

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Е.В. Филоненко¹, О.И. Трушина¹, Е.Г. Новикова¹, Н.В. Зароченцева², О.В. Ровинская², В.И. Иванова-Радкевич³, А.Д. Каприн^{1,3}

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Россия

³Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В обзоре литературы представлен анализ эффективности лечения интраэпителиальной неоплазии I-II-III степени шейки матки (CIN), вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) с использованием фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ – метод, основанный на воздействии светом после предварительного введения в организм фотосенсибилизатора с образованием синглетного кислорода, оказывающего цитотоксический эффект. Представлены результаты исследований по использованию ФДТ с различными фотосенсибилизаторами в комплексе лечебных мероприятий у больных с CIN, VIN, VaIN. Приведенные данные об эффективности и безопасности ФДТ, простота применения позволяют данную медицинскую технологию отнести к числу наиболее перспективных направлений в лечении различной степени выраженности интраэпителиальных изменений шейки матки, вульвы и влагалища. Представленная информация позволит акцентировать внимание на ФДТ и информировать врачей и научных сотрудников о широких перспективах применения данного метода в клинической практике.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, влагалищная интраэпителиальная неоплазия, вульварная интраэпителиальная неоплазия.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 31–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–4–31–39.

Контакты: Ровинская О.В, osya_92@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE CERVIX, VULVA AND VAGINA

Filonenko E.V.¹, Trushina O.I.¹, Novikova E.G.¹, Zarochentseva N.V.², Rovinskaya O.V.²,
Ivanova-Radkevich V.I.³, Kaprin A.D.^{1,3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

In the present review the authors analyzed the effectiveness of treatment of intraepithelial neoplasia I-II-III of the cervix (CIN), vulva (VIN) and vagina (VaIN) using photodynamic therapy (PDT). PDT is a method based on exposure to light after preliminary introduction of a photosensitizer into the body with the formation of singlet oxygen, which has a cytotoxic effect. The results of research on the use of PDT with various photosensitizers in the complex of therapeutic measures in patients with CIN, VIN, VaIN are presented. These data on the effectiveness and safety of PDT, ease of use allow this medical technology to be attributed to one of the most promising areas in the treatment of pathological intraepithelial changes of the cervix, vulva and vagina. The presented information allows focusing the attention on the PDT method and informing doctors and researchers about the broad prospects for applying this treatment method in clinical practice.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia.

Для цитирования: Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 31–39. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39.

Contacts: O.V. Rovinskaya, osya_92@mail.ru

В настоящее время при решении трудной, но реальной задачи по снижению заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, возрастают требования к выбору современных адекватных методов лечения пациентов. Успехи в этом направлении, связанные с разработкой альтернативных традиционным методов лечения, среди которых следует выделить фотодинамическую терапию (ФДТ), стали возможны на основании достижений фотохимии, фотобиологии и квантовой физики.

Механизм ФДТ основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС) накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотохимических процессов образование синглетного кислорода, что приводит к деструктивным эффектам, заключающимся в разрушении жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели. Повреждающий механизм фотодинамического воздействия на опухолевые ткани определяется главным образом средней внутриклеточной концентрацией ФС, его локализацией в клетке и фотохимической активностью: квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов [1, 2, 3, 4].

Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки важную роль в механизме деструкции играют нарушение кровообращения в опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов [5], гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками, а также цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли и активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [6, 7].

Повышенный интерес к ФДТ вызван широкими возможностями применения светового излучения в онкологии и преимуществами перед другими методами лечения: малая инвазивность; селективность деструкции злокачественных опухолей и патологических участков; минимальность повреждения здоровой ткани; возможность многократного применения за счет отсутствия резистентности к повторным циклам; отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций [8].

В онкогинекологии метод может использоваться как при радикальном, так и паллиативном лечении, что определяет его применение у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями гениталий [9].

Возрастающее внимание гинекологов и онкогинекологов к ФДТ связано с необходимостью расширения вариантов органосохранного лечения, что крайне актуально ввиду неуклонного роста на протяжении последних двух десятилетий заболеваемости раком шейки матки, вульвы и влагалища молодых женщин [10]. Этот метод отвечает основным характеристикам органосберегающего лечения: эффективность при данной патологии, частота рецидивов после лечения, переносимость (минимум побочных эффектов) и простота выполнения процедур [11]. Однако, с появлением вирусной концепции рака шейки матки (РШМ), установлением частоты выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN), прямо пропорциональной степени тяжести этих изменений (CIN I – 25%, CIN II – 80%, CIN III – 88–100%) [12], идентификацией вирусного генома в интраэпителиальных неоплазиях влагалища (VaIN) и вульвы (VIN), соответственно в 80 и 20% [13], на первое место выходит этиопатогенетическая терапия, направленная не только на сам патологический процесс, но и на ВПЧ.

