ухудшают качество жизни пациентов и оттягивают сроки начала специализированного лечения у большинства больных. ФДТ является альтернативным методом лечения для оказания паллиативной помощи у неоперабельных больных. В литературе имеются сведения о проведении ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 55 больных

со стенозирующими злокачественными опухолями легкого центральной локализации. После проведенного лечения у данной группы пациентов наблюдался положительный клинический эффект за счет снижения уровня опухолевого стеноза бронхов разной степени выраженности, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни пациентов [34].

ФДТ при первичном и метастатическом поражении плевры

Накопление жидкости в плевральной полости – частое клиническое проявление злокачественного поражения плевры и диагностируется, как правило, при опухолевом процессе многих локализаций. Для лечения метастатического плеврита применяют системную полихимиотерапию, вводят интраплеврально неспецифические противоопухолевые препараты. Приостановление накопления жидкости в плевральной полости при системной химиотерапии происходит в среднем только в 30-60% наблюдений. В последние годы для лечения опухолевого плеврита при первичном и метастатическом поражении плевры стали применять интраплевральную пролонгированную ФДТ с препаратом фотосенс. Лазерное облучение плевральной полости выполняют через цилиндрические диффузоры, которые устанавливают на весь период лечения к местам наибольшего опухолевого поражения. По данным ряда авторов, проведение пролонгированной интраплевральной ФДТ у больных с мезотелиомой и метастатическим поражением плевры позволяет добиться стойкого прекращения интраплевральной экссудации у 92% больных при сроке наблюдения до 3,5 лет [35].

Таким образом, пролонгированная интраплевральная ФДТ злокачественных плевритов позволяет добиться хорошего, длительного эффекта и может являться методом выбора лечения при злокачественном плеврите. Интраплевральная ФДТ позволяет создать благоприятные условия (прекращение накопления жидкости в плевральной полости) для дальнейшего противоопухолевого лечения и на длительный период улучшить качество жизни этой многочисленной категории больных.

ФДТ при раннем раке пищевода и желудка

Заболеваемость и смертность от рака пищевода и желудка за последние десятилетия неуклонно растет. В России ежегодно выявляют более 40 тыс. больных раком желудка и около 8 тыс. больных раком пищевода. Совершенствование в течение последних лет методов эндоскопической и ультразвуковой диагностики позволяют значительно повысить качество и частоту выявления предраковой патологии и начальных форм рака пищевода и желудка.

В настоящее время, по данным мировой литературы, накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении раннего рака пищевода и желудка. Важным преимуществом данного метода является возможность его неоднократного применения в виде многокурсового лечения с интервалом 1-3 мес. При достижении клинических признаков стабилизации опухолевого процесса проведение многокурсовой ФДТ возможно на протяжении многих лет.

В работе отечественных авторов, ФДТ проведена у 116 пациентов (121 опухолевый очаг) при начальном раке пищевода и желудка с внутривенным введением отечественных фотосенсибилизаторов. Получена полная регрессия 90 (74,4%) очагов и частичная – 31 (25,6%) опухолевого очага [36].

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и онкологии является лечение пищевода Барретта. При выявлении тяжелой дисплазии и при наличии генетически обусловленного риска развития аденокарциномы методом выбора является выполнение субтотальной резекции пищевода. Однако данную позицию не разделяют большинство клиник мира, а предпочтение отдают органосохраняющим методам лечения. Обоснованным является выполнение консервативной абляции пораженных участков в первую очередь путем проведения ФДТ [37].

