

УДК 618.16-006.6-08

DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-4-51-59

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВУЛЬВАРНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (ОБЗОР)

В.С. Левченко, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева, С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Резюме

В обзорной статье представлены возможности применения фотодинамической терапии в лечении пациенток с вульварной интраэпителиальной неоплазией, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы. В настоящее время накоплен некоторый опыт лечения фоновых, предраковых заболеваний и рака вульвы с помощью фотодинамической терапии. Описано применение различных фотосенсибилизаторов (5-аминолевулиновая кислота, гематопорфирин, хлорин Е6 и другие), применяется несколько способов введения фотосенсибилизатора и различные параметры фотодинамического воздействия. Фотодинамическая терапия является неинвазивным современным методом лечения. Данный вид терапии отлично зарекомендовал себя во многих отраслях медицины, демонстрирует широкий спектр своих возможностей, обладает противоопухолевым, антимикробным, антимикотическим, противовирусным, иммуностимулирующим и многими другими эффектами терапии. При применении фотодинамической терапии возможно сохранение не только функции, но и целостности органа, отмечены высокие косметические результаты, быстрое восстановление после проведенного лечения. Однако, несмотря на низкую травматичность и незначительную частоту нежелательных реакций, данные об эффективности фотодинамической терапии противоречивы. В литературе встречается значительный диапазон заданных параметров для проводимого лечения и режимов воздействия от 50 до 350 Дж/см². Данные литературы показывают, что эффективность лечения составляет от 30 до 95 %, а в некоторых случаях достигается 100%-ный результат. Лечение данной патологии с помощью фотодинамической терапии требует дальнейших исследований и анализа, для того чтобы достоверно утверждать об эффективности. В обзоре выполнен анализ и других вариантов лечения, их преимущества и недостатки; отмечено, что эффективность других методик остается низкой, с высокой частотой рецидивов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотодиагностика, вульварная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, 5-аминолевулиновая кислота, гематопорфирин, хлорин Е6

Для цитирования: Левченко В.С., Илларионова Н.А., Королева Е.Н., Зиновьев С.В., Гамаюнов С.В. Применение фотодинамической терапии в лечении вульварной интраэпителиальной неоплазии (Обзор). *Лазерная медицина*. 2021; 25(4): 51–59. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-4-51-59>

Контакты: Левченко В.С., e-mail: md-victoriyaevchenko@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (A REVIEW)

Levchenko V.S., Illarionova N.A., Koroleva E.N., Zinoviev S.V., Gamayunov S.V.

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

The authors discuss perspectives for applying photodynamic therapy (PDT) in patients with vulvar intraepithelial neoplasia (VIN); they also analyze domestic and foreign literature sources. Up to now, some experience on the treatment of background, precancerous conditions and vulvar cancer with PDT has been obtained. The authors describe application of various photosensitizers (5-aminolevulinic acid, hematoporphyrin, E6 chloride and others) as well as several techniques for photosensitizer administration and various parameters of photodynamic effect. PDT is a non-invasive modern curative option. This type of therapy has proven to be effective in many directions of medicine; it demonstrates a wide range of its potentials in antitumor, antimicrobial, antimycotic, antiviral, immunostimulating and many other effects. With PDT technique, one can preserve not only the function, but also the integrity of the organ; it gives an excellent cosmetic result as well as rapid recovery after the treatment. However, despite the low traumatic complication rate and low level of adverse reactions, data on PDT effectiveness are contradictory. In literature, there is a significant range of set parameters for treatment and exposure modes from 50 to 350 J/cm². Literature data demonstrate that PDT effectiveness in VIN treatment ranges from 30 to 95 %, while in some cases it reaches 100 %. So as to reliably assert PDT effectiveness in the discussed pathology, further research work is needed. This review analyzes other curative options, their advantages and disadvantages. The authors underline that effectiveness of other curative modalities is still low with a high rate of relapses.

