

ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.А. Церковский¹, В.В. Дунаевская²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

²Национальный институт рака, Киев, Украина

Резюме

В представленной обзорной статье рассмотрены ключевые аспекты применения лазерных технологий, а именно лазерной вапоризации (ЛВ) и фотодинамической терапии (ФДТ), в лечении пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN). Авторы проанализировали и систематизировали зарубежный опыт данных методов лечения, показания и противопоказания к их применению и преимущества по сравнению с традиционными подходами к лечению этой патологии. Основными преимуществами метода ЛВ являются возможность полного испарения патологического очага, визуальный контроль за глубиной деструкции тканей, отсутствие длительного отека и рубцовых деформаций, что позволяет сохранить целостность шейки матки и ее репродуктивную функцию. Несмотря на малую травматичность и невысокую частоту нежелательных реакций, данные литературы об эффективности ЛВ достаточно противоречивы и варьирует от 50% до 98%. В настоящее время в мире накоплен значительный опыт применения ФДТ с различными фотосенсибилизирующими агентами (5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), гематопорфирин, хлорин и их производные) в лечении пациенток с CIN. Основными преимуществами метода ФДТ являются минимальная токсичность для окружающих нормальных тканей в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора (ФС) в патологических тканях, невысокий риск возникновения выраженного болевого синдрома, отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности, возможность амбулаторного проведения сеанса лечения, возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия, отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения сеанса, хорошие косметические результаты и возможность реализации органосохраняющего метода лечения. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости лечения и достаточно высокой эффективности применения ФДТ: частота полных регрессий варьирует от 30 до 67% при использовании аппликационных форм 5-АЛК, от 90 до 98,1% – при использовании гематопорфирина и хлориновых ФС. Таким образом, ЛВ и ФДТ могут рассматриваться как безопасные и эффективные опции лечения пациенток с CIN.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, лазерная вапоризация, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Церковский Д.А., Дунаевская В.В. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39.

Контакты: Церковский Д.А., email: tzerkovsky@mail.ru

LASER TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA (REVIEW)

Tzerkovsky D.A.¹, Dunaevskaya V.V.²

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

²National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

Abstract

This review article discusses the key aspects of the use of laser technologies, namely, laser vaporization (LV) and photodynamic therapy (PDT), in the treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The authors analyzed and systematized the foreign experience of these methods of treatment, their indications and contraindications, as well as the advantages over traditional approaches to the treatment of this pathology. The main advantages of the LV are the possibility of complete evaporation of the pathological focus, visual control over the depth of tissue destruction, the absence of prolonged edema and cicatricial deformities, which allows maintaining the integrity of the cervix and its reproductive function. Despite the low trauma and low frequency of adverse reactions, the data on the effectiveness of LV are quite contradictory and, according to various authors, vary from 50% to 98%. To date, there is a significant amount of accumulated experience in the use of PDT with various photosensitizing agents (5-aminolevulinic acid (5-ALA), hematoporphyrin and chlorin and their derivatives) in the treatment of patients with CIN. The main advantages of the PDT are minimal toxicity to the surrounding normal tissues due to the

selective accumulation of photosensitizer in pathological tissues, a low risk of severe pain syndrome, the absence of mechanisms of primary and acquired resistance, the possibility of an outpatient treatment session, the possibility of combining with other methods of therapeutic action, the absence of limiting cumulative doses of photosensitizers and light exposure, the possibility of multiple repetitions of the session, good cosmetic results and the possibility of implementing an organ-preserving method of treatment. The obtained results indicate good tolerability of the method (no severe adverse reactions) and a fairly high efficiency of PDT: the frequency of complete regressions varies from 30% to 67% - for application forms of 5-ALA and from 90% to 98.1% - for hematoporphyrin and chlorin photosensitizers. Thus, LV and PDT can be considered safe and effective treatment options for patients with CIN.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, laser vaporization, photodynamic therapy.

For citations: Tzerkovsky D.A., Dunaevskaya V.V. Laser technologies in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review), Biomedical Photonics, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 30–39 (In Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39

Contacts: Tzerkovsky D.A., email: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Дисплазия шейки матки или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) представляет собой серьезное заболевание, вызванное наличием вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [1]. CIN чаще всего встречается у женщин молодого возраста (25–35 лет). Это связано с тем, что в данном возрасте процессы элиминации ВПЧ уже завершаются, и если они не произошли, то может наблюдаться процесс активации негативного действия вирусов.

Различают три степени дисплазии шейки матки: легкая (CIN I), средняя (CIN II) и тяжелая (CIN III). Все они представляют собой звенья одной цепи, причем считается, что CIN I и CIN II являются обратимыми процессами, а CIN III – предраковым заболеванием. На основании этиологической роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе начальные этапы развития рака шейки матки расцениваются как ВПЧ-ассоциированные заболевания: ДНК ВПЧ определяется в 25% случаев CIN I, в 80% при CIN II и до 96% при CIN III. Риск малигнизации связан с присутствием нескольких генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35 и 45. Установлено, что наличие онкогенных генотипов ВПЧ служит прогностическим фактором развития CIN. ВПЧ преимущественно 16 и 18 генотипов выявляют в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 90% случаев инвазивного рака [2].