Таким образом, ФДТ является перспективным методом, позволяющим достичь высоких онкологических результатов в лечении начальных форм рака пищевода и желудка и может быть альтернативой хирургическому лечению у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

ФДТ в лечении стенозирующего рака пищевода и кардии

Тяжесть состояния онкологических больных и низкое качество жизни нередко обусловлены опухолевым поражением пищеварительного тракта. В течение последних десятилетий рак пищевода имеет самый высокий показатель смертности в России. Дисфагия при раке пищевода существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество его жизни. Одним из альтернативных методов оказания паллиативной помощи у неоперабельных больных стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта является ФДТ. Опубликованы результаты проведения эндоскопической ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 147 пациентов. При рецидиве дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше или ниже стента, ФДТ является единственно возможным методом ликвидации опухолевой стриктуры. Паллиативная ФДТ показана также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анасто-

мозе после проксимальной резекции желудка, при высоком распространении рецидивного процесса по пищеводу. Эффект реканализации длится в среднем 3 мес. При рецидиве дисфагии повторная ФДТ также оказывает благоприятный эффект. Целесообразным является проведение многокурсовой ФДТ для достижения наиболее высокого качества жизни больных данной группы [38, 39].

Таким образом, в сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным со стенозирующим раком пищевода и желудка эндоскопическая ФДТ является оптимальным вариантом комплексного лечения. Получено достоверное повышение показателей выживаемости и уровня качества жизни.

ФДТ при метастатическом поражении брюшины

Рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей и занимает второе место в структуре онкологической смертности. У 70% больных, к моменту установления диагноза, опухолевый процесс носит местнораспространенный или генерализованный характер, что и определяет крайне высокую летальность в первый год с момента установления диагноза. Высокий уровень хирургической техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов не исключает развития перитонеальной диссеминации – основного варианта прогрессирования рака желудка. Учитывая особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, ведется поиск новых методов специализированного лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и антибластики и увеличения безрецидивного периода при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка. Одним из таких методов является интраоперационная ФДТ. Данные литературы свидетельствуют о достаточно эффективном и безопасном применении интраоперационной ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у больных с перитонеальной диссеминацией при диссеминированном раке желудка в сочетании с паллиативным хирургическим лечением для увеличения длительности безрецидивного периода и общей выживаемости больных данной группы [39, 40].

ФДТ при поверхностном раке мочевого пузыря

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин, составляя 70% среди всех злокачественных новообразований органов мочеполовой

системы. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости данной патологией. Основным методом лечения раннего рака мочевого пузыря является хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции в пределах здоровых тканей до мышечного слоя. Однако это не позволяет снизить процент рецидивов, который составляет 40-90% на первом году наблюдения [41]. Учитывая неудовлетворенность полученными результатами лечения, продолжается поиск более эффективных методов и способов воздействия на опухоль и слизистую пузыря с целью предотвращения возврата и прогрессирования заболевания.

За последние десять лет в литературе все чаще стали обсуждаться результаты клинических исследований, в основе которых лежат физические воздействия, а также сочетание подобного рода воздействий с традиционными методами лечения для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений считается ФДТ.

По данным Berger A.P. и соавт., при использовании ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой в качестве адъювантной терапии у каждого второго пациента безрецидивная выживаемость составила более 2,3 лет [42].

В последние годы появились публикации о применении ФДТ в сочетании с внутрипузырной химиотерапией у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в качестве адъювантного метода лечения. А.Ю. Зубков с соавт. сообщает о хирургическом лечении (трансуретральной резекции мочевого пузыря) с последующей адъювантной ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами и внутрипузырной химиотерапией у 35 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. За период наблюдения от 6 до 24 мес признаков прогрессирования или рецидивирования опухолевого процесса не выявлено [43].

