

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Шинкарев^{1,2}, В.А. Борисов^{1,2}, С.В. Болдырев¹,
В.Н. Подольский¹, З.И. Абдурашидов¹, А.П. Загадаев^{1,2}, О.Н. Клычева¹

¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Резюме

Авторы рассматривают возможности обезболивания при фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей визуальных локализаций на основе анализа данных 102 пациентов. Среди пациентов, включенных в выборку, у 62 верифицирован базальноклеточный рак кожи, у 10 – плоскоклеточный рак кожи, у 10 – рак слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, у 8 – лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта, у 6 – рак нижней губы, у 4 – рак молочной железы, у 2 – новообразования иных локализаций.

У 15 пациентов для обезболивания применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), у 69 – сочетание НПВС со слабыми опиоидами (трамадолом), у 14 – проводниковую анестезию, у 4 ФДТ проводили под общим обезболиванием.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО). Отсутствие болевых ощущений зафиксировано в 9% наблюдений. Слабую боль отмечали в 58% наблюдений, умеренную боль – в 20%, сильную боль – в 10%, очень сильную боль – в 3% наблюдений.

Степень выраженности болевого синдрома при проведении ФДТ зависит от распространенности поражения, гистологической формы опухоли и способа обезболивания. НПВС в самостоятельном варианте или в сочетании с опиоидным анальгетиком позволяют эффективно контролировать болевой синдром при ФДТ базальноклеточного рака кожи в 89%, плоскоклеточного рака кожи – в 66% наблюдений. Проводниковая анестезия позволяет купировать болевой синдром при проведении ФДТ опухолей орофарингеальной области.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, боль, анестезия, рак кожи, рак полости рта, лейкоплакия полости рта.

Для цитирования: Шинкарев С.А., Борисов В.А., Болдырев С.В., Подольский В.Н., Абдурашидов З.И., Загадаев А.П., Клычева О.Н. Возможности обезболивания при фотодинамической терапии // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 13–20. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-3-13-20.

Контакты: Загадаев А.П., e-mail: liponkology@mail.ru

POSSIBILITIES OF PAIN MANAGEMENT DURING PHOTODYNAMIC THERAPY

Shinkarev S.A.^{1,2}, Borisov V.A.^{1,2}, Boldyrev S.N.¹,
Podolsky V.N.¹, Abdurashidov Z.I.¹, Zagadaev A.P.^{1,2}, Klycheva O.N.¹

¹Lipetsk State Oncology Clinic, Lipetsk, Russia

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract

The authors consider the possibilities of pain management during photodynamic therapy (PDT) of visible tumors based on the observation of 102 patients. Of the total number of patients, 62 had verified basal cell skin cancer, 10 people - squamous cell skin cancer, another 10 - oral and oropharynx mucosa cancer, 8 - oral leukoplakia and dysplasia, in 6 - lower lip cancer, in 4 - breast cancer, in 2 - other localizations of neoplasms. In 15 patients, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) were used as pain management, in 69 - a combination of NSAID with tramadol, in 14 - nerve block anesthesia, in 4 - PDT was performed under general anesthesia.

The intensity of pain syndrome during laser irradiation of the tumor was assessed on the verbal rating scale (VRS). The absence of pain was recorded in 9% of cases. Mild pain was noted by 58% of patients, moderate pain - 20%, severe pain - 10%, very severe pain was noted by 3% of patients.

The degree of expression of pain syndrome during PDT depends on the incidence of a lesion, histological form of tumor, and method of anesthesia. NSAID alone, or in combination with an opioid analgesic, allows effective control of pain syndrome in PDT of basal cell skin cancer in 89%, in PDT of squamous cell skin cancer in 66% of observations. Nerve block anesthesia allows stopping pain syndrome during PDT of oropharyngeal tumors.

Keywords: photodynamic therapy, pain, anesthesia, skin cancer, oral cancer, oral leukoplakia.

For citations: Shinkarev S.A., Borisov V.A., Boldyrev S.N., Podolsky V.N., Abdurashidov Z.I., Zagadaev A.P., Klycheva O.N. Possibilities of pain management during photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 13–20 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–13–20.