Своевременная диагностика и эффективное лечение CIN являются вторичной профилактикой развития рака шейки матки [3]. Существующие методы лечения можно подразделить на хирургические и деструктивные. К первой категории относят ножевую, лазерную и радиоволновую эксцизии, ко второй – лазерную вапоризацию (ЛВ), диатермокоагуляцию и криодеструкцию. Все представленные методы лечения направлены на непосредственное воздействие на патологический очаг и не оказывают влияния

на механизмы развития заболевания. Однако их применение сопряжено с развитием ряда нежелательных реакций, таких как болевой синдром, кровотечения, лимфоррея и травматизация тканей, приводящая к образованию грубых рубцов на шейке матки и стенозов цервикального канала, сопровождающихся изменениями анатомической структуры шейки матки, что, как следствие, приводит к снижению вероятности зачатия, повышению риска выкидышей и препятствует физиологическому родоразрешению [3].

Лазерная вапоризация

Актуальным является применение в лечении CIN лазерных технологий, использование которых показано пациенткам молодого возраста с верифицированным диагнозом CIN I – III, а также при наличии противопоказаний к применению традиционных методов лечения и отказе пациенток от их применения.

Одним из таких методов является ЛВ – метод лечения, основанный на применении сфокусированного лазерного пучка диаметром до 1 мм с помощью высокоэнергетического лазера с мощностью излучения до 20 Вт. ЛВ показана нерожавшим женщинам в возрасте до 40 лет с патологическими изменениями эпителия шейки матки, соответствующими CIN II. Основными преимуществами метода являются возможность полного испарения патологического очага, визуальный контроль за глубиной деструкции тканей, отсутствие длительного отека и рубцовых деформаций, что позволяет сохранить целостность шейки матки и ее репродуктивную функцию [4].

Несмотря на малую травматичность и невысокую частоту нежелательных реакций, эффективность ЛВ, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 98% [5, 6, 7, 8, 9].

J. A. Jordan представил опыт лечения 711 пациенток с помощью метода CO₂ ЛВ. В течение срока наблюдения (20 мес) частота полной регрессии (ПР) составила 95% [5].

По данным Fallani M.G. и соавт. (Department of Gynecology, University of Florence, Италия) применение ЛВ позволило достигнуть 97,5% ПР у 157 пациенток с CIN II – III [6]. Согласно результатам лечения 94 пациенток с CIN III методом ЛВ M. Fambini и соавт. (Department of Gynecology, University of Florence, Италия) наблюдали ПР в 91,5% случаев. При достижении частичной регрессии или стабилизации патологического процесса проводили повторные сеансы лечения. В 32,7% наблюдений отмечена нежелательная реакция в виде умеренно выраженного кровотечения во время сеанса лечения [7].

По данным E. Saah-Briffaut (Clinique de Gynécologie, Hôpital Jeanne-de-Flandre, Франция), применение ЛВ у 52 пациенток с CIN II – III позволило достигнуть ПР только в 67,3% [8].

B.S.Yoon и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Gangnam Medical Center, Южная Корея) пролечили с помощью ЛВ 141 пациентку с CIN II. Авторы сообщили, что основным фактором, влияющим на эффективность метода, является глубина абляции патологических очагов. Частота ПР составила 90,1% [9].

Вместе с тем, из нежелательных реакций, развивающихся на фоне проведения лечения методом ЛВ, можно отметить вероятность изъязвления, кровотечения и вторичное инфицирование. Еще одним недостатком является его неспособность воздействовать на ВПЧ, вызывающий развитие CIN.

Фотодинамическая терапия

В связи со всем вышесказанным, возникает необходимость поиска новых органосохраняющих методов лечения CIN. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на применении специальных веществ фотосенсибилизаторов (ФС), способных селективно накапливаться в патологически измененной ткани. Последующее воздействие лазерным излучением определенной длины волны приводит к запуску каскада фотохимических реакций, следствием которых является образование значительного количества свободных радикалов и инициация окислительного стресс-синдрома в патологических тканях, приводящего к их гибели в результате апоптоза и/или некроза [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Важными преимуществами ФДТ по сравнению с традиционными методами лечения CIN являются избирательность воздействия, возможность совмещения лечебных и диагностических опций, отсутствие риска возникновения серьезных нежелательных реакций, характерных для хирургического вмешательства, относительная дешевизна применения метода и возможность его многократного повторения.

Выбор щадящего и органосохраняющего метода ФДТ у молодых женщин с CIN различной степени выраженности обусловлен стремлением обеспечить

надежное излечение пациенток с сохранением менструальной и репродуктивной функций, что важно для женщин, планирующих беременность [17, 18].

Применение ФДТ позволяет не только эффективно воздействовать на патологический очаг, но и приводит к эрадикации ВПЧ, препятствуя тем самым возникновению рецидива заболевания. На данный момент в мире накоплен значительный опыт применения ФДТ с различными фотосенсибилизирующими агентами (5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), гематопорфирин, фотофрин II, хлорин и его производные) в лечении пациенток с CIN.