Другие авторы опубликовали результаты клинического исследования ФДТ с препаратом аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012) в виде внутрипузырной инстилляции для лечения поверхностного рака мочевого пузыря. ФДТ была проведена 45 пациентам в возрасте от 43 до 75 лет. У 25 пациентов диагноз рак мочевого пузыря был поставлен впервые, у 20 пациентов был диагностирован рецидив заболевания после предшествующего лечения (у 17 больных после ТУР, у 3 пациентов – после ТУР в сочетании с внутрипузырной химиотерапией). Сеанс ФДТ проводили однократно сразу после окончания ТУР путем сочетанного локального облучения ложа опухоли и диффузного облучения всей слизистой мочевого пузыря. При контрольной цистоскопии, выполненной через 3 мес после лечения, во всех наблюдениях за-

регистрирована полная регрессия опухолей. При динамическом наблюдении через 1 год у 35 (78%) из 45 больных рецидива заболевания не выявлено. У 10 (22%) больных был зарегистрирован рецидив опухоли мочевого пузыря через 6-12 мес после проведения ТУР + ФДТ + ХТ. При этом у 3 больных диагностирован рецидив заболевания через 6 мес, у 3 – через 9 мес и у 4 – через 12 мес. Этим пациентам была выполнена повторная ТУР [44].

Таким образом, ФДТ в качестве адъювантного лечения в сочетании с химиотерапией или ТУР мочевого пузыря является перспективным методом, позволяющим достичь высоких онкологических результатов в лечении начальных форм рака мочевого пузыря.

ФДТ в лечении предраковых заболеваний и раннего рака шейки матки

Актуальность проблемы лечения предраковых заболеваний и раннего рака шейки матки обусловлена высокой частотой данных заболеваний в структуре гинекологической патологии у молодых женщин, существенно нарушающих репродуктивную функцию.

Рак шейки матки, несмотря на наличие сформировавшихся подходов в профилактике, диагностике и лечению, продолжает занимать в структуре онкологических заболеваний у женщин одну из лидирующих позиций. Основная роль в канцерогенезе шейки матки принадлежит ВПЧ [45].

На сегодняшний день проблеме лечения патологии шейки матки посвящено большое количество научных работ и внедрено множество методов лечения фоновых, предраковых заболеваний и начального рака шейки матки. Однако каждый из данных методов имеет свои показания, противопоказания и ряд возможных осложнений: обострение хронического сальпингоофорита, кровотечение, возникновение эндометриоза, рубцовые изменения шейки матки, стеноз цервикального канала, нарушение репродуктивной функции. Лечение фоновых, предраковых заболеваний и начального рака должно быть радикальным, но в то же время бережным, с сохранением анатомо-функциональной полноценности шейки матки, что в значительной степени определяет состояние репродуктивной системы. В связи с этим в настоящее время разрабатываются методы лечения, которые сочетают оптимальный лечебный эффект при отсутствии выше перечисленных нежелательных осложнений. Одним из новейших подходов к лечению патологии шейки матки является ФДТ.

Метод ФДТ для лечения патологии шейки матки обладает одновременно противоопухолевым и противовирусным воздействием, направленным как на очаг поражения, так и на источник постоянного инфицирования ВПЧ эпителиальных слоев [16].

В исследовании В. Monk проводилась ФДТ диспластических изменений цервикального эпителия и преинвазивном раке при местном нанесении фотофрина со временем экспозиции 24 ч и плотностью энергии 100-140 Дж/см². Из 11 пациенток (73%) у 8 выявлена полная регрессия патологических изменений [46].

Существуют работы, которые обобщают достаточно большой клинический материал. В основу одного отечественного исследования положен сравнительный анализ результатов ФДТ у 195 женщин с диспластическими изменениями и ранним раке шейки матки с внутривенным введением отечественных фотосенсибилизаторов. У всех пациенток диагностирован ВПЧ 16/18 типов. Оценивали противоопухолевый и противовирусный эффекты после проведенной ФДТ. Диагностирована полная регрессия опухоли у 178 человек, частичная – у 6, стабилизация – у 11 человек. Полная эрадикация вируса диагностирована у 182 человек, частичная – у 8 человек и отсутствие эффекта у 5 пациенток [16].