Contacts: Zagadaev A.P., e-mail: liponkology@mail.ru

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – динамично развивающийся современный метод лечения злокачественных новообразований и ряда предопухолевых заболеваний/состояний (лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта, актинический кератоз кожи, крауроз вульвы и др.) [1]. Одним из важных практических аспектов применения ФДТ опухолей в клинической практике является проблема обезболивания. Для обезболивания при проведении ФДТ не рекомендовано прибегать к местной инфильтрационной анестезии, поэтому наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), опиоидные анальгетики (трамадол, промедол), седативные медикаменты (фенезепам, димедрол, реланиум), вводимые парентерально за 40–60 мин до начала процедуры. При локализации опухолей на коже и слизистых оболочках могут использоваться местные анестетики в виде мази (на кожу) или орошения слизистой оболочки раствором лидокаина [2]. В некоторых случаях ФДТ проводят под спинальной анестезией или под наркозом, также применяют охлажденный воздух, проводниковую анестезию [3].

Интенсивность болевого синдрома возрастает по мере увеличения плотности мощности лазерного излучения и при большой площади воздействия [4, 5]. Кроме того, для ряда фотосенсибилизаторов – производных фталоцианина, М-тетрагидроксофенил хлорина (mTHPC), отмечена большая выраженность болевого синдрома во время лазерного облучения [6]. Недостаточный уровень обезболивания может привести к отказу пациентов от продолжения лечения [7].

Значительную долю больных, получающих ФДТ, составляют лица пожилого и старческого возраста. У таких пациентов, как правило, имеются многочисленные сопутствующие заболевания, ограничивающие применение НПВС и опиоидных анальгетиков. Пожилые люди часто не готовы терпеть минимальные болевые ощущения, связанные с проведением ФДТ. Локализация опухолей на слизистой оболочке полости рта, ротоглотки, на нижней губе, половых органах обуславливает высокую интенсивность болевого синдрома при реализации фотодинамической реакции.

Материалы и методы

В наше исследование включено 102 пациента, пролеченных с помощью ФДТ. Лечение проводилось

в Липецком областном онкологическом диспансере с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. Использовали фотосенсибилизаторы хлоринового ряда: радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) в дозе 1,0–1,2 мг/кг массы тела, фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) из расчета 2,0–2,5 мг/кг массы тела, фоторан е6 (ООО «Компания «ДЕКО», Россия, регистрационное удостоверение № ЛП-004885, от 13.06.2018) в дозе 2,0–2,5 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу препарата растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводили внутривенно капельно в течение 30 мин. Экспозиция фотосенсибилизатора составляла 3 ч. Для облучения применяли лазер «МИЛОН-ЛАХТА» (ООО «Милон Лазер», Россия) с длиной волны 662 нм. Облучение опухолей проводили с применением макро- и микролинзы.

В исследование были включены 102 пациента, из них у 62 верифицирован базальноклеточный рак кожи, у 10 – плоскоклеточный рак кожи, у 10 – рак слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, у 8 – лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта, у 6 – рак нижней губы, у 4 – внутрикожные метастазы рака молочной железы, у 2 – другие локализации патологического процесса. В 40% наблюдений ФДТ проводилась по поводу рецидива новообразования. Возраст 69% пациентов на момент лечения был 70 лет и старше.

Средний диаметр патологического очага составлял $34 \pm 27,8$ мм, среднее число очагов на одного пациента – 1,3. В 55% наблюдений диагноз верифицирован цитологически, в 45% – гистологически. Среднее число полей облучения на одного пациента составило 2,7, средний диаметр поля облучения – $27 \pm 12,5$ мм. Плотность мощности лазерного излучения соответствовала 469 ± 261 мВт/см², плотность дозы на одно поле – $258 \pm 99,7$ Дж/см².

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО): 0 – нет боли, 1 балл – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная, 4 – очень сильная или невыносимая боль (рис. 1) [8].