В мире до настоящего времени нет четких рекомендаций в отношении терапии ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной патологии шейки матки, вульвы и влагалища различной степени выраженности. Пересмотр традиционных лечебных подходов с учетом необходимости воздействия на папилломавирусную инфекцию (ПВИ) стал возможен благодаря накопленным знаниям и современным разработкам в области медицинских технологий.

Особенности жизненного цикла ВПЧ являются одним из определяющих факторов эффективности противовирусного лечения. При эписомальной форме ВПЧ успешно применяют физические методы лечения, направленные на разрушение первичного поражения, или иммунотерапию при условии длительности ПВИ не более одного года, когда отсутствует персистенция вирусов [14]. При интеграции ВПЧ в геном клетки «хозяина» терапия интерферонами бессильна, так как в инфицированных клетках вируса как

такового в традиционном понимании этого слова нет, следовательно, необходимы методы лечения, направленные на разрушение вирусных гетеротопий [15].

ФДТ и CIN

Методы лечения CIN I–II–III и микроинвазивного РШМ (1 A1 ст.), основанные на абляции (диатермо- и радиокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация) и удалении (лазеро-, электро-, радио-, ножевая эксцизия/конизация) первичного поражения в виде монотерапии недостаточно эффективны для элиминации ВПЧ в силу направленного воздействия только на клинические поражения без затрагивания мультифокальных очагов со скрытой латентной или субклинической формой ПВИ, недостаточной глубины деструкции до базального слоя эпителиального пласта с резервуаром папилломавирусов, отсутствия «точечной» деструкции папилломавирусов и облучения переходной зоны и цервикального канала, что в совокупности ведет к персистенции вирусного генома [16, 17, 18, 19]. Экспрессия ДНК ВПЧ в местах цервикальных первичных поражений, зоне некроза, слизистых, прилежащих к краю деструкции или резекции, реактивация вирусного генома в совокупности провоцируют высокий риск развития за достаточно короткий срок (от 12 до 36 мес) рецидивов CIN, прогрессирование опухолевого процесса в преинвазивный или со временем в микроинвазивный рак (от 15 до 50%) и низкую эффективность лечения (45–97%) [19, 20].

Возможности ФДТ в лечении цервикальной онкологической патологии стали исследоваться с 90-х годов прошлого столетия. В онкогинекологии выбор шейки матки в качестве первой модели для клинических исследований объясняется актуальностью поиска, разработкой и внедрением новых подходов к профилактике и лечению РШМ, заболеваемость которым на протяжении последних двух десятилетий в ряде стран не имеет тенденции к снижению, а также доступностью визуальных и неинвазивных методов исследования. В ряде работ проводилось изучение вопросов, связанных с фармакокинетикой экзогенных и эндогенных ФС, разработкой научно-обоснованных методологических подходов к ФДТ с отечественными препаратами различных фармгрупп в достижении противоопухолевого и противовирусного эффекта лечения в зависимости от степени выраженности интраэпителиальных цервикальных изменений: режимы лазерного облучения; выбор ФС и способы введения (местный, системный); расчет световой дозы и пути подведения излучения к патологическим тканям [21, 22].

Впервые результаты применения ФДТ в лечении опухолевой патологии шейки матки опубликованы в 1996 г. В исследовании проводились попытки оп-

тимизации режимов ФДТ в лечении неинвазивного РШМ при внутривенном введении фотофрина с целью достижения полной регрессии. Положительный эффект зарегистрирован в 62% клинических наблюдений при световой дозе облучения 100–140 Дж/см². ФДТ шейки матки с опухолевыми изменениями неинвазивного характера охарактеризована как органосберегающий метод лечения [23].

Обнадешивающие результаты ФДТ в лечении CIN I–II–III получены при местном нанесении гексилового эфира аминолевулиновой кислоты (HAL) с использованием световой дозы 100 Дж/см² и длине волны лазерного излучения 633 нм. При изучении вопросов, связанных с фармакокинетикой и селективностью порфиринов, установлены оптимальная концентрация препарата (10 ммоль/л) и время экспозиции (5–9 ч). Такой методологический подход позволил достичь полной регрессии в 63%, при этом наилучшие результаты лечения получены при минимальных цервикальных изменениях: 100% при CIN I, 50% при CIN II и 43% при CIN III [24].

ФДТ с фотогемом в дозе 2 мг/кг массы тела при внутривенном введении, световой дозе 100–150 Дж/см² времени экспозиции 24 ч привела к полной регрессии CIN II–III в 93% наблюдений, что свидетельствует о высокой эффективности метода в противоопухолевом лечении. Фотооблучение с фотогемом предложено в качестве сохраняющего фертильность метода, альтернативного деструктивному лечению шейки матки [25].