Таким образом, ФДТ предрака и раннего рака шейки матки является эффективным органосохраняющим методом лечения с воздействием не только на патологический эпителий, но и на этиологический фактор канцерогенеза шейки матки, что позволяет не только излечить пациентку, но и способствовать полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины. ФДТ можно рассматривать в качестве метода вторичной профилактики рака шейки матки у вирусопозитивных женщин и использовать как самостоятельный метод лечения у этого контингента больных. ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно для реализации у женщин репродуктивной функции.

ФДТ в лечении дистрофических заболеваний, интраэпителиальных неоплазий и начального рака вульвы

Рак вульвы в структуре онкогинекологической заболеваемости занимает четвертое место [17]. Его частота среди злокачественных опухолей женских половых органов составляет 5-8%. Профилактика и лечение рака вульвы – актуальная проблема современной клинической онкогинекологии. Раку вульвы чаще всего предшествуют разнообразные фоновые и предопухолевые заболевания. К фоновым заболеваниям вульвы относятся плоскоклеточная гиперплазия и склеротический лишай. В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии вульвы, на фоне которых по данным разных авторов в 9–49% случаев возникают злокачественные опухоли [47].

В 20-30% случаев рак вульвы развивается на фоне дисплазии. Длительное консервативное лечение больных с предопухолевой патологией без морфологической верификации процесса приводит к запоздалой диагностике рака. Несмотря на то, что рак вульвы является визуально доступной формой злокачественной опухоли, более 50% пациенток поступает в специализированные лечебные учреждения с распространенными формами заболевания (II-III ст.) [7].

Планирование и осуществление лечения больных с предопухолевой патологией и раком вульвы связано с немалыми трудностями. Опухоль нередко локализуется в непосредственной близости с важными анатомическими структурами (уретра, влагалище, прямая кишка) или переходит на них, что осложняет хирургическое вмешательство. Отказ от резекции этих анатомических образований значительно ухудшает прогноз для пациентки. Наиболее эффективна комбинированная терапия. Но у ряда больных комбинированная терапия не может быть проведена в связи с тяжелой сопутствующей патологией, исключающей любой вид хирургического вмешательства [48]. Возможности терапии рака и предрака вульвы расширились с внедрением в клиническую практику фотодинамической терапии.

Анализ литературных источников показывает, что ФДТ в последние годы получила довольно широкое распространение при фоновых, предраковых и начальном раке вульвы.

В одной из работ отечественных авторов были проанализированы результаты лечения пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы, которым проводили ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов. Лечение проведено 30 пациенткам с поражением вульвы. По характеру выявленной патологии вульвы у 20 пациенток (66,7%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 8 (26,6%) – плоскоклеточная гиперплазия вульвы, у 2 пациенток (6,7%) – смешанная дистрофия. Возраст пациенток составлял от 33 до 80 лет, средний возраст – 56,5 лет. Полная клиническая ремиссия в группе патологии вульвы отмечена у 27 (90%) из 30 больных. У 3 (10%) пациенток со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста [49].

По данным другого клинического исследования проанализированы результаты ФДТ у 67 пациенток. У 36 пациенток (53,7%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 16 (23,9%) – плоскоклеточная гиперплазия вульвы и у 15 больных (22,4%) – интраэпителиальная неоплазия вульвы I-III ст. Полная клиническая ремиссия отмечена у 59 (88,1%) из 67 больных.

У 8 (11,9%) пациенток частичная ремиссия, что потребовало проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Проведение ФДТ пораженного дистрофического процессом участка вульвы позволило предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического выздоровления 92,5% пациенток [50].