Результаты и обсуждение

При проведении лазерного облучения опухоли в процессе ФДТ на фоне применения того или иного способа обезболивания отсутствие болевых ощу-

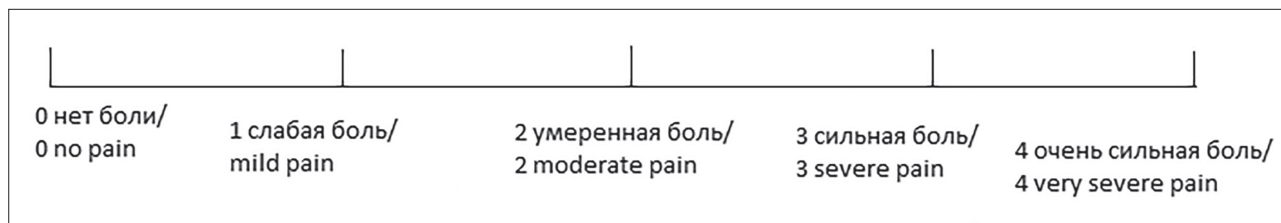


Рис. 1. Шкала вербальных оценок интенсивности болевого синдрома
Fig. 1. A verbal rating scale of pain syndrome intensity

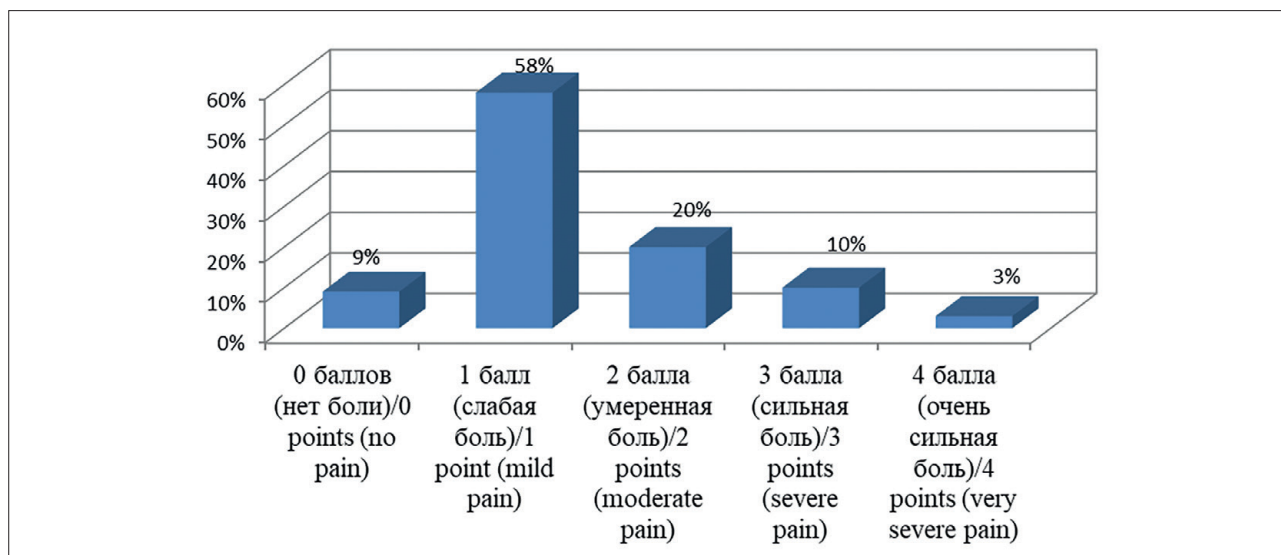


Рис. 2. Интенсивность болевого синдрома по шкале вербальных оценок при проведении фотодинамической терапии (n=102)
Fig. 2. Pain syndrome intensity on the verbal rating scale during photodynamic therapy (n = 102)

щений зафиксировано в 9% случаев, слабую боль отмечали большинство пациентов – 58%, умеренную боль – 20%, сильную боль – 10%, очень сильную боль – 3% больных (рис. 2).

У 15 пациентов для обезболивания применяли НПВС, у 69 – сочетание НПВС с трамаолом, у 14 – выполнялась проводниковая анестезия, у 4 ФДТ проводили под общим обезболиванием. Варианты примененных технологий обезболивания при ФДТ в зависимости от локализации и гистологической формы опухоли представлены на рис. 3.