Перспективность ФДТ в лечении CIN II–III в сравнении с традиционными методами продемонстрирована с фотолоном (0,5% водный раствор) на основании полной регрессии цервикальной патологии у 65% женщин при внутривенном введении препарата, времени экспозиции 2,5 ч, длине волны лазерного излучения 662 нм и плотности мощности излучения 100–300 Вт/см². Авторами установлено, что ошибки в расчете световой дозы, которая является особенно важной в достижении максимальной фотодинамической деструкции, могут привести к отсутствию реакции на лечение либо, напротив, выраженным деструктивным изменениям тканей в зоне проведения ФДТ, что в свою очередь влечет за собой длительное заживление ран, грубое рубцевание и продолжительную реабилитацию больных [26].

В другом исследовании, проведенном в рамках III фазы клинических испытаний отечественного фотосенсибилизатора радахлорина описаны результаты ФДТ больных с предраком и начальным РШМ. В исследование включено 30 пациенток, из них с эктопией шейки матки – 4, с CIN II – 5, с CIN III – 13, с *carcinoma in situ* – 4, с диагнозом РШМ Ia стадии – 4. Во время сеанса ФДТ проводили облучение цервикального канала на всем протяжении и влагалищной порции

шейки матки. В группах с диагнозом эктопия шейки матки, CIN II и carcinoma in situ полная регрессия зарегистрирована во всех наблюдениях. В группе с CIN III полная регрессия получена в 77% наблюдений, частичная – в 23%; в группе с диагнозом РШМ Ia стадии – в 75 и 25%, соответственно. Всем больным с частичной регрессией был проведен повторный курс ФДТ с полным эффектом [27].

Способности ФДТ оказывать наряду с выраженным противоопухолевым эффектом и противовирусное воздействие в качестве самостоятельного метода лечения в последние годы уделяется большое внимание. К одной из первых публикаций по этому вопросу относится исследование, выполненное на большом клиническом материале, у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми и начальными опухолевыми изменениями в шейке матки с использованием фотогема (в/в введение, доза 3,0 мг/кг массы тела, время экспозиции 48 ч, длина волны 630 нм, плотность энергии 150–200 Дж/см², мощность 150–250 мВт/см²) и фотосенса (в/в введение, доза 0,3 мг/кг массы тела, время экспозиции 24 ч, длина волны 675 нм, плотность энергии 100–150 Дж/см², мощность 150–250 мВт/см²) [28]. Отличием разработанной методики ФДТ от других вариантов фотодинамической деструкции шейки матки является применение полипозиционного облучения цервикального канала на всем протяжении и всей площади влагалищной порции шейки матки. Авторы считают, что именно такой подход позволяет селективно разрушить очаги предопухолевой и начальной опухолевой патологии в 90–92,5% и 77,7–80,7%, соответственно, а также достичь противовирусного эффекта, обусловленного деструкцией клинических, латентных и субклинических форм ПВИ, в 94,2% наблюдений. Полученные результаты исследования позволяют отнести ФДТ к «минимальному варианту» органосберегающего лечения и представляют большой интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ.

Возможность ФДТ оказывать противовирусный эффект дало новое направление в решении актуальной проблемы профилактики рецидивов CIN и РШМ, ассоциированных с ВПЧ. Методика лечения, заключающаяся в местном применении в виде аппликации отечественного препарата на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) – индуктора синтеза эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина IX (доза 0,1 мг/см², время экспозиции 6 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 150–250 мВт/см²) позволяет достичь полной эрадикации ПВИ после первичного лечения в органосохранном объеме в 96% случаев. Элиминация ВПЧ обусловлена облучением оставшейся после конизации части цервикального канала и влагалищной порции культи шейки матки с полипозиционным

воздействием световой энергии на зону резекции с захватом сводов влагалища. ФДТ рекомендована с противовирусной целью на втором этапе лечения после ножевой ампутации, лазерной, электро- и радиоволновой конусовидной эксцизии/конизации шейки матки, а также как альтернативный диатермо- и радиокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации метод лечения цервикальной ПВИ [29].

В ряде исследований в последующие годы оценена противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ в лечении CIN I–II–III с использованием фотосенсибилизаторов различных групп.

В работе М.С. Choi с соавт. (2013) при применении в качестве ФС фотогема у больных с ВПЧ⁺ CIN II–III (в/в введение, доза 3,0 мг/кг массы тела, время экспозиции 48 ч, длина волны 630 нм, плотность энергии 150 Дж/см²) полная регрессия установлена в 98,1%, эрадикация ВПЧ – в 89,8% наблюдений [30].

P. Hillemanns с соавт. (2014) при ФДТ CIN II использовали гексиламинолевулинат в различных концентрациях (5%, 1% и 0,2%) в виде аппликации мази на эктоцервикс (время экспозиции 5 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см²). Для оценки противоопухолевой эффективности лечения выполняли биопсию шейки матки через 3 и 6 мес. Наилучшие результаты полной регрессии CIN II установлены в наблюдениях с 5% концентрацией препарата (95%), в остальных случаях этот показатель составил 79% и не зависел от концентрации. Наиболее высокие результаты полной эрадикации ВПЧ зарегистрированы в случаях применения 5% мази (83%), при использовании более низких концентраций препарата (1 и 0,1%) полная эрадикация ВПЧ отмечена лишь в 48 и 42% наблюдений, соответственно. Таким образом, противовирусная эффективность гексиламинолевулината находится в прямой зависимости от концентрации препарата. Показатель вирусной элиминации в сравнении с данными других исследователей менее высокий, что, по всей вероятности, связано с отсутствием фотооблучения цервикального канала [31].