Фотодинамическая терапия с использованием 5-аминолевулиновой кислоты

Одним из первых ФДТ с аппликационной формой 5-АЛК применил P.Hillemanns (Department of Obstetrics and Gynecology, Ludwig-Maximilians-University, Германия) при лечении 10 пациенток с CIN II – III. Облучение патологических очагов производили через 3–5 ч после локального применения 10 мл 20% раствора 5-АЛК, доза световой энергии 100 Дж/см², плотность мощности излучения 100–150 мВт/см² ($\lambda=635$ нм). Серьезных нежелательных реакций после проведенного лечения зарегистрировано не было. У нескольких пациенток отмечался умеренно выраженный болевой синдром и выделения из влагалища. Автор сообщил, что при контрольном наблюдении через 3 мес частота ПР составила 30% (n=3), остальным пациенткам в связи с недостаточной эффективностью лечения была выполнена ножевая конизация шейки матки [19].

A. Barnett и соавт. (School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Великобритания) сообщили о низкой эффективности ФДТ с использованием 3% геля 5-АЛК (Intrasite Gel®, Smith & Nephew Healthcare Ltd., Hull, UK) у 12 пациенток с CIN I – II, включенных в двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. 13 пациенток контрольной группы получали лечение гелем, не содержащим 5-АЛК. Облучение патологических очагов шейки матки проводилось через 4 ч после локального применения 3% геля 5-АЛК, доза световой энергии соответствовала 100 Дж/см², плотность мощности излучения – 100 мВт/см² ($\lambda=635$ нм). Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было, лишь 3 пациентки из основной группы жаловались на дискомфорт и умеренно выраженный болевой синдром во время сеанса ФДТ. Частота ПР в основной группе составила 33%, в контрольной – 31%. Авторы не получили статистически значимых различий в результатах лечения больных в группах сравнения ($p>0,05$) [20].

K. A. Keefe и соавт. (Division of Gynecologic Oncology, Chao Family Compressive Cancer Center, США) сообщи-

ли о результатах I и II фазы клинического исследования переносимости и эффективности ФДТ с применением аппликационной формы 5-АЛК (200 мг/мл) у 40 пациенток с CIN II (n=16) и CIN III (n=24). Авторы использовали эскалацию дозы световой энергии от 50 до 150 Дж/см² ($\lambda=630$ нм), облучение осуществляли через 1,5 ч после окончания нанесения 5-АЛК на патологически измененные ткани. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения не наблюдалось, тем не менее, у нескольких больных отмечен дискомфорт и умеренно выраженный болевой синдром при облучении. При цитологическом и кольпоскопическом контроле частота ПР через 4 мес после лечения отмечена в 51% наблюдений, через 8 мес – в 46%, через 12 мес – в 31%. Авторы пришли к выводу, что лечебный эффект не имел зависимости от дозы световой энергии [21].

P. Soergel и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover Medical School, Германия) сообщили о собственном опыте применения ФДТ с гелевой формой гексаминолевулината (термогель) у 24 пациенток с CIN I – III. Облучение шейки матки и цервикального канала ($\lambda=633$ нм) осуществляли через 3–5 ч после нанесения геля. Серьезных нежелательных реакций ФДТ отмечено не было. При контрольном наблюдении через 6 мес частота ПР составила 63%. У пациенток отмена длительная 6-месячная ВПЧ-ремиссия: при CIN I – 71%, CIN II – 50% и CIN III – 71% [22]. В общей группе больных (CIN I – III) частота ПР составила 67% [23].

В литературном обзоре, включавшем анализ результатов 14 клинических исследований (472 пациентки с CIN I – III), Х.Н. Тао систематизировал опыт применения ФДТ с 5-АЛК и порфириновыми ФС [24]. Автор сообщил, что частота ПР в сравниваемых исследованиях варьировала от 0 до 100%, а эффективность эрадикации ВПЧ – от 53,4 до 80% [25].

Е.Г. Новикова и соавт. (ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Российская Федерация) сообщили об опыте применения ФДТ с использованием 20% мази 5-АЛК у 40 пациенток с начальным раком шейки матки после ранее проведенного хирургического лечения в органосохраняющем объеме (высокая конусовидная ампутация шейки матки). Облучение проводили через 6 ч после аппликации мази диодным лазером, длина волны соответствовала 635 нм, доза световой энергии – 150 Дж/см², плотность мощности излучения – 150–250 мВт/см². ФДТ цервикального канала осуществляли гибким моноволоконным кварцевым световодом с цилиндрическим диффузором, дающим матрицу света на 360°, и длиной 1 см, соответствующей протяженности эндоцервикса. Облучение влажной порции культи шейки матки проводили дистанционно с использованием световода с линзой, перпендикулярно подведенной к органу,

и диаметром пятна от 1,5 до 2,0 см. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было. Полная эрадикация ВПЧ после одного курса ФДТ культи шейки матки достигнута в 95% наблюдений, а в 5% – после 2-х курсов ФДТ [2].

Фотодинамическая терапия с использованием гематопорфирина и его производных

Результаты ФДТ с использованием эфира полигематопорфирина (PHE) в лечении 31 пациентки с CIN II – III опубликованы Н. Ichimura и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical Center for Adults, Япония). Облучение осуществляли через 60 ч после внутривенной инфузии ФС в дозе 2 мг/кг массы тела, используя длину волны 630 нм, дозу световой энергии 100 Дж/см². Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было. Частота ПР, зафиксированных при морфологическом исследовании через 3 мес после ФДТ, составила 90%, частота ВПЧ-негативных пациентов – 76%. При контрольном наблюдении через 12 мес частота ПР достигала 100% [26].