При анализе факторов, влияющих на интенсивность болевого синдрома, было установлено, что наименее выраженный болевой синдром (0–1 балл) наблюдали при лечении базальноклеточного рака кожи (89%), рака слизистой оболочки полости рта и глотки (100%), рака нижней губы (92%); тогда как при лечении плоскоклеточного рака кожи данный показатель составил 66%, а при ФДТ лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта – 78% (табл.).

Данный факт обусловлен тем, что при лечении больных раком слизистой оболочки полости рта и глотки,

раком нижней губы мы широко применяли проводниковую анестезию, которая позволяла добиться хорошего контроля болевого синдрома. При лейкоплакии слизистой оболочки полости рта часто наблюдается распространенный процесс, вовлекающий различные анатомические отделы на значительной площади, что затрудняет выполнение проводниковой анестезии и обуславливает относительно высокий уровень болевой импульсации. Более высокий уровень болевого синдрома при проведении ФДТ по поводу плоскоклеточного рака кожи связан со значительно большими размерами очагов поражения и глубокой инфильтрацией опухолью подлежащих тканей по сравнению с наблюдаемыми при базальноклеточным раке (табл.).

Используемый фотосенсибилизатор не оказывал влияния на интенсивность болевого синдрома, поскольку в нашем исследовании все применяемые препараты относились к производным хлорина еб.

Выраженный болевой синдром в процессе проведения ФДТ увеличивает время лечения, так как возникает необходимость делать перерывы в процессе лазерного облучения опухоли. У 2 пациентов

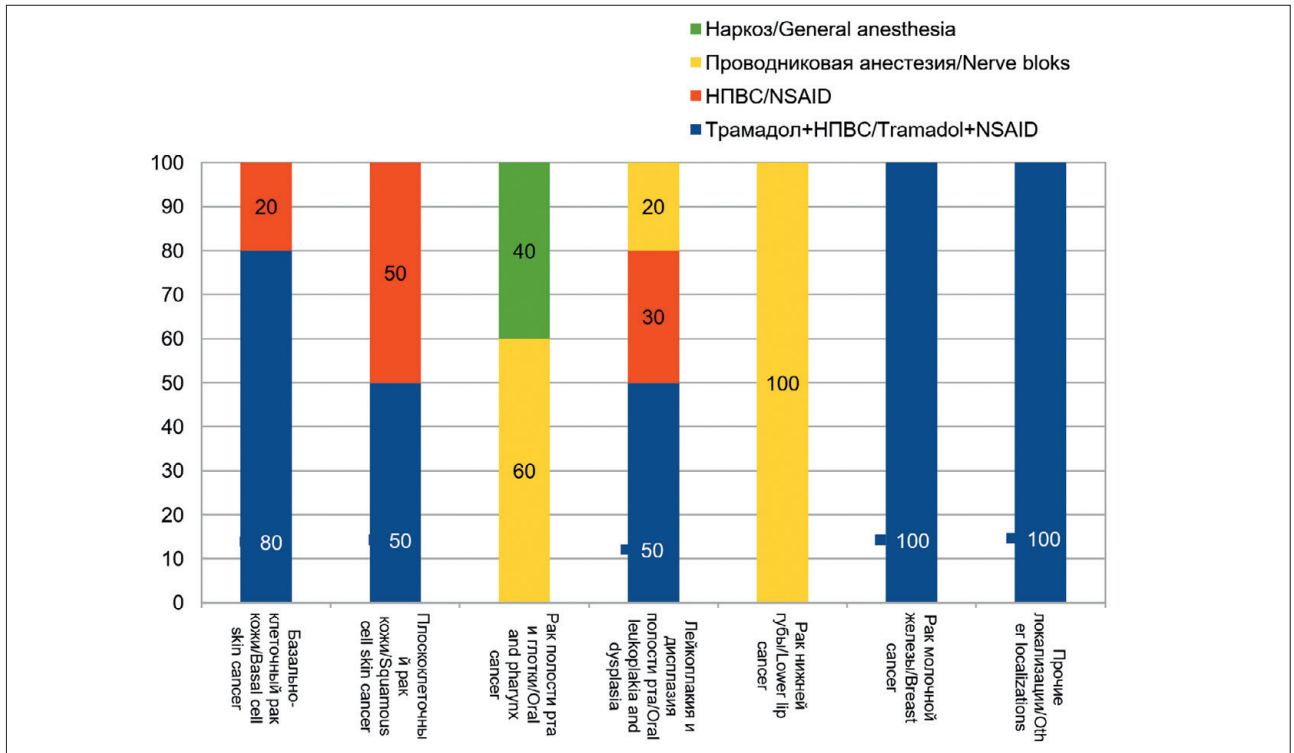


Рис. 3. Соотношение методов обезболивания при ФДТ различных нозологических форм опухолей
Fig. 3. Percentage of anesthesia methods used during PDT of various nosological forms of tumors