Key words: photodynamic therapy, photodiagnostics, vulvar intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, 5-aminolevulinic acid, hematoporphyrin, chlorine E6

For citations: Levchenko V.S., Illarionova N.A., Koroleva E.N., Zinoviev S.V., Gamayunov S.V. Photodynamic therapy in vulvar intraepithelial neoplasia (a review). *Laser Medicine*. 2021; 25(4): 51–59 [In Russ.]. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-4-51-59>

Contacts: Levchenko V.S., e-mail: md-victoriyaevchenko@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак вульвы считается относительно редко встречающейся опухолью наружных половых органов. В последние десятилетия отмечен рост предрака и рака вульвы особенно у молодых пациенток [1, 2]. Предшественником рака вульвы является вульварная интраэпителиальная неоплазия (*англ.* vulvar intraepithelial neoplasia, VIN). Согласно современным представлениям выделено принципиально два разных типа неоплазии: ВПЧ-зависимый обычный тип (uVIN) и ВПЧ-независимый дифференцированный тип (dVIN). Обычный тип VIN распространен у более молодых пациенток и с меньшей вероятностью прогрессирует до рака вульвы, чем дифференцированная форма VIN, однако оба типа могут запускать процессы малигнизации [3]. Дифференцированный тип намного чаще прогрессирует до ороговевающего плоскоклеточного рака вульвы, встречается у более возрастных пациенток. Возникает в основном из-за хронических дерматозов вульвы. Наиболее распространенными являются склероатрофический лишай и красный плоский лишай [4]. Предупреждение возникновения VIN, а в последующем – и рака вульвы, – на сегодняшний день крайне важная и нерешенная до конца задача. На сегодняшний день нет скрининга и профилактики заболеваний вульвы, единственным способом предотвращения рака вульвы является своевременная диагностика и лечение фоновых и предраковых поражений вульвы. Однако диагностика предрака и фоновых заболеваний вульвы также затруднительна. VIN, в свою очередь, может имитировать симптомы фоновых заболеваний вульвы, а дифференцированная форма и вовсе может протекать без симптомов и не иметь явных видимых проявлений на поверхности вульвы. Достаточно длительное время пациентки могут не обращаться за специализированной медицинской помощью, очень часто занимаются самолечением столь деликатной зоны, тем самым только усугубляя течение заболевания.

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ВУЛЬВАРНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

До того, как Харальд цур Хаузен установил прямое влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на развитие рака шейки матки, было предложено 26 возможных факторов, вызывающих процессы малигнизации, включая вирус простого герпеса (ВПГ), мышьяк и другие [5]. Впоследствии было установлено, что ВПЧ является причиной подавляющего большинства аногенитальных плоскоклеточных карцином у пациенток, страдающих VIN. Инфекция ВПЧ тесно связана с uVIN – обычным типом дисплазии вульвы, в большинстве публикаций сообщалось о наличии ВПЧ более чем в 80 % [6, 7]. Недавний анализ более двух тысяч интраэпителиальных и инвазивных поражений вульвы, проведенный исследовательской группой по изучению всемирной распространенности вируса

папилломы человека, выявил ВПЧ-ДНК в 86,7 % случаев VIN. Наиболее часто встречается ВПЧ 16-го типа – он был идентифицирован в 77,3 % случаев uVIN. Другими наиболее часто встречающимися типами ВПЧ являются 33-й (10,6 %) и 18-й тип (2,5 %) [8]. В 2017 г. группой американских ученых также были проанализированы 68 образцов тканей вульвы с VIN, вирус папилломы был обнаружен в 66 (97,1 %) образцах, 16-й тип ВПЧ присутствовал в 80,9 % VIN III; другие типы ВПЧ высокого риска присутствовали в 13,2 % VIN III [9].

В систематическом обзоре и метаанализе [10] оценивали общую распространенность ДНК вируса папилломы человека и распределение типов вируса при плоскоклеточном раке вульвы и вульварной интраэпителиальной неоплазии, включающие в общей сложности 5015 случаев рака вульвы и 2764 случая VIN. Общая распространенность ВПЧ при раке вульвы составила 39,7 %, в то время как 76,3 % поражений VIN оказались ВПЧ-положительными, а распространенность ВПЧ в подкатегориях uVIN и dVIN составила 86,2 и 2,0 % соответственно. Среди ВПЧ-позитивных случаев преобладающим типом ВПЧ высокого риска был 16-й тип, за которым следовали 33-й и 18-й типы. 6-й тип ВПЧ был обнаружен как единичная инфекция в небольшом количестве образцов рака VIN и вульвы [10]. На сегодняшний день, благодаря непрерывному развитию медицины, единственным способом предупреждения возникновения предраковых и раковых заболеваний, ассоциированными ВПЧ, является своевременная вакцинация.