Анализ полученных результатов ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов при лечении дистрофических заболеваний и интраэпи-

телиальных неоплазий вульвы показал высокую лечебную эффективность с минимальным количеством побочных эффектов и отсутствием осложнений после проведенного лечения. Метод ФДТ позволяет выполнять органосохраняющее лечение у больных с заболеваниями вульвы без ухудшения качества их жизни. Все это свидетельствует о высокой эффективности данного метода в лечении пациенток с заболеваниями вульвы и перспективности дальнейшего развития данного направления в онкогинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – №1. – С. 3-10.
2. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2., № 4. – С. 67-71.
3. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // J Natl Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 889-905.
4. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.
5. Vrouenraets M.B., Visser G.W., Snow G.B., van Dongen G.A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 105–22.
6. Васильев Н.Е., Огиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. – 2002. – № 6(1). – С. 32-38.
7. Гейниц А.В., Толстых П.И., Дербенев В.А. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно не заживающих ран: пособие для врачей. – М., 2004. – С. 1-5.
8. Толстых П.И., Дербенев В.А., Кулешов И.Ю. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда // Хирургия. – 2010. – № 12. – С. 17-22.
9. Тамразова О.Б., Молочков А.В., Баграмова Г.Э., Померанцев О.Н. Фотодинамическая терапия трофических язв венозного генеза // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 4. – С. 62-67.
10. Иванникова С.В., Жарова Т.А., Лощенов М.В. Видеофлюоресцентная навигация при артроскопической фотодинамической терапии артрозов крупных суставов человека // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 43-44.
11. Курченко С.Н., Дудин М.Г., Шашко А.А. Фотодинамическая терапия в лечении воспалительных заболеваний суставов у детей и подростков // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 70-71.
12. Hopley C., Salkeld G. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 982-987.
13. Исаев В.М., Наседкин А.Н., Ашуров З.М., Решетников А.В. Фотодинамическая терапия гнойных гайморитов // Российская оториноларингология. – 2004. – № 5(12). – С. 76-79.
14. Мухомедзянова Л.В., Вахрушев С.Г., Андриянова И.В. Сравнительная характеристика морфофункциональных изменений небных миндалин на фоне комплексного лечения хронического тонзиллита // Сибирское медицинское обозрение. – 2004. – № 1(30). – С. 29-32.

REFERENCES

1. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 3-10. (in Russian).
2. Gelfond M.L., Barchuk A.S., Vasil'ev D.V., Stukov A.N. Possibilities of photodynamic therapy in oncological practice, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, Vol. 2., No. 4, pp. 67-71. (in Russian).
3. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Penq Q. Photodynamic therapy, *J Natl Cancer Inst*, 1998, Vol. 90, pp. 889-905.
4. Filonenko E.V. Fluorecence diagnosis and photodynamic therapy – objectives of application and possibilities in oncology, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3-7. (in Russian).
5. Vrouenraets M.B., Visser G.W., Snow G.B., van Dongen G.A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy, *Anticancer Res.*, 2003, Vol. 23, pp. 105–22.
6. Vasil'ev N.E., Ogirenko A.P. Antibacterial photodynamic therapy, *Lazernaya meditsina*, 2002, No. 6(1), pp. 32-38. (in Russian).
7. Geinits A.V., Tolstykh P.I., Derbenev V.A. *Fotodinamicheskaya terapiya gnoinykh i dlitel'no ne zazhivayushchikh ran. Posobie dlya vrachei* [Photodynamic therapy of purulent and persistent wounds. Guidelines for physicians]. Moscow, 2004. 15 p.
8. Tolstykh P.I., Derbenov V.A., Kuleshov I.Yu. Laser photodynamic therapy of purulent wounds with chlorine photosensitizers, *Khirurgiya*, 2010, No. 12, pp. 17-22. (in Russian).
9. Tamrazova O.B., Molochkov A.V., Bagramova G.E., Pomerantsev O.N. Photodynamic therapy of venous stasis ulcers, *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2013, No. 4, pp. 62-67. (in Russian).
10. Ivannikova S.V., Zharova T.A., Loshchenov M.V. Video-assisted fluorescence guidance for arthroscopic photodynamic therapy of arthrosis of major human joints, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 43-44. (in Russian).
11. Kurchenko S.N., Dudin M.G., Shashko A.A. Photodynamic therapy in treatment of inflammatory diseases of joints in children and adolescence, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 70-71. (in Russian).
12. Hopley C., Salkeld G. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration, *Br. J. Ophthalmol.*, 2004, Vol. 88, pp. 982-987.
13. Isaev V.M., Nasedkin A.N., Ashurov Z.M., Reshetnikov A.V. Photodynamic therapy of purulent maxillary sinusitis, *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2004, No. 5(12), pp. 76-79. (in Russian).
14. Mukhomedyanova L.V., Vakhruшев S.G., Andriyanova I.V. Comparative analysis of morphological and functional changes in tonsils under multimodality treatment of chronic tonsillitis, *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2004, No. 1(30), pp. 29-32. (in Russian).
15. Nasedkin A.N., Grachev N.S., Logunova E.V. Antibacterial photodynamic therapy of ear, throat and nose diseases, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, p. 59. (in Russian).