с плоскоклеточным раком кожи головы II стадии нам не удалось завершить сеанс лазерного облучения из-за выраженного болевого синдрома и отказа от продолжения процедуры на фоне обезболивания трамодолом в сочетании с НПВС.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению местной инфильтрационной анестезии при ФДТ, она была выполнена 4 пациентам, у которых болевой синдром не купировался НПВС и опиоидными анальгетиками. Больные относились к возрастной категории старше 80 лет и лечились по поводу злокачественных новообразований кожи головы или туловища I – II стадии. В качестве анестетика использовали 0,2% раствор ропивакаина, который вводили в подкожную жировую клетчатку под опухоль без образования «лимонной корки». Болевой синдром удалось купировать и подвести запланированную дозу лазерного излучения. Полная резорбция опухоли достигнута у всех 4 больных.

В 14 наблюдениях нами была применена проводниковая анестезия при ФДТ опухолей орофарингеальной области, поскольку лечение новообразований данной локализации сопровождается значительным болевым синдромом, который плохо контролируется системным введением анальгетиков и седативных препаратов. В качестве анестетика использовали 0,2% раствор ропивакаина.

Ропивакаин – местный анестетик амидного типа длительного действия. Обратимо блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы и, таким образом, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Проводниковая анестезия не нарушает кровоснабжение и оксигенацию опухолевой ткани, что является необходимым условием для развития фотодинамической реакции. Длительность действия ропивакаина составляет не менее 4–6 ч, что позволяет преодолеть период наиболее выраженной болевой импульсации.

При раке нижней губы применяли мандибулярную анестезию в комбинации с подбородочной (ментальной). Мандибулярную анестезию выполняли следующим образом. Пальпаторно определяли указательным пальцем передний край ветви нижней челюсти, внутри от которой нащупывали позадиомлярную ямку, а за ней височный гребень, служащий ориентиром для места вкола иглы (рис. 4). Инъектор располагали на уровне премоляров противоположной стороны, вкалывали иглу внутри от височного гребешка на расстоянии 0,5–1 см выше жевательных поверхностей нижних моляров, направляя иглу от 2-го премоляра противоположной стороны наружу и кзади до соприкосновения с костью. Сразу после прокола вводили 0,5 мл анестетика для обе-

Таблица

Исходные данные пациентов с отсутствием и слабой выраженностью болевого синдрома при фотодинамической терапии

Table

Initial data for patients with absent or mild pain syndrome during photodynamic therapy

Нозологическая форма Nosological form	Возраст (лет)* Age (years)*	Среднее число полей облучения (абс. ч.) Average number of irradiated areas	Средний размер очага (мм) Average focus size (mm)	Плотность дозы (Дж/см ²)* Dose density (J/cm ²)*	Плотность мощности (мВт/см ²)* Power density (mW/cm ²)*	Доля пациентов с оценкой болевого синдрома 0–1 балл (%) The proportion of patients with a pain score of 0–1 points
Базальноклеточный рак кожи (n=62) Basal cell skin cancer (n = 62)	74,5/78	2,6	23,8	293/300	524/509	89
Плоскоклеточный рак кожи (n=10) Squamous cell skin cancer (n = 10)	76,7/79	4,5	91,6	356/350	280/194	66
Рак слизистой оболочки полости рта и глотки (n=10) Oral and oropharynx mucosa cancer (n = 10)	61,3/64,5	3,0	22,5	282/290	401/380	100
Рак нижней губы (n=6) Lower lip cancer (n=6)	76,1/79,4	2,7	20,7	280/300	477/440	92
Лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта (n=8) Oral leukoplakia and dysplasia (n=8)	64,8/67	5,4	17,5	108/70	528/477	78

Примечание: * – среднее значение/медиана
Note: * – average value/median

збоживания язычного нерва. Продвинув иглу вглубь еще на 2 см и достигнув костного желобка, вводили оставшуюся часть раствора анестетика для исключения нижнего альвеолярного нерва [9, 10]. Зона обезбоживания мандибулярной анестезии: слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти от больших до малых коренных зубов соответствующей стороны, передние 2/3 боковой поверхности языка и половина нижней губы.