Y.K. Park с соавт. (2016) также указывают на высокую противоопухолевую и противовирусную эффективность ФДТ с фотофрином (в/в введение, доза 2 мг/кг массы тела, время экспозиции 5 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см²) в лечении CIN II–III. Фотодеструкции был подвергнут как экзоцервикс, так и эндоцервикс. Полная регрессия интраэпителиальных патологических изменений и элиминация ВПЧ достигнуты в 95 и 90,9%, соответственно [32].

H. Cai с соавт. (2020) сообщают о полной регрессии CIN I–II–III в 100% наблюдений, эрадикации ВПЧ наблюдалась в 83,3% случаев при проведении 4–7 сеансов ФДТ с 5-АЛК в виде аппликации 20% мази на экзоцервикс (время экспозиции 3ч, длина волны излуче-

ния 635 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 80 мВт/см²). Эффект лечения был оценен через 6–7 мес путем выполнения петлевой электрохирургической эксцизии. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости облучения эндцервикса с целью достижения выраженного противовирусного эффекта [33].

ФДТ и VIN

Публикации в российской и зарубежной литературе, посвященные ФДТ при фоновых заболеваниях, предраке и начальном раке вульвы немногочисленны и ограничены небольшим количеством клинических наблюдений. Раннее выявление и лечение заболеваний этой локализации по-прежнему относится к одному из актуальных вопросов гинекологии и онкогинекологии. Возможность предотвратить развитие опухоли и попытаться излечить изменения в тканях ей предшествующих заставляет активно искать и разрабатывать новые эффективные методы лечения. Вульварную интраэпителиальную неоплазию (VIN) ранее считали патологией женщин старше 40 лет, однако все чаще в последние годы эту патологию диагностируют и у более молодого контингента женщин (25–40 лет). Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16 и 18 типов в тканях вульвы и VIN у молодых женщин [34, 35].

Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания. Различают консервативные и хирургические методы лечения. К первому варианту лечения относят гормональную терапию, однако следует отметить, что ее проведение не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы заболевания и добиться временной ремиссии. К хирургическим методам относят криодеструкцию, лазерную вапоризацию и хирургическую эксцизию очагов поражения. К сожалению, после такого лечения отмечается большой процент рецидивов, а также рубцовая деформация тканей, что заставляет врачей искать новые методы терапии, которые сочетают в себе оптимальный лечебный эффект при отсутствии нежелательных осложнений [36]. Одним из новейших подходов к лечению патологии вульвы является ФДТ. Потенциал метода в лечении VIN обусловлен его неинвазивностью и возможностью широкого применения [37, 38].

В одной из первых работ, в которой оценивалась эффективность ФДТ в лечении фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 5-АЛК в виде аппликации 20% мази, использовали следующие режимы: время экспозиции 6 ч, длина волны излучения 629 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 100–200 мВт/см². У пациенток с дистрофиче-

скими изменениями вульвы (склеротический лишай, плоскоклеточная гиперплазия) проводили два курса ФДТ с интервалом в 30 дней, с VIN I–III – 2–3 курса лечения. В группе женщин со склеротическим лишаем положительный эффект лечения, установленный на основании прекращения зуда, сухости и достижения более эластичной и мягкой кожи на больших половых губах, отмечен у 85% пациенток. Полная регрессия гиперпластических процессов вульвы диагностирована в 100% наблюдений, результат лечения сохранялся через 1, 3 и 6 мес. Высокая эффективность ФДТ зарегистрирована при облучении вульвы с явлениями VIN I–II–III. Контрольное гистологическое исследование, выполненное через 1 мес, во всех случаях с VIN I–II не выявило атипичии эпителия, тогда как у 60% женщин с VIN III установило VIN I–II, что явилось показанием к проведению еще одного курса ФДТ, эффективность которого была полной. Рецидивы заболевания в течение года не отмечены ни в одном случае, сохранялся хороший косметический эффект, что имеет огромное значение для пациенток молодого и среднего возраста [39].

В другом исследовании, в котором 50 пациенткам с лейкоплакией вульвы выполнили ФДТ с фотолоном (внутривенное введение, доза 1,8–2,5 мг/кг массы тела, время экспозиции 2,5–3 ч, длина волны излучения 661 нм, плотность энергии 30–100 Дж/см², плотность мощности излучения 100–170 мВт/см²), высокая частота излучения, соответствующая 92%, установлена через 3 мес. Результаты исследования позволяют судить о возможности применения данного методологического подхода в лечении фоновых заболеваний вульвы, позволяющих достичь удовлетворительных функциональных и косметических результатов [40].