15. Наседкин А.Н., Грачев Н.С., Логунова Е.В. Антимикробная фотодинамическая терапия заболеваний уха, горла и носа // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 59.
16. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности ФДТ для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 45.
17. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
18. Капинус В.Н., Каплан М.А., Кудрявцева Г.Т. и др. Флюоресцентная спектрометрия при опухолевых заболеваниях кожи головы и шеи. Современные методы фотодинамической (флюоресцентной) диагностики и фотодинамической терапии: сборник научных трудов. – Обнинск, 2001. – С. 36-41.
19. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy // *J. Dermatology Treat.* – 2003. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 15-22.
20. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С. и др. Фотодинамическая терапия в дерматологии: Методические рекомендации. – М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2011. – 67 с.
21. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров // *Лазерная медицина.* – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 4-10.
22. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 9-14.
23. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.* – 2004. – № 6. – С. 6-10.
24. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate- photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156, No. 5. – P. 793-801.
25. Каплан М.А., Капинус В.Н., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2011. – № 4. – С. 28-31.
26. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г., Яникова А.Г. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2012. – № 3. – С. 52-54.
27. Simone C.B., Friedberg J.S., Glatstein E., et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer // *J Thorac Dis.* – 2012. – Vol. 4(1). – P. 63-75.
28. Hayata, Y, Kato, H, Konaka, C., et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of the lung cancer // *Chest.* – 1982. – Vol. 81. – P. 269-277.
29. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.M. Treatment of early stage non-small cell lung cancer // *Chest.* – 2003. – Vol. 123(1). – P. 176-180.
30. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy is a therapeutic option in lung cancer: a review // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 535-541.
31. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // *Mayo Clin Proc.* – 1997. – Vol. 72, No. 7. – P. 595-602.
32. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // *Новое в терапии рака легкого / Под ред. Н.Н. Переводчиковой.* – М., 2003. – С. 41-53.
33. Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., et al. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996. – Vol. 32(3). – P.159-164.
34. Trushina O.I., Novikova E.G. Possibilities of PDT for secondary prevention of virus-associated cervical pre-cancer, *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 3, p. 45. (in Russian).
35. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novo-obrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [(Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)]. Moscow, FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii Publ., 2014. 250 p.
36. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Kudryavtseva G.T., Khnychev S.S., Yakovlev V.V., Romanko Yu.S. *Flyuoresstentnaya spektrometriya pri opukholevykh zabolovaniyakh kozhi golovy i shei. Sovremennye metody fotodinamicheskoi (flyuoresstentnoi) diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii. Sbornik nauchnykh trudov* [Fluorescence spectrometry for head and neck skin tumors. Modern methods of photodynamic (fluorescence) diagnosis and photodynamic therapy]. Obninsk, 2001. pp. 36-41.
37. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy, *J. Dermatology Treat*, 2003, Vol. 14, Suppl. 3, pp. 15-22.
38. Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A., Trishkina O.V. *Fotodinamicheskaya terapiya v dermatologii. Metodicheskie rekomendatsii* [Photodynamic therapy in dermatology. Guidelines]. Moscow, GVKG im. N.N. Burdenko Publ., 2011. 67 p.
39. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Photodynamic therapy of skin cancer with Photolon: experience of application and adjustment of parameters, *Lazernaya meditsina*, 2006, Vol. 10, No. 2, pp. 4-10. (in Russian).
40. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Photodynamic therapy of skin malignant neoplasms, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 3, pp. 9-14. (in Russian).
41. Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Basal cell skin carcinoma: treatment challenges and modern aspects of photodynamic therapy, *Ros. zhurn. kozh. i ven. boleznei*, 2004, No. 6, pp. 6-10. (in Russian).
42. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate- photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer, *Br J Dermatol*, 2007, Vol. 156, No. 5, pp. 793-801.
43. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy of intradermal metastases of breast cancer, *Opukholi zhenskoi reproductivnoi sistemy*, 2011, No. 4, pp. 28-31. (in Russian).
44. Filonenko E.V., Okushko A.N., Sukhin D.G., Yanikova A.G. Photodynamic therapy of patients with intradermal melanoma metastases, *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2012, No. 3, pp. 52-54. (in Russian).
45. Simone C.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis*, 2012, Vol. 4(1), pp. 63-75.
46. Hayata, Y, Kato, H, Konaka, C., Ono J., Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of the lung cancer, *Chest*, 1982, Vol. 81, pp. 269-277.
47. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.M. Treatment of early stage non-small cell lung cancer, *Chest*, 2003, Vol. 123(1), pp. 176-180.
48. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy is a therapeutic option in lung cancer: a review, *Eur Respir J*, 2003, Vol. 22, pp. 535-541.
49. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung, *Mayo Clin Proc*, 1997, Vol. 72, No. 7, pp. 595-602.
50. Davydov M.I., Polotskii B.E. *Sovremennye printsipy vybora lechebnoi taktiki i vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo. Novoe v terapii raka legkogo* [Current principles of choosing the treatment tactics and possibilities of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Modernity in lung cancer therapy]. By N.N. Perevodchikova edition. Moscow, 2003. pp. 41-53.
51. Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., Griffiths J., Parish J.H., Brown S.T. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1996, Vol. 32(3), pp. 159-164.