Для выполнения ментальной анестезии вкол иглы осуществляли в переходную складку нижней губы между 2-ым премоляром и 1-ым моляром, продвигали иглу на 1–2 см до соприкосновения с костью и выпускали анестетик. Зона обезбоживания: фронтальный участок мягких тканей половины нижней губы, слизистая оболочка преддверия рта от 2-го премоляра до 1-го резца противоположной стороны, слизистая оболочка альвеолярного отростка на стороне анестезии.

Для обезбоживания слизистой оболочки щеки дополнительно к мандибулярной анестезии выполняли анестезию щечного нерва либо торусальную анестезию, а при локализации опухоли в верхне-задних отделах полости рта (задние отделы альвеолярного отростка верхней челюсти, слизистая оболочка переходной складки и верхне-задняя часть слизистой оболочки щеки) выполняли туберальную анестезию.

Анестезию щечного нерва выполняли по следующей методике. Делали вкол иглы в область переднего края венечного отростка на уровне жевательной поверхности верхних моляров в слизистую оболочку щеки, направляя шприц с противоположной стороны. Продвигали иглу на 1,0–1,5 см до переднего края венечного отростка и вводили 1–2 мл анестетика. Зона обезбоживания: слизистая оболочка и кожа щеки.

При проведении торусальной анестезии обезбоживающий раствор вводили в область нижнечелюст-



Рис. 4. Выполнение мандибулярной анестезии
Fig. 4. Mandibular anesthesia procedure



Рис. 5. Выполнение торусальной анестезии
Fig. 5. Torusal anesthesia procedure



Рис. 6. Выполнение туберальной анестезии
Fig. 6. Tuberal anesthesia procedure

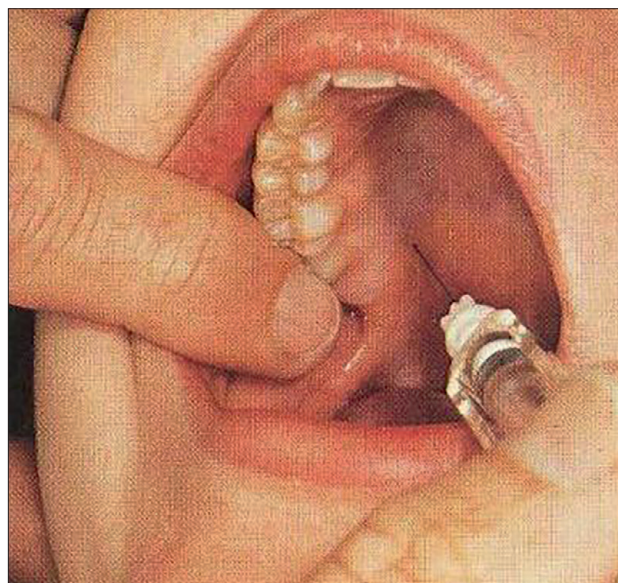


Рис. 7. Выполнение палатинальной анестезии
Fig. 7. Palatine anesthesia procedure

ного валика. Он находится в месте соединения костных гребешков, идущих от венечного и мыщелкового отростков, выше и кпереди от костного язычка нижней челюсти. Ниже и кнутри от валика располагаются нижний альвеолярный, язычный и щечные нервы, окруженные рыхлой клетчаткой. При введении анестетика в данную зону эти нервы могут быть выключены одновременно. Шприц располагают на молярах противоположной стороны. Вкол иглы делают в бороздку, образованную латеральным скатом крыло-