Аналогичный удовлетворительный эффект лечения зарегистрирован при проведении 3-х курсов ФДТ с 5-АЛК (20% мазь, время экспозиции 3 ч, длина волны излучения 633 нм, плотность энергии 120 Дж/см², плотность мощности 100 мВт/см²) в лечении VIN III. Полная регрессия на протяжении 12 мес установлена в 94%, хороший косметический результат имел место в 71% наблюдений. У всех пациенток отмечено значительное улучшение качества жизни и психического здоровья [41].

Более низкая эффективность ФДТ с 5-АЛК в лечении VIN II–III указана в трех работах. В двух из них при местном применении в виде аппликации 10 г мази (время экспозиции 2,6 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 116 Дж/см² (+/- 16 Дж/см²), плотность мощности 100 мВт/см² (88 +/- 17 мВт/см²) и 10 мл 20% мази (время экспозиции 3 ч, длина волны излучения 635 нм, плотность энергии 100 Дж/см², плотность мощности 100 мВт/см²) полная регрессия за короткий период наблюдения, равный 8 нед и 12 нед, установлена, соответственно, в 57% [42],

и 52% случаев [43]. В третьей работе при использовании 5-АЛК в виде пластыря (38 мг/см^2 , время экспозиции 20–28 мин, длина волны излучения 630 нм, плотность энергии 100 Дж/см^2) положительный эффект ФДТ зарегистрирован в 38% наблюдений [44].

ФДТ и VaIN

Метод ФДТ в лечении VaIN находится в начальной стадии применения, в связи с чем четкие рекомендации для широкого внедрения в клиническую практику в настоящее время не разработаны. На данный момент существуют лишь единичные исследования с описанием данной методики, но выборка пациентов достаточна небольшая, чтобы результаты были убедительными [45].

В комбинированном исследовании, целью которого явилась оценка эффективности ФДТ в лечении VIN II–III и VaIN II–III с применением фотогема в дозе 2 мг/кг массы тела (время экспозиции 48 ч, длина волны излучения 630 нм, плотность энергии 150 Дж/см^2) полная регрессия через 3 мес установлена у 3 из 5 больных. У 2 пациенток имел место частичный эффект, в связи с чем одной больной выполнена вульвэктомия, другой проведен второй курс ФДТ с 5-АЛК в виде мазевой аппликации. В двух случаях с полной регрессией через 1 год имел место рецидив VIN III и VaIN II. Кожная фототоксичность и отек лица, расцениваемые как побочный эффект лечения, возникли у одной пациентки. Авторами сделан вывод об эффективности ФДТ в качестве альтернативного метода лечения предраковых поражений нижних отделов женских половых органов с сохранением нормальной анатомии и половой функции [46].

В другой работе, опубликованной в 2020 г., проводился сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения (СО₂-лазера + ФДТ) и монотерапии СО₂-лазером в лечении 40 пациенток с VaIN I, ассоциированной с ВПЧ. В первой группе (n=20) лечение проведено одним курсом СО₂-лазера и тремя курсами ФДТ с 5-АЛК (местно гель 20%, время экспозиции 3 ч, длина волны лазерного излучения 635 нм, плотность энергии $100\text{--}150 \text{ Дж/см}^2$, интервал 1 нед). Во второй группе (n=20) выполнено 3 процедуры СО₂-лазером. В группе больных, получивших комбинированное лечение, полная регрессия составила 85%, частота полной эрадикации ВПЧ – 95%, во второй группе – 65% и 25%, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение ФДТ

в лечение ВПЧ-ассоциированного VaIN I улучшает результаты полной регрессии и эрадикации вирусного генома. Метод безопасен и хорошо переносится [47].

Таким образом, анализ представленных результатов ФДТ показал их актуальность с точки зрения практической значимости. Важно подчеркнуть следующие аспекты.

ФДТ предрака и начального рака шейки матки, вульвы, влагалища – «минимальный вариант» органосберегающего лечения, альтернативный методам хирургического воздействия с сохранением анатомической и функциональной целостности органов, что немало важно для реализации репродуктивной функции.

Результаты противовирусной эффективности ФДТ представляют огромный интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе и частоты встречаемости ПВИ в органах женской генитальной сферы. Очевидна взаимосвязь между полной регрессией опухолевого процесса и эрадикацией ПВИ, что свидетельствует о профилактической направленности фотодинамического облучения в развитии рецидивов заболевания. Более высокие показатели эрадикации онкогенных типов ВПЧ в сравнении с альтернативными методами лечения, отсутствие реинфекции на протяжении длительного периода наблюдения, по всей вероятности, можно объяснить селективным накоплением фотосенсибилизатора в инфицированных клетках, прямым фототоксическим их разрушением, а также «точечным» воздействием на клинические, латентные и субклинические очаги мультифокального вирусного поражения. Такой подход ведет к значительному снижению вероятности возникновения ВПЧ-ассоциированных рецидивов, сокращению продолжительности противовирусной терапии в сравнении со стандартными терапевтическими методами лечения.