Спустя 2 года Yamaguchi S. и соавт. (Departments of Gynecology and Pathology, Osaka City General Hospital, Япония) представили данные об успешном лечении методом ФДТ с фотофрином, вводимым внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела, 105 пациенток с CIN I – III. Облучение, как и в предыдущем исследовании, проводили длиной волны 630 нм, доза световой энергии 100 Дж/см². Частота ПР через 3 мес после проведенного лечения составила 90%. Частота ВПЧ-негативных пациенток при контроле через 3, 6 и 12 мес после проведенного лечения составила 75%, 74% и 72%, соответственно. Вместе с тем, стоит отметить высокую частоту нежелательных реакций: умеренно выраженная фототоксичность была зафиксирована у 50 (48%) из 105 пациенток [27].

M.C. Choi и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Comprehensive Gynecologic Cancer Center, Южная Корея) исследовали эффективность применения ФДТ в комбинации с электрохирургической эксцизией и конизацией шейки матки у 73 пациенток с CIN II – III [28]. Облучение проводили через 48 ч после внутривенного введения ФС порфиринового ряда (фотофрин) в дозе 2 мг/кг массы тела, используя лазер с длиной волны 630 нм. Частота ПР в течение 12-месячного срока наблюдения составила 98,1%. Эрадикация ВПЧ в сроки контрольных наблюдений через 3 мес и 12 мес после ФДТ была достигнута в 89,8 и 87%, соответственно. Частота нежелательных реакций в виде кожной фототоксичности и стеноза цервикального канала составила 13,6%.

С.Н. Jeong в сравнительном аспекте изучил эффективность ФДТ с фотогемом, вводимом внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела, и диатермоэлектроко-

Таблица
Опыт применения ФДТ с различными ФС в лечении пациенток с CIN
Table
Experience of using PDT with various PS in the treatment of patients with CIN

Автор, год исследования	Диагноз, число пациентов	ФС	Параметры облучения	Частота полной регрессии (ПР)	Частота элиминации ВПЧ
Author, year of research	Diagnosis, number of patients	PS	Photoirradiation parameters	Percentage of complete regressions (CR)	Percentage of complete HPV eliminations
<i>5-АЛК и ее производные (апликационная форма)</i> <i>5-ALA and its derivatives (application form)</i>					
Hillemanns P., 1999 [19]	CIN II-III, n=10	20% раствор 5-АЛК	100 Дж/см ² 100–150 мВт/см ² λ=635 нм	30%	
	CIN II-III, n=10	20% solution 5-ALA	100 J/cm ² 100–150 mW/cm ² λ=635 nm	30%	
Barnett A., 2003 [20]	CIN I-II, n=25 12 – с ФДТ 13 – без ФДТ	3% раствор 5-АЛК (в Intrasis Gel®)	100 Дж/см ² 100 мВт/см ² λ=635 нм	с ФДТ – 33% без ФДТ – 31%	
	CIN I-II, n=25 12 – with PDT 13 – without PDT	3% solution 5-ALA (in Intrasis Gel®)	100 J/cm ² 100 mW/cm ² λ=635 nm	with PDT – 33% without PDT – 31%	
Keefe K.A., 2002 [21]	CIN II (n=16) CIN III (n=24)	20% раствор 5-АЛК	50–150 Дж/см ² 0,8 Вт/см ² λ=630 нм	частота ПР: ч/з 4 мес – 51%; ч/з 8 мес – 46%; ч/з 12 мес – 31%	
	CIN II (n=16) CIN III (n=24)	20% solution 5-ALA	50–150 J/cm ² 0,8 W/cm ² λ=630 nm	CR rate: thr. 4 mon. – 51%; thr. 8 mon. – 46%; thr. 12 mon. – 31%;	
Soergel P., 2008 [22]	CIN I (n=7) CIN II (n=10) CIN III (n=7)	гексамино-левулилат термогель 10 mM	λ=633 нм	63%	71%; 50%; 71%
	CIN I (n=7) CIN II (n=10) CIN III (n=7)	hexamino-levulinate thermogel 10 mM	λ=633 nm	63%	71%; 50%; 71%
<i>Гематопорфирин и его производные (инъекционная форма)</i> <i>Hematoporphyrin and its derivatives (injectable form)</i>					
Ichimura H., 2003 [26]	CIN II (n=2) CIN III (n=29)	полигематопорфирин эфир, 2 mg/kg	100 Дж/см ² λ=630 нм	ч/з 3 мес – 90%; ч/з 12 мес – 100%.	76%
	CIN II (n=2) CIN III (n=29)	polyhematoporphyrin ether, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	thr. 3 mon. – 90%; thr. 12 mon – 100%	76%
Yamaguchi S, 2005 [27]	CIN I-III, n=105	фотофрин, 2 мг/кг	100 Дж/см ² λ=630 нм	90%.	3–12 мес – 72–75%
	CIN I-III, n=105	photofrin, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	90%	thr.3–12 mon – 72–75%
Choi M.C., 2013 [28]	CIN II-III, n=73	фотофрин, 2 мг/кг	100 Дж/см ² λ=630 нм	98,1%.	ч/з 3 мес – 89,8%; ч/з 12 мес – 87%
	CIN II-III, n=73	photofrin, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	98,1%	thr. 3 mon. – 89,8%; thr. 12 mon. – 87%