видно-нижнечелюстной складки и щекой, на расстоянии 0,5 см ниже жевательной поверхности верхнего 3-го моляра (рис. 5) [9, 10]. Иглу продвигают до кости на 0,25–2 см и вводят 1,5–2 мл анестетика (выключение нижнего альвеолярного и щечного нервов). Выводят иглу на несколько миллиметров в обратном направлении и вводят 0,5–1,0 мл анестетика (выключение язычного нерва). Зона обезболивания: все зубы соответствующей половины, костная ткань альвеолярного отростка нижней челюсти, десна с вестибулярной

и язычной сторон, слизистая оболочка подъязычной области, передние 2/3 языка, кожа и слизистая оболочка нижней губы, кожа подбородка соответствующей стороны, слизистая оболочка и кожа щеки.

Туберальную анестезию выполняли по следующей методике: при полуоткрытом рте щеку кнаружи отводят шпателем или зеркалом. Иглу располагают под углом 45° к гребню альвеолярного отростка, скос ее должен быть обращен к кости. Вкол иглы производят на уровне коронки второго большого коренного зуба или между вторым и третьим большими коренными зубами в слизистую оболочку, отступая от переходной складки на 0,5 см кнаружи (рис. 6) [9, 10]. Иглу продвигают вверх, назад и внутрь на глубину 2,5 см, отводя шприц кнаружи, чтобы игла все время располагалась как можно ближе к кости. Это в известной мере предотвращает повреждение артерий, вен крыловидного венозного сплетения и кровоизлияние в окружающие ткани. После введения 2 мл обезболивающего раствора анестезия наступает через 7–10 мин.

При отсутствии больших коренных зубов ориентируются по скулоальвеолярному гребню, идущему от скулового отростка верхней челюсти к наружной поверхности альвеолярного отростка, расположенного на уровне первого большого коренного зуба. Вкол иглы делают позади скулоальвеолярного гребня, что соответствует середине коронки отсутствующего второго большого коренного зуба. Зона обезболивания включает надкостницу альвеолярного отростка верхней челюсти и покрывающую ее слизистую оболочку в области этих зубов с вестибулярной стороны; слизистую оболочку и костную ткань задненаружной стенки верхнечелюстной пазухи. Задняя граница зоны обезболивания постоянна. Передняя граница может проходить по середине коронки первого большого коренного зуба или доходить до середины первого малого коренного зуба.

При опухолях передних отделов дна полости рта выполняли мандибулярную анестезию с двух сторон с дополнительным выключением язычного нерва в области челюстно-язычного желобка. Методика проведения анестезии язычного нерва следующая. Шпателем отводят язык в противоположную сторону и делают вкол иглы в слизистую оболочку челюстно-язычного желобка на уровне середины коронки нижнего 3-го моляра, где нерв залегает очень поверхностно. Вводят 2 мл анестетика. Зона обезболивания: слизистая оболочка подъязычной области, передние 2/3 языка.

В случае локализации опухоли в области мягкого неба проводили палатинальную (небную) анестезию. При данной анестезии в области большого небного отверстия блокируют большой небный нерв. Для этого анестетик надо ввести в область большого небного отверстия. Оно располагается на уровне середины ко-

ронки 3-го большого коренного зуба, при отсутствии последнего – кзади и кнутри от 2-го большого коренного зуба или на 0,5 см кпереди от границы твердого и мягкого неба. Для определения проекции большого небного отверстия на слизистую оболочку твердого неба надо провести две взаимопересекающиеся линии: одну параллельно границе твердого и мягкого неба на уровне середины коронки 3-го большого коренного зуба от десневого края до средней линии верхней челюсти соответствующей стороны (следует помнить, что верхняя челюсть – парная кость), другую – через середину первой и перпендикулярно к ней (спереди назад). Точка пересечения этих двух линий будет соответствовать проекции большого небного отверстия.

Методика проведения палатинальной анестезии следующая. При широко открытом рте вкол иглы производят на расстоянии 1 см кпереди и кнутри от проекции небного отверстия на слизистую оболочку, то есть отступая к средней линии (рис. 7). Иглу продвигают вверх, несколько кзади и кнаружи до соприкосновения с костью. Вводят 0,5 мл анестетика. Через 3–5 мин наступает анестезия. Зона обезболивания при небной анестезии: слизистая оболочка твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти с небной стороны от 3-го большого коренного зуба до середины коронки клыка [9, 10].