34. Usuda J, Kato H, Okunaka T, et al. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers // *J. Thorac. Oncol.* – 2006. – Vol. 1, No. 5. – P. 489-493.
35. Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Эффективность внутривезикулярной пролонгированной фотодинамической терапии у больных со злокачественным плевритом // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 12-16.
36. Филоненко Е.В., Вашихмадзе Л.А., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – № 2. – С. 84-89.
37. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // *Практическая онкология.* – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 109-119.
38. Соколов В.В., Павлов П.В., Карпова Е.С., Пирогов С.С. Многокурсовая фотодинамическая терапия через саморасправляющийся стент при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 33-34.
39. Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 22-25.
40. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. – М.: Триумф, 2012. – С. 17-19.
41. Lamm D, Colombel M.C, Persad R., et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer // *Eur. Urol.* – 2008. – Suppl. 7. – P. 651-666.
42. Berger A.P., Steiner H., Stenzi A., et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // *Urology.* – 2003. – Vol. 61(2). – P. 338-41.
43. Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыков Э.Н. Роль адьювантной внутривезикулярной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Онкоурология.* – 2014. – № 2. – С. 26-28.
44. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. и др. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 4. – С. 24-30.
45. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударшина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // *Гинекология.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174-180.
46. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 64(1). – P. 70-5.
47. Stucker M., Grape J., Bechara F.G., et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 210, № 3. – P. 218-222.
48. Жаров А.В., Котляров Е.В. Реконструктивно-пластические операции при лечении предопухолевых заболеваний вульвы // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – № 6. – С. 39-43.
49. Хашукоева А.З, Купеева Е.С., Макаров О.В. ФДТ как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы // *Лечащий врач.* – 2011. – № 11. – С. 5-7.
50. Новикова Е.Г., Соколов В.В., Сидорова И.С., Чулкова Е.А. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фонových и предракловых заболеваний вульвы с применением 20% мази «Аласенс» // *Российский онкологический журнал.* – 2009. – № 2. – С. 12-19.
34. Usuda J, Kato H, Okunaka T, Furukawa K, Tsutsui H, Yamada K, Suga Y, Honda H, Nagatsuka Y, Ohira T, Tsuboi M., Hirano T. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers, *J. Thorac. Oncol.*, 2006, Vol. 1, No. 5, pp. 489-493.
35. Trakhtenberg A.Kh., Sokolov V.V., Filonenko E.V., Pikin O.V., Vursol D.A. Efficacy of pleural prolonged photodynamic therapy in patients with malignant pleuritis, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2012, No. 1, pp. 12-16. (in Russian).