ЛЕЧЕНИЕ

Классическое лечение вульварной интраэпителиальной неоплазии – это иссечение, начиная от локального удаления образования до обширных оперативных вмешательств, таких как вульвэктомия. Также существует и медикаментозная терапия Имиквимодом. Однако исследования об эффективности, безопасности и переносимости данной терапии продолжаются [11]. Частота рецидивов после лечения, независимо от выбранного способа лечения, достигает 30–50 %, тем самым демонстрируя, что существующие варианты лечения в долгосрочной перспективе неадекватны и неэффективны [12]. Что касается хирургического лечения, которое является методом выбора во многих странах, также зарегистрирована высокая частота рецидивов (30–56 %). В свою очередь это влечет применение повторных операций, которые могут вызывать не только физические и психоэмоциональные расстройства у женщин, но и носить калечащий характер [13, 14]. Женщины с VIN требуют длительного и часто повторяющегося лечения, которое может иметь побочные эффекты в виде сильной боли, жжения, язвенных поражений, потери трудоспособности. Необходимы более эффективные методы лечения, которые были бы направлены не только на уменьшение симптомов,

но и позволяли остановить прогрессирование заболевания и снизить частоту рецидивов.

В связи с этим ведутся поиски альтернативных методов лечения. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это неинвазивная терапевтическая процедура, при которой нетоксичные фотосенсибилизаторы (ФС) вводятся системно или применяются локально с последующей их активацией светом определенных длин волн в присутствии клеточного кислорода. Три механизма, лежащие в основе опосредованного ФДТ разрушения опухоли, включают генерацию токсичных активных форм кислорода (АФК), повреждение сосудистой сети опухоли и активацию иммунного ответа против опухоли. В результате окисление клеточных органелл может привести к апоптозу, некрозу или аутофагии клетки [15, 16]. Фотодинамическая терапия может инактивировать вирусы. Этот дополнительный эффект может рассматриваться в лечении заболеваний, вызванных вирусами, так как другие методы лечения не обладают такой возможностью или недостаточно эффективны. Помимо этого, в последние годы были выявлены и системные эффекты фотодинамического лечения, запускающие иммунные реакции [17, 18]. Это делает метод ФДТ заболеваний, вызванных вирусами, еще более перспективным в качестве дополнительного варианта лечения и, возможно, в будущем одним из ведущих методов лечения. ФДТ характеризуется «многоцелевым» способом действия: АФК способны реагировать как с РНК/ДНК, так и с белками и липидами. В некоторых случаях, например при лечении проявлений ВПЧ, противовирусный эффект связан с целенаправленным уничтожением клетки-хозяина, т. е. устранением бородавки, кондиломы и т. д. [19, 20].

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬВАРНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Первое опубликованное исследование по лечению VIN методом ФДТ было представлено Martin-Hirsch P.L. et al. в 1998 г. В качестве фотосенсибилизатора использовалась 5-ALA (5-аминолевулиновая кислота). Источником был свет с длиной волны 630 нм. Первые 10 пациенток с VIN получили однократную дозу 50 Дж/см². У двух пациенток наблюдался полный регресс (ПР) заболевания. Учитывая результаты первой фазы лечения, 8 женщинам было решено увеличить однократную лечебную дозу до 100 Дж/см², после чего у 3 из 8 женщин отмечен ПР патологического процесса. 16 из 18 женщин, получавших лечение ФДТ, сообщили об облегчении симптомов (89 %). Десять женщин наблюдались в течение одного-двух лет, и у 9 из них развился местный рецидив [21].

В последующем исследовании [23] продемонстрирован низкий ответ на лечение: 6 женщинам с VIN III проведена ФДТ с 20%-ным кремом 5-ALA и однократной дозой широкополосного источника света 580–740 нм, однократная световая доза 150 Дж/см².

Только у 1 из 6 женщин был зарегистрирован ответ на лечение при шестимесячном наблюдении [23].

Hillemanns P. et al. [24] опубликовали данные о лечении 25 женщин, которые получали местное лечение с применением 20%-ного крема 5-ALA и 57 циклов лазерного излучения с длиной волны 635 нм, световая доза – 100 Дж/см². 13 (52 %) пациенток с 27 поражениями VIN достигли полного гистологического ответа. В целом, 64 % из 111 обработанных поражений регрессировали после одного-трех курсов ФДТ.