Автор, год исследования Author, year of research	Диагноз, число пациентов Diagnosis, number of patients	ФС PS	Параметры облучения Photoirradiation parameters	Частота полной регрессии (ПР) Percentage of complete regressions (CR)	Частота элиминации ВПЧ Percentage of complete HPV eliminations
Jeong C.H., 2015 [29]	CIN II-III, n=48	фотогем, 2 мг/кг	>200 Дж/см ² λ=630 нм	CIN II – 93% CIN III – 95%	CIN II – 84% CIN III – 82%
	CIN II-III, n=48	photogem, 2 mg/kg	>200 J/cm ² λ=630 nm	CIN II – 93% CIN III – 95%	CIN II – 84% CIN III – 82%
Park Y.K., 2016 [30]	CIN II-III, n=23	фотогем 2 мг/кг (n=2), фотофрин, 2 мг/кг	240 Дж/см ² 0,4 Вт, λ ₁ =632 нм, λ ₂ =630 нм	91%	
	CIN II-III, n=23	photogem 2 mg/kg (n=2), photofrin 2 mg/kg	240 J/cm ² 0,4 W, λ ₁ =632 nm, λ ₂ =630 nm	91%	
<i>Хлорин и его производные (инъекционная форма) Chlorin and its derivatives (injectable form)</i>					
Istomin Yu.P., 2010 [31]	CIN II-III, n=112	фотолон, 2–2,5 мг/кг	100–150 Дж/см ² 0,5–0,6 Вт, λ=660±5 нм	92,8%	53,4% (у 47 из 88)
	CIN II-III, n=112	photolon 2–2,5 mg/kg	100–150 J/cm ² 0,5–0,6 W, λ=660±5 nm	92.8%	53.4% (47 out of 88)
Отдельнова О.Б., 2008 [33]	фоновые и предраковые заболевания шейки матки, n=72	фотодитазин (0,5% гель и/или 0,5 мг/кг)	80–250 Дж/см ² , λ=662 нм	88,9%	
Otdelnova O.B., 2008 [33]	pre-existing and precancerous diseases of the cervix, n=72	fotoditazin (0.5% gel or 0.5 mg/kg)	80–250 J/cm ² , λ=662 nm	88.9%	
Гребенкина Е.В., 2014 [34]	CIN III (n=8), cancer in situ (n=4)	фотолон, 0,75–1,15 мг/кг	150 Дж/см ² 400–500 мВт/см ² λ=660 нм	у 4 пациенток эффект оценен как ПР, у 7 обнаружена CIN I, у 1 – CIN II.	80%
Grebenkina E.V., 2014 [34]	CIN III (n=8), cancer in situ (n=4)	photolon, 0,75–1,15 mg/kg	150 J/cm ² 400–500 mW/cm ² λ=660 nm	in 4 patients, the effect was assessed as CR, in 7 patients CIN I was found, in 1 – CIN II.	80%
Филоненко Е.В., 2015 [35]	CIN II (n=5) CIN III (n=13)	радахлорин, 1 мг/кг	300–350 Дж/см ² , λ=662 нм	CIN II – 100% CIN III – 77%	
Filonenko E.V., 2015 [35]	CIN II (n=5) CIN III (n=13)	radachlorin, 1 mg/kg	300–350 J/cm ² , λ=662 nm	CIN II -100% CIN III – 77%	
Никонов С.Д., 2019 [36]	CIN III, cancer in situ n=43	фотодитазин, радахлорин, 1 мг/кг	0,4 Вт, λ=662 нм	95,35%	
Nikonov S.D., 2019 [36]	CIN III, cancer in situ n=43	fotoditazin, radachlorin, 1 mg/kg	0,4 W, λ=662 nm	95.35%	

низации в 2-х группах пациенток с CIN II – III. Каждая группа включала по 48 больных. Частота ПР составила 93 и 95%, соответственно, ВПЧ не был выявлен в 84 и 82% наблюдений. Автор пришел к выводу, что ФДТ может быть использована в качестве альтернативного метода для селективного разрушения патологических тканей, позволяющего сохранить фертильность женщин после лечения [29].

Y.K.Park и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Dankook University College of Medicine, Южная Корея) представили опыт лечения 19 пациенток с CIN II – III методом ФДТ с инъекционной формой фотогема (2 мг/кг массы тела) и фотофрина II (2 мг/кг массы тела). Облучение осуществляли через 48 ч после введения ФС при длине волны 630 нм и дозе световой энергии 240 Дж/см². Из отмеченных нежелательных реакций авторы сообщили о кожной фототоксичности и умеренно выраженном болевом синдроме во время проведения сеанса ФДТ. Частота ПР составила 91% [30].

Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда

Опыт применения ФДТ с инъекционной формой ФС хлоринового ряда фотолон у 112 пациенток с CIN II – III представили белорусские исследователи (National Cancer Center Republic of Belarus, Республика Беларусь) [31]. Облучение шейки матки и цервикального канала проводили, используя дозы световой энергии от 100 до 150 Дж/см² ($\lambda=660\pm 5$ нм), через 2,5–3,0 ч после окончания инфузии ФС. На первом этапе дистанционно облучали влагалищную часть шейки матки с помощью оптоволоконного световода с микролинзой. При размере очага CIN не более 3 см облучение проводили одним полем диаметром 4 см. В случае размера патологического очага более 3 см облучение осуществляли 4 полями диаметром от 2,0 до 2,5 см. На втором этапе облучали цервикальный канал на всем протяжении с помощью оптоволоконного катетера с цилиндрическим диффузором. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было и, тем не менее, у нескольких пациенток отмечен дискомфорт, умеренно выраженный болевой синдром при облучении и выделения из влагалища. По данным авторов, частота ПР, зафиксированных через 3 мес после проведенного лечения, составила 92,8%, полная эрадикация ВПЧ отмечена в 53,4% наблюдений.

В более позднем исследовании авторы обобщили опыт применения ФДТ у пациенток с CIN II (n=230) и CIN III (n=378), пролеченных в период с 2006 по 2019 гг. При контрольных наблюдениях в сроки от 3 мес и более в единичных случаях были выявлены стеноз цервикального канала и синдром «коагулированной шейки матки». Частота ПР через 2,5–3,0 мес после ФДТ в группе больных с CIN II достигала 100%, с CIN III – 94,1% [32].

О.Б. Отдельнова и соавт. (Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, Российская Федерация) представили результаты лечения 72 пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки методом ФДТ. В качестве фотосенсибилизирующего агента были использованы аппликационная (0,5% гель) и инъекционная (0,5 мг/кг массы тела) формы фотодитазина. Облучение шейки матки и цервикального канала осуществляли через 1,5–2,0 ч после введения ФС ($\lambda=662$ нм). В зависимости от характера патологического процесса длительность воздействия варьировала от 15 до 40 мин, доза световой энергии – от 80 до 250 Дж/см². Методом сравнения (контрольная группа) явилось диатермохирургическое лечение (диатермокоагуляция и диатермоконизация) с использованием аппарата «ЭС 500 М» (Россия). Серьезных нежелательных реакций после ФДТ отмечено не было, побочные эффекты в виде неполной эпителизации шейки матки наблюдались у 8 (11,1%) пациенток. В контрольной группе 76,6% пациенток беспокоили боли в нижних отделах живота, у 6,7% больных отмечены кровотечения в послеоперационном периоде, у 6,7% – обострение хронического сальпингоофорита, у 30% – кольпит, у 20% – неполная эпителизация шейки матки. При применении ФДТ частота ПР составила 88,9%, что подтверждено результатами кольпоскопического и цитологического исследований [33].

Е. В. Гребенкина и соавт. (ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер», Российская Федерация) представили результаты ФДТ у 8 пациенток с диагнозом CIN III и у 4 – с cancer in situ. Фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела. Через 1,5–2,0 ч выполняли сеанс облучения с использованием дозы световой энергии 150 Дж/см². Для доставки лазерного излучения к эндоцервику применяли кварцевые световоды с цилиндрическими диффузорами длиной 3 см, дающими матрицу света на 360°, к влагалищной порции шейки матки – макролинзу со световым пятном диаметром от 1 до 2 см. Через 30 дней после лечения выполняли конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала, оценивая результат ФДТ. При проведении ФДТ не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, отмечена хорошая переносимость сеанса облучения, лишь у 2 пациенток во время сеанса ФДТ наблюдался болевой синдром (боли в низу живота). По данным гистологического исследования послеоперационного материала эффект лечения у 4 пациенток оценен как ПР, у 7 обнаружена CIN I, у 1 – CIN II. Эрадикация ВПЧ достигнута в 80% наблюдений [34].

Е. В. Филоненко и соавт. опубликованы результаты III фазы клинических исследований применения радахлорина при ФДТ у 30 пациенток с предраковыми заболеваниями и начальным раком шейки

матки: эктопия – 4 случая, CIN II – 5 случаев, CIN III – 13 случаев, carcinoma in situ – 4 случая, рак шейки матки Ia стадии – 4 случая. ФС вводили однократно внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения, использовались дозы световой энергии от 300 до 350 Дж/см² ($\lambda=662$ нм). Сеанс ФДТ цервикального канала проводили с использованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 3 см по всей длине цервикального канала, а влагалищной части шейки матки – с использованием макролинзы с диаметром светового пятна от 2 до 3 см в зависимости от анатомических особенностей органа. Серьезных нежелательных реакций после ФДТ отмечено не было. Частота ПР для пациенток с CIN II и III составила 100% и 77%, соответственно [35].

С.Д. Никонов и соавт. (ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер, Российская Федерация») в своем исследовании оценили эффективность ФДТ ВПЧ-ассоциированной CIN III и carcinoma in situ у 43 нерожавших пациенток при их отказе от выполнения конизации. В качестве ФС использовали инъекционные формы фотодитазина (1 мг/кг массы тела) и радахлорина (1 мг/кг массы тела) с экспозицией 3 ч. Облучение осуществляли с помощью лазеров Лакта-Милон и Латус ($\lambda=662$ нм). ФДТ экзоцервикса выполняли дистанционно монопозиционно через световод с коллиматором при мощности излучения 2 Вт и диаметре светового пятна 4 см. ФДТ цервикального канала осуществляли световодом с цилиндрическим диффузором длиной 4 см при мощности излучения 0,4 Вт. Полное излечение отмечено в 95,35% наблюдений, а в подгруппе нерожавших пациенток – в 96,3% (n=26), что подтверждено элиминацией всех типов и сочетаний ВПЧ, а также благополучной кольпоскопической и цитологической картиной [36].