В группе пациентов с применением проводниковой анестезии интенсивность болевого синдрома варьировала от 0 до 1 балла; у всех больных удалось подвести запланированную дозу лазерного излучения в полном объеме.

Показаниями для проведения ФДТ под наркозом были рецидивные опухоли полости рта и ротоглотки при наличии тризма жевательной мускулатуры, послеоперационной рубцовой деформации зоны облучения и труднодоступной анатомической локализации патологического процесса.

Заключение

Степень выраженности болевого синдрома при проведении ФДТ зависит от гистологической формы опухоли, распространенности поражения и способа обезболивания. Наиболее выраженный болевой синдром наблюдается при проведении ФДТ плоскоклеточного рака кожи, лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта. НПВС в самостоятельном варианте или в сочетании с опиоидным анальгетиком позволяют эффективно контролировать болевой синдром при ФДТ базальноклеточного рака кожи в 89% случаев, при ФДТ плоскоклеточного рака кожи – в 66%. Проводниковая анестезия позволяет купировать болевой синдром при проведении ФДТ опухолей орофарингеальной области. Обезболивание при ФДТ опухолей визуальных локализаций у пациентов по-

жилого возраста должно проводиться с учетом локализации и распространенности патологического процесса, а также сопутствующей патологии и уровня компенсации гомеостаза.

Проблема обезболивания при проведении ФДТ нуждается в дальнейшей разработке. С целью унифи-

кации подходов к выбору оптимальных методик обезболивания при ФДТ необходима интеграция работы клиницистов из различных центров страны и проведение рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26–37.
2. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.
3. Klein A., Karrer S., Horner C., Werner A., Heinlin J., Zeman F., Koller M., Landthaler M., Szeimies R.-M., Gruber M., Graf B., Hansen E., Kersch C. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – vol. 173(1). – P. 192–200.
4. Fink C., Enk A., Gholam P. Photodynamic therapy - Aspects of pain management // *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2015. – Vol. 13(1). – P. 15–22.
5. Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 4–10.
6. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Рыбкина О.А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 20–24.
7. Ang J.M., Riaz I.B., Kamal M.U., Paragh G., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy and pain: A systematic review // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2017. – P. 308–344. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.002.
8. Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale // *Pain*. – 1975. – Vol. 1(4). – P. 379–384.
9. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в 2-х томах. Т.2 / Под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 488 с.
10. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.

REFERENCES

1. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pP. 26–37 (in Russ.).
2. Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pP. 13–20 (in Russ.).
3. Klein A., Karrer S., Horner C., Werner A., Heinlin J., Zeman F., Koller M., Landthaler M., Szeimies R.-M., Gruber M., Graf B., Hansen E., Kersch C. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial, *British Journal of Dermatology*, 2015, vol. 173(1), pP. 192–200.
4. Fink C., Enk A., Gholam P. Photodynamic therapy - Aspects of pain, *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015, vol. 13(1), pP. 15–22.
5. Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy for vulvar leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7, no. 4, pP. 4–10 (in Russ.).
6. Evstifeev S.V., Kulaev M.T., Rybkina O.A. Photodynamic therapy and diagnosis of lower lip cancer with photosense, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, vol. 3, no. 3, pP. 20–24 (in Russ.).
7. Ang J.M., Riaz I.B., Kamal M.U., Paragh G., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy and pain: A systematic review, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, pP. 308–344. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.002.
8. Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale, *Pain*, 1975, vol. 1(4), pP. 379–384.
9. *Rukovodstvo po khirurgicheskoi stomatologii i chelyustno-litsevoj khirurgii v 2-kh tomakh. T.2* [Guide to surgical dentistry and maxillofacial surgery in 2 volumes. Vol.2] by Bezrukov V.M., Pobustova T.G. as eds. Moscow, Meditsina Publ., 2000. 488 p.
10. *Khirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Surgical dentistry and maxillofacial surgery. National guide] by Kulakov A.A., Robustova T.G., Nerobeev A.I. as eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 928 p.