Годом позже были опубликованы результаты Fehr M.K. et al. [25]. 15 женщин с VIN III применяли 10%-ный гель ALA с последующим лазерным излучением (120 Дж/см², длина волны – 635 нм). В качестве контроля служили 13 пациенток с VIN III, которых лечили с помощью лазерной вапоризации, и 27 пациенток, которым было выполнено хирургическое иссечение. Через восемь недель после ФДТ у 11 из 15 пациенток получили гистологически подтвержденный ответ на лечение с отличной сохранностью тканей. Три рецидива были зарегистрированы во время наблюдения через 5, 6 и 7 месяцев после ФДТ. Через 12 месяцев после лечения анализ безрецидивной выживаемости не выявил статистически значимой разницы между пациентками, получавшими ФДТ, и пациентками, получавшими традиционные методы лечения. Авторы этого исследования пришли к выводу, что ФДТ показала эффективность в сравнении с обычными методами лечения, с отличным заживлением тканей и сохранностью анатомической целостности органа [25].

Abdel-Hady E.S. et al. [26] проводили лечение предрака вульвы с использованием красного света с длиной волны 630 нм и местным нанесением 20%-ного крема ALA. Первые 10 пациенток с VIN получили световую дозу 50 Дж/см², и только в 2 случаях наблюдался кратковременный положительный ответ на лечение. Последующее увеличение плотности энергии до 100 Дж/см² привело к излечению 8 из 22 (36,3 %) больных. Авторами также было отмечено, что небольшие и однофокальные поражения поддаются лечению лучше, нежели гиперкератинизированные и пигментированные [26].

Более успешные результаты были представлены в небольшом исследовании Campbell S.M. et al. [27]. Шести пациенткам внутривенно вводили Фоскан (мета-тетрагидроксифенилхлорин (mTHPC) или темопорфин в дозировке 0,1 мг/кг массы тела. Через 96 часов область поражения облучалась светом диодного лазера длиной волны 652 нм. Пациентки сообщили о минимальной боли после лечения, но у 2 пациенток развилась сильная боль в месте лечения в течение двух недель после ФДТ. Также у всех пациенток развился местный отек. Через 6 месяцев у 2 пациенток развился рецидив заболевания в месте лечения, и у 1 пациентки появилось новое поражение VIN. Далее пациенток лечили либо повторной ФДТ, либо небольшим иссечением. В течение 2 лет у всех обследованных

пациенток ни одного рецидива VIN не было выявлено. В исследовании с использованием внутривенного введения фотосенсибилизатора ФДТ была эффективным лечением для VIN III, отмечены отличные косметические и функциональные результаты, таким образом демонстрируя значительное преимущество перед хирургическим лечением [26].

В исследовании Choi M.C. et al. опубликованном в 2015 г. [28], 7 пациенткам (3 – с VIN II–III, 4 – с VIN III–IV) была проведена ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизатора Фотогема в дозе 2 мг/кг. Применяли красный лазерный свет с длиной волны 630 нм. Доза света на очаги поражения составляла 150 Дж/см². У 6 из 7 пациенток наблюдался полный регресс заболевания, который поддерживался в течение не менее 12 месяцев. В одном случае было зарегистрировано стойкое заболевание через 3 месяца после лечения, пациентке была выполнена гемивульвэктомия. Были зарегистрированы нежелательные явления в виде реакции светочувствительности, такие как отек лица и крапивница. Боль в промежности возникла у 1 пациентки [28].

В одном из последних клинических наблюдений Zhang R. et al. [29] сообщили об успешном лечении 50-летней пациентки, которая в течение 15 месяцев страдала от зуда вульвы, боли и дискомфорта в области промежности, появления белых бляшек на малых половых губах. Больная отмечала медленное увеличение бляшек в размерах. Произведено обследование на ВПЧ – положительно, 16-й тип. Выполнена биопсия образований вульвы, обнаружена дисплазия обычного типа. Пациентке был проведен курс ФДТ с местным применением 20%-ного геля 5-ALA. Далее проводилась ФДТ с использованием диодного лазера с длиной волны 633 нм, с плотностью мощности 80–100 мВт/см². Световая энергия подбиралась с учетом переносимости пациентки. Время воздействия – 20 минут. Всего было проведено 10 курсов с интервалом в одну неделю. Авторы зарегистрировали частичный ответ после 4-го курса ФДТ и полную регрессию после 10-го курса ФДТ, подтвержденную контрольным гистологическим исследованием, при котором атипических клеток не обнаружено. Отмечен отличный косметический эффект без признаков поражения и рубцов ткани. Пациентка находилась под наблюдением два года, рецидива не выявлено [29].