Причинами неэффективности ФДТ являются несоблюдение разработанных и утвержденных методик ФДТ для каждой нозологической формы заболевания.

ФДТ обеспечивает полноценную медико-социальную реабилитацию пациенток, а отсутствие необходимости в трудовой реабилитации придает методу экономическую значимость.

ФДТ можно рассматривать в качестве вторичной профилактики ВПЧ⁺ РШМ, ВПЧ⁺ рака вульвы, ВПЧ⁺ рака влагалища и использовать как самостоятельный метод лечения, что открывает широкие перспективы его применения в гинекологии и онкогинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Москва. 2012. – С. 173.
2. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Pro-

REFERENCES

1. V.I. Chissova, E.V. Filonenko Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology. Moscow, 2012, pp. 173. (in Russian)
2. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V., et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM. *Proceed-*

- ceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
3. 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.
 4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325, P. 364–366. doi.org/10.1117/12.199168
 5. Fingar V.H. Vascular effects of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 323–328. doi: 10.1089/clm.1996.14.323.
 6. Chen Q, Huang Z., Chen H., Hetzel FW. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor oxygenation during Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 197–203. doi: 10.1562/0031-8655 (2002)076<0197:iotrbm>2.0.co;2.
 7. Berg K, Moan J. Lysosomes and microtubules as targets for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 403–9. doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb08578.x.
 8. 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.
 9. Yamaguchi S. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*. – 2005. – Vol. 69 (2). – P. 110–116. doi: 10.1159/000087812.
 10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2018. – С. 250.
 11. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии – М.: ООО «Издательство Фолиант». – 2002.
 12. Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Vinatier D., Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil.* – 2007. – Vol. 35 (11). – P. 55–65.
 13. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2217–2225.
 14. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Лопухов П.Д., Трушина О.И., Новикова Е.Г. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней в 2 т. М.: МИА. – 2019. – С. 728–741.
 15. Русакевич П.С. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. Минск. – 2011.
 16. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. // *Лечащий Врач*. – 2009.
 17. 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.
 18. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. // *Руководство для врачей*. – М: Медпресс-информ. – 2012. – С. 112.
 19. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. Эпителиальные дисплазии шейки матки. М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – С. 457–509.
 20. Ostojic D., Vrdoljak-Mozetic D., Stemberger-Papic S., Finderle A., Eminovic S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol.* – 2010. – Vol. 34 (1). – P. 219–24.
 21. Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 109–113.
 - ings of SPIE – The International Society for Optical Engineering, 1995, vol. 2325, pp. 367–374.
 3. 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. (in Russian)
 4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi.org/10.1117/12.199168
 5. Fingar V.H. Vascular effects of photodynamic therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1996, vol. 14, № 5, pp. 323–328. doi: 10.1089/clm.1996.14.323.
 6. Chen Q, Huang Z., Chen H., Hetzel FW. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor oxygenation during Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*, 2002, vol. 76, pp. 197–203. doi: 10.1562/0031-8655 (2002)076<0197:iotrbm>2.0.co;2.
 7. Berg K, Moan J. Lysosomes and microtubules as targets for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol*, 1997, vol. 65, pp. 403–409. doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb08578.x.
 8. 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. (in Russian)
 9. Yamaguchi S. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*, 2005, vol. 69 (2), pp. 110–116. doi: 10.1159/000087812.
 10. A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – М.: P.A. Herzen MNIIOI-branch of the Federal State Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2018, P. 250. (in Russian)
 11. Bokhman Ya.V. Guide to oncogynecology. LLC “Foliant Publishing House”, 2002. (in Russian)
 12. Ascencio M, Collinet P, Cosson M, Vinatier D, Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, vol. 35 (11), pp. 55–65.
 13. Waggoner S., Cervical cancer. *Lancet*, 2009, vol. 361, pp. 2217–2225.
 14. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. et al. Guide to the epidemiology of infectious diseases in 2 volumes. М.: МИА, 2019, pp. 728–741.
 15. Rusakevich P.S. Viral changes of the cervix associated with benign and precancerous lesions: new opportunities for treatment and prevention. Minsk, 2011.
 16. Bogatyreva I.I. Modern approaches to the treatment of papillomavirus infection of the urogenital tract. *Attending Physician*, 2009. (in Russian)
 17. Kiselev V.I. Ashrafyan L.A., Budarshina S.O. Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. *Gynecolog*, 2004, vol. 6 (4), pp. 174–180. (in Russian)
 18. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer. *Manual for doctors. - M: Medpress-inform*, 2012, pp. 112. (in Russian)
 19. Podestow Y.I., Laktionov K.P., P.N.N. Epithelial dysplasia of the cervix. М.: GEOTAR-Media, 2008, pp. 457–509. (in Russian)
 20. Ostojic D., Vrdoljak-Mozetic D., Stemberger-Papic S., Finderle A., Eminovic S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol*, 2010, vol. 34 (1), pp. 219–24. (in Russian)
 21. Minkina G.N., Kalinina V.S., Gavrikova M.V. Post-treatment monitoring of cervical intraepithelial neoplasms. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2011, vol. 9 (1), pp. 109–113. (in Russian)
 22. Kiseleva V.I., Krikunova L.I., Lyubina L.V. Infection with human papillomavirus and prognosis of cervical cancer. *Questions of oncology*, 2010, vol. 2, pp. 185–190. (in Russian)