С целью обобщения приведенных выше данных об эффективности применения ФДТ в различных на-

учно-практических центрах и клиниках стран СНГ, Европы, Юго-Восточной Азии и США сводные данные об эффективности ФДТ в различных исследованиях приведены в табл.

Заключение

Таким образом, эффективность ФДТ при лечении пациенток с CIN зависит от химической структуры и способа применения ФС. В большинстве случаев наиболее высокая эффективность достигается при системном (внутривенном) введении ФС [2, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30], использование же аппликационных форм 5-АЛК (растворы, гели и мази) не приводит к достижению высокой частоты ПР [14, 15, 16, 17, 18]. Приведенные выше результаты исследований различных авторов подтверждают широкие возможности использования ФДТ в лечении пациентов с CIN, что возможно благодаря наличию у данного метода ряда выгодных преимуществ по сравнению с существующими стандартными методами лечения.

К основным преимуществам ФДТ можно отнести:

- минимальная токсичность для окружающих нормальных тканей, в связи с избирательным накоплением ФС в патологических тканях;
- невысокий риск возникновения выраженного болевого синдрома;
- незначительные системные эффекты;
- отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности;
- возможность амбулаторного проведения сеанса лечения;
- возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия;
- отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения процедуры;
- хорошие косметические результаты;
- реализация органосохраняющих подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W. et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. // *Int. J. Gynecol. Obst.* – 2016. – Vol. 132. – P. 266–271.
2. Новикова Е.Г., Трушина О.И. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов рака шейки матки // *Онкогинекология*. – 2015. – № 2. – С. 25–31.
3. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия с фотолоном цервикальной интраэпителиальной неоплазии II-III степени // *Лазерная медицина*. – 2009. – Т. 13, вып. 3. – С. 30–35.
4. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH*. – 2011. – p. 109.
5. Jordan J.A., Woodman C.B., Mylotte M.J. et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1985. – Vol. 92(4). – P. 394–398.

REFERENCES

1. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W. et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Gynecol. Obst.*, 2016, vol. 132, pp. 266–271.
2. Novikova E.G., Trushina O.I. Photodynamic therapy in the prevention of human papillomavirus (HPV) - associated recurrence of cervical cancer, *Oncogynecology*, 2015, No. 2, pp. 25–31. (in Russ.)
3. Laptsevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy with a photolon of cervical intraepithelial neoplasia II-III degree, *Laser medicine*, 2009, vol. 13(3), pp. 30–35. (in Russ.)
4. Laptsevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia, *LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH*, 2011, p. 109. (in Russ.)
5. Jordan J.A., Woodman C.B., Mylotte M.J. et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1985, vol. 92(4), pp. 394–398.