В нашей стране данной проблеме посвящены единичные сообщения о применении фотодинамической терапии в лечении предрака вульвы, однако с лучшими результатами. В одной из первых работ, посвященных лечению заболеваний вульвы с помощью фотодинамической терапии, Чулкова О.В. и соавт. [30] сообщают об эффективном лечении дисплазии вульвы. На первом этапе всем пациенткам проводилась флуоресцентная диагностика с 20%-ной мазью Аласенс, с последующей прицельной биопсией «светящихся» очагов с целью гистологической верификации

процесса. ФДТ с применением 20%-ной мази Аласенс была проведена 10 пациенткам с VIN I–III. Время экспозиции составило 6 часов, после чего полупроводниковым лазером «Кристалл» с длиной волны 630 нм с местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина проводилось световое воздействие. Плотность мощности энергии лазерного излучения – 100–200 мВт/см², плотность энергии воздействия – 100–150 Дж/см². Проводилось 2–3 курса ФДТ. У 5 пациенток с VIN I–II полный регресс был достигнут за один курс ФДТ, 2 пациенткам с VIN III потребовалось 2 курса ФДТ, и у 3 пациенток с VIN III полный регресс был достигнут за три курса ФДТ. Все пациентки наблюдались не менее года [30].

Маландин А.Г. [31] сообщает о достаточно успешном лечении у 31 пациентки с дисплазией вульвы (II–III ст.). В исследовании применялся фотосенсибилизатор Фотосенс в дозе 0,5 мг/кг, который вводился в/в, однократно в течение 30 минут. Первым этапом проводилась ФДТ, с целью определения уровня накопления препарата в измененной ткани и селективность накопления. В большинстве случаев изучения разницы накопления препарата «здоровая ткань/измененная ткань» имела значения, отмечена селективность накопления. Воздействие начиналось через 24 часа после введения препарата и проводилось дистанционно в виде нескольких круговых полей на всю поверхность органа с частичным перекрытием полей. Суммарная световая доза составила 400 Дж/см². Была отмечена полная регрессия патологического процесса с морфологическим подтверждением отсутствия опухолевых клеток у 31 пациентки во время проведения контрольного исследования.

В статье Филоненко Е.В. и Серовой Л.Г. [32] сообщается о лечении дисплазии тяжелой степени тяжести с помощью фотодинамической терапии. ФДТ проводилась с внутривенным введением ФС Фотолон в дозе 1,0 мг/кг. Применялась методика полипозиционного облучения (6 полей облучения), плотность энергии лазерного облучения составила 350 Дж/см². Через 2 месяца после лечения отмечено практически полное завершение процессов эпителизации. При контрольном осмотре через 6 и 8 месяцев зарегистрирован полный регресс заболевания.

В одном из последних исследований Дунаевской В.В. и соавт. [33] описано 10 пациенток с морфологически верифицированными диагнозами: 5 пациенток с VIN II, 3 пациентки со смешанной формой дистрофии вульвы (*lichen sclerosus et atrophicus*, плоскоклеточная гиперплазия), 2 пациентки с VIN III (рак вульвы *in situ*). В качестве ФС использовался Фотолон в дозе от 1 до 2,5 мг/кг, далее через 3–4 ч проводили процедуру ФДТ. Размер полей – от 1 до 2 см, а число полей составляло от 2 до 5, при этом плотность мощности излучения составляла 0,4 Вт/см², доза света – от 100 до 150 Дж/см². Продолжительность лазерного воздействия составляла от 10 до 25 мин.

В зону лечения включали визуально нормальные ткани вульвы с отступлением от краев патологической зоны не менее 5 мм. Результаты лечения оценивали через 3 и 6 месяцев на основании клинической и морфологической регрессии. Через 3 месяца отмечен морфологически ПР у 3 (60 %) пациенток, отсутствие эффекта – у 2 (40 %), ПР отмечен у 2 (60 %) пациенток со