22. Киселева В. И., Крикунова Л. И., Любина Л. В. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ//Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 2. – С. 185–190.
23. Церковский Д. А., Дунаевская В. В. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии//Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39.
24. Larkin A. I., Trukhanov K. A. Operational analysis of complex medical states by photonics methods//Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2018–7–1–28–31>
25. Muroya T., Suehiro Y., Umayahara K., Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer//Gan To Kagaku Ryoho. – 1996. – Vol.23 (1). – P. 70–75.
26. Schmidt S., Spaniol S. Photodynamic therapy for cervical dysplasia//Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger. – 2000. – P. 265–269. doi: 10.1159/000062775
27. Jeong C. H. et al. 10th World Congress of the International Photodynamic Association//Munich, Germany. 2005. – Vol. 22–25. – P. 1405.
28. Хашукоева А. З., Отдельнова О. Б., Рехвиашвили С. А. Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний//Вестник РГМУ. – 2004. – № 4. – С. 107–111.
29. 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. – 4 (3). – С. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–36–42>
30. Трушина О. И. Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки//Диссертация на соискание ученой степени доктора мед.наук. – 2012.
31. Трушина О. И., Новикова Е. Г., Филоненко Е. В. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов заболевания//Журнал «Онкогинекология». – 2015 – № 3. – С. 25–32.
32. Min Chul Choi MD, Sang Geun Jung MD 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. 564–72. doi: 10.1002/lsm.22187.
33. Hillemanns P, Garcia F, Petry KU et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia. – 2015. – Vol. 212 (4). – P. 465. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107
34. Ye-Kyu Park, Choong-Hak Park. Clinical efficacy of photodynamic therapy//Obstet Gynecol Sci. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
35. Huihui Cai, Tingting Ma, Yanci Che, Yankui Wang, Chunlian Wang, Guangjie Yin. Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases//Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – Vol. 29. – P. 101650. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101650.
36. Nowakowski Z, Stelmachów J, Spiewankiewicz B, Gerulewicz G. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesion//European Journal Gynecologic Oncology. – 2005. – Vol. 26. – P. 75–8.
37. Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT (3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial.//Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15 (12). – P. 1361–1368. doi: 10.1016/S1470–2045 (14)70456–5.
38. Philipp Soergel, Martin Löning, Ismini Staboulidou, Cordula Schippert, & Peter Hillemanns. Photodynamic Diagnosis and Therapy in Gynecology. Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology. – 2008. – Vol. 27 (4). – P. 307–320. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v27.i4.80.
39. Chulkova O. V., Novikova E. G., Sokolov V. V., Chulkova E. A. Diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva, 2006, vol. 7 (4). (in Russian)
40. Artemyeva T. P., Tserkovskiy D. A. Photodynamic therapy in vulvar leukoplakia. Biomedical Photonics, 2018, vol. 7 (4), pp. 4–10.
23. Tserkovskiy D. A., Dunaevskaya V. V. Laser technologies in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Biomedical Photonics, 2020, vol. 9 (3), pp. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39. (in Russian)
24. 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 Russian) <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2018–7–1–28–31>
25. Muroya T., Suehiro Y., Umayahara K., Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer. Gan To Kagaku Ryoho, 1996, vol.23 (1), pp. 70–75.
26. Schmidt S., Spaniol S. Photodynamic therapy for cervical dysplasia. Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger, 2000, pp. 265–269. doi: 10.1159/000062775
27. Jeong C. H. et al. 10th World Congress of the International Photodynamic Association. Munich, Germany, 2005, vol. 22–25, pp. 1405.
28. Hasukawa Z. A., Otdelnov O. B., Rekhviashvili S. A. potential of photodynamic therapy in the treatment of gynecological diseases. Bulletin of RGMU, 2004. vol. 4, pp. 107–111. (in Russian)
29. Filonenko E. V., Serova L. G., Ivanova-Radkevich V. I. Results of phase III clinical trials of radachlorin for photodynamic therapy of precancerous and initial cervical cancer. Biomedical Photonics, 2015, vol. 4 (3), pp. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–36–42> (in Russian)
30. Trushina O. I. Photodynamic therapy of virus-associated precancerous and initial cervical cancer. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, 2012. (in Russian)
31. Trushina O. I., Novikova E. G., Filonenko E. V. Photodynamic therapy in the prevention of HPV-associated relapses of the disease. Journal "Oncogynecology", 2015, vol. 3, pp. 25–32. (in Russian)
32. Min Chul Choi MD, Sang Geun Jung MD 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. 564–72. doi: 10.1002/lsm.22187.
33. Hillemanns P, Garcia F, Petry K. U. et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia, 2015, vol. 212 (4), pp. 465. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107
34. Ye-Kyu Park, Choong-Hak Park. Clinical efficacy of photodynamic therapy. Obstet Gynecol Sci, 2016, vol. 59 (6), pp. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
35. Huihui Cai, Tingting Ma, Yanci Che, Yankui Wang, Chunlian Wang, Guangjie Yin. Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, vol. 29, pp. 101650. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101650.
36. Nowakowski Z, Stelmachów J, Spiewankiewicz B, Gerulewicz G. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesion. European Journal Gynecologic Oncology, 2005, vol. 26, pp. 75–80.
37. Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT (3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2014, vol. 15 (12), pp. 1361–1368. doi: 10.1016/S1470–2045 (14)70456–5.
38. Philipp Soergel, Martin Löning, Ismini Staboulidou, Cordula Schippert, & Peter Hillemanns. Photodynamic Diagnosis and Therapy in Gynecology. Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology, 2008, vol. 27 (4), pp. 307–320. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v27.i4.80.
39. Chulkova O. V., Novikova E. G., Sokolov V. V., Chulkova E. A. Diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva, 2006, vol. 7 (4). (in Russian)
40. Artemyeva T. P., Tserkovskiy D. A. Photodynamic therapy in vulvar leukoplakia. Biomedical Photonics, 2018, vol. 7 (4), pp. 4–10.