6. Fallani M.G. Laser CO₂ vaporization for high-grade intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91(1). – P. 130–133.
7. Fambrini M., Penna C., Pieralli A. et al. CO₂ laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(6). – P. 3871–3875.
8. Saah-Briffaut E., Collinet P., Saah R. et al. Treatment of squamous intraepithelial lesion of type CIN2 et CIN3 with laser CO₂ vaporization: retrospective study of 52 cases // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*. – 2006. – Vol. 35(8). – P. 785–789.
9. Yoon B.S., Seong S.J., Song T. et al. Risk factors for treatment failure of CO₂ laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2 // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 290(1). – P. 115–119.
10. Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy. From theory to application // Verlag, Berlin, Heidelberg : Springer, 2014. – P. 312.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90(12). – P. 889–905.
12. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 250–281.
13. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
14. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 211–216.
15. Yakubovskaya, R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A. et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 217–239.
16. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., Гришачева Т.Г., Дементьева И.Н., Чефу С.Г. Влияние препарата на основе хлорина е6 на агрегационную активность тромбоцитов // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т.8, №3. – С. 4–10. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10>
17. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы // *Медицинские новости*. – 2008. – № 9. – С. 10–16.
18. Ларкин А.И., Труханов К.А. Оперативный анализ сложных медицинских состояний методами фотоники // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т.7, №1. – С.28–31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-1-28-31>
19. Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, Baumgartner R. et al. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid // *Int. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 81(1). – P. 34–38.
20. Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 103(6). – P. 829–832.
21. Keefe K.A., Tadir Y., Tromberg B. et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 289–293.
22. Soergel P, Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* – 2008. – Vol. 40(9). – P. 611–615.
23. Soergel P, Dahl G.P., Onsrud M. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinic acid and hexaminolevulinic acid – A double-blind, dose-finding study // *Lasers Surg. Med.* – 2012. – Vol. 44(6). – P. 468–474.
24. Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Филоненко Е.В., Лукьянец Е.А., Иванова-Радкевич В.И., Трушин А.А., Каприн А.Д. Сравнительное экспериментальное исследование специфической активности 5-АЛК и гексильного эфира 5-АЛК // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т.7, № 3. – С. 43–46.
6. Fallani M.G. Laser CO₂ vaporization for high-grade intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series, *Gynecol. Oncol.*, 2003, vol. 91(1), pp. 130–133.
7. Fambrini M., Penna C., Pieralli A. et al. CO₂ laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age, *Anticancer Res.*, 2008, vol. 28(6), pp. 3871–3875.
8. Saah-Briffaut E., Collinet P., Saah R. et al. Treatment of squamous intraepithelial lesion of type CIN2 et CIN3 with laser CO₂ vaporization: retrospective study of 52 cases, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*, 2006, vol. 35(8), pp. 785–789.
9. Yoon B.S., Seong S.J., Song T. et al. Risk factors for treatment failure of CO₂ laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2, *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014, vol. 290(1), pp. 115–119.
10. Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy. From theory to application, *Verlag, Berlin, Heidelberg* : Springer, 2014, p. 312.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, vol. 90(12), pp. 889–905.
12. Agostinis P, Berg K., Cengel K.A. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: A Cancer J. Clin.*, 2011, vol. 61, pp. 250–281.
13. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM, *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 367–374.
14. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 211–216.
15. Yakubovskaya, R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A., et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 217–239.
16. Petrishchev N.N., Galikin M.A., Grishacheva T.G., et al. The effect of chlorin e6 drug on platelet aggregation activity, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8(3), pp. 4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10>
17. Laptsevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Methods of treatment of cervical intraepithelial neoplasias: reality and prospects, *Medical news*, 2008, No.9, pp. 10–16. (In Russ.)
18. Larkin A.I., Trukhanov K.A. Operational analysis of complex medical states by photonics methods, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7(1), pp. 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-1-28-31>
19. Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, Baumgartner R. et al. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid, *Int. J. Cancer*, 1999, vol. 81(1), pp. 34–38.
20. Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Cancer*, 2003, vol. 103(6), pp. 829–832.
21. Keefe K.A., Tadir Y., Tromberg B. et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid, *Lasers Surg. Med.*, 2002, vol. 31(4), pp. 289–293.
22. Soergel P, Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinic acid, *Lasers Surg. Med.*, 2008, vol. 40(9), pp. 611–615.
23. Soergel P, Dahl G.P., Onsrud M. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinic acid and hexaminolevulinic acid – A double-blind, dose-finding study, *Lasers Surg. Med.*, 2012, vol. 44(6), pp. 468–474.
24. Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., Filonenko E.V. et al. Comparative experimental study of 5-ALA and 5-ALA hexyl ester specific activity, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7(3), pp. 43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-3-43-46>
25. Tao X.H., Guan Y., Shao D. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic

25. Tao X.H., Guan Y., Shao D. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Vol. 11(2). – P. 104–112.
26. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 8(5). – P. 322–325.
27. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Oncology.* – 2005. – Vol. 69. – P. 110–116.
28. Choi M.C., Jung S.J., 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. – Vol. 45(9). – P. 564–572.
29. Jeong C.H. 10th World Congress of the International Photodynamic Association // *Munich, Germany.* – 2005. – P.14.
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59(6). – P. 479–488.
31. Istomin Yu.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. – Vol. 7(3). – P. 144–151.
32. Церковский Д.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *Евразийский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 8, № 2 (Приложение). – С. 355.
33. Отдельнова О.Б., Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении гинекологических заболеваний // *Росс. биотер. журнал.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 47–52.
34. Гребенкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2014. – № 2. – С. 12–14.
35. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки // *Biomedical Photonics.* – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 36–42.
36. Никонов С.Д., Пасман М.Н., Коротин Д.А. ФДТ ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (CIN III) – альтернатива при отказе нерожавших женщин от конизации шейки матки // *Лазерная медицина.* – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 39.
- review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2014, vol. 11(2), pp. 104–112.
26. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 8(5), pp. 322–325.
27. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, *Oncology*, 2005, vol. 69, pp. 110–116.
28. Choi M.C., Jung S.J., 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, vol. 45(9), pp. 564–572.
29. Jeong C.H. 10th World Congress of the International Photodynamic Association, *Munich, Germany*, 2005, p.14.
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy, *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2016, vol. 59(6), pp. 479–488.
31. Istomin Yu.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, vol. 7(3), pp. 144–151.
32. Tserkovskiy D.A., Artemieva T.P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia, *Evrziskij onkologicheskij zhurnal*, 2020, vol. 8, No. 2 (Appendix), p. 355. (in Russ.)
33. Otdelnova O.B., Khashukoeva A.Z., Ibragimova M.I. Possibilities of photodynamic therapy using Fotoditazin photosensitizer in the treatment of gynecological diseases, *Ross. bioter. zhurnal*, 2008, vol. 7 (4), pp. 47–52. (in Russ.)
34. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S. et al. Photodynamic therapy of diseases of the cervix, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No.2, pp. 12–14. (in Russ.)
35. Filonenko E.V., Serova L.G., Ivanova-Radkevich V.I. Results from phase III clinical trials with radachlorine for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix, *Biomedical Photonics*, 2015, vol.4 (3), pp.36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-3-36-42>
36. Nikonov S.D., Pisman M.N., Korotin D.A. PDT of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of the third degree (CIN III) - an alternative to the refusal of nulliparous women from cervical conization, *Lazernaya meditsina*, 2019, vol. 23 (3), p. 39. (in Russ.)