36. Filonenko E.V., Vashakhmadze L.A., Khomyakov V.M. Intraoperative photodynamic therapy for surgical treatment of gastric cancer, *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2012, No. 2, pp. 84-89. (in Russian).
37. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Stilidi I.S., Dykhno A.Yu., Poddubnyi B.K., Kuvshinov Yu.P. Barrett esophagus: from theoretical background to practical guidelines, *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, Vol. 4, No. 2, pp. 109-119. (in Russian).
38. Sokolov V.V., Pavlov P.V., Karpova E.S., Pirogov S.S. Multicourse photodynamic therapy through self-expanding stent for obstructing cancer of upper gastrointestinal tract, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 33-34. (in Russian).
39. Filonenko E.V. Photodynamic therapy of early cancer of hollow organs, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 22-25. (in Russian).
40. Chissov V.I., Filonenko E.V. *Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v klinicheskoi onkologii* [Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in clinical oncology]. Moscow, Triumf Publ., 2012. pp. 17-19.
41. Lamm D, Colombel M.C, Persad R., Soloway M., Bohle A., Palou J, Witjes J.A., Akaza H., Buckley R., Brausi M. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer, *Eur. Urol.*, 2008, Suppl. 7, pp. 651-666.
42. Berger A.P., Steiner H., Stenzi A., Akkad T., Bartsch G., Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study, *Urology*, 2003, Vol. 61(2), pp. 338-41.
43. Zubkov A.Yu., Nuriev I.R., Sitydykov E.N. Role of adjuvant intravesical chemotherapy in combined organ-sparing treatment of non-muscle-invasive bladder cancer, *Onkourologiya*, 2014, No. 2, pp. 26-28. (in Russian).
44. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Vorozhtsov G.N., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Luk'yanets E.A. Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter clinical trial, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 4, pp. 24-30. (in Russian).
45. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Budarshina S.O. Etiological role of human papilloma virus in development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of treatment and prevention, *Ginekologiya*, 2004, Vol. 6, No. 4, pp. 174-180. (in Russian).
46. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol*, 1997, Vol. 64(1), pp. 70-5.
47. Stucker M., Grape J., Bechara F.G., Hoffmann K., Altmeyer P. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings, *Dermatology*, 2005, Vol. 210, No. 3, pp. 218-222.
48. Zharov A.V., Kotlyarov E.V. Reconstructive and plastic surgeries for treatment of pre-tumor vulvar diseases, *Akusherstvo i ginekologiya*, 2001, No. 6, pp. 39-43. (in Russian).
49. Khashukoeva A.Z, Kupeeva E.S., Makarov O.V. PDT as promising method for treatment of dystrophic vulvar diseases, *Lechashchii vrach*, 2011, No. 11, pp. 5-7. (in Russian).
50. Novikova E.G., Sokolov V.V., Sidorova I.S., Chulkova E.A. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of background and pre-cancer vulvar diseases with 20% Alasens ointment, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, No. 2, pp. 12-19. (in Russian).