39. О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы//Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4.
40. Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы//Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7 (4). – P. 4–10. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10>
41. Shuang Zhao, Dihui Liu, Wei Shi, Yanan Kang, Qingling Li, Queping Liu, Mingliang Chen, Fangfang Li, Juan Su, Yu Zhang, Lisha Wu. Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined With Photodynamic Therapy//Lasers Surg Med. – 2019. – Vol. 10. doi: 10.1002/lsm.23185
42. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid//Lasers Surg Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 273–279. doi: 10.1002/lsm.10048.
43. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid//Int J Cancer. – 2000. – Vol. 85. – P. 649–653. doi: 10.1002/(sici)1097-0215 (20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid//Photodiag Photodyn. – 2009. — Vol. 6. – P. 28–40. doi:10.1016/j.pdpdt.2009.03.004.
45. Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баранов И.И., Ровинская О.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика//«Доктор. Ру» Гинекология. – 2020. – 19 (1). – С. 44–50.
46. Min Chul Choi, Mi Sun Kim, Gee Hoon Lee et al. Photodynamic Therapy for Premalignant Lesions of the Vulva and Vagina: A Long-Term Follow-Up Study//Lasers in Surgery and Medicine. – 2015. – Vol. 47. – P. 566–570. <https://doi.org/10.1002/lsm.22384>.
47. Hongxia Y, Haiyan Z, Xiaowen P, Lei S, Yunfeng Z, Peiru W, Guolong Z, Zhongxia Z, Weiqiang Z, Xiuli W. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for low-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis//Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – Vol. 11. – P. 101731. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101731
48. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10> (in Russian)
41. Shuang Zhao, Dihui Liu, Wei Shi, Yanan Kang, Qingling Li, Queping Liu, Mingliang Chen, Fangfang Li, Juan Su, Yu Zhang, Lisha Wu. Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined With Photodynamic Therapy. *Lasers Surg Med*, 2019, vol. 10. doi: 10.1002/lsm.23185
42. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*, 2002, vol. 30, pp. 273–279. doi: 10.1002/lsm.10048.
43. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer*, 2000, vol. 85, pp. 649–653. doi: 10.1002/(sici)1097-0215 (20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiag Photodyn*, 2009, vol. 6, pp. 28–40. doi:10.1016/j.pdpdt.2009.03.004.
45. Zарочентseva N.V., Krasnopolsky V.I., Jjikhhiya L.K., Mentshikova N.S., Baranov I.I., Rovinskaya O.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Vaginal intraepithelial neoplasia: diagnosis, treatment, prevention. *Gynecology*, 2020, vol. 19 (1), pp. 44–50. (in Russian)
46. Min Chul Choi, Mi Sun Kim, Gee Hoon Lee et al. Photodynamic Therapy for Premalignant Lesions of the Vulva and Vagina: A Long-Term Follow-Up Study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2015, vol. 47, pp. 566–570. <https://doi.org/10.1002/lsm.22384>.
47. Hongxia Y, Haiyan Z, Xiaowen P, Lei S, Yunfeng Z, Peiru W, Guolong Z, Zhongxia Z, Weiqiang Z, Xiuli W. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for low-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, vol. 11, pp. 101731. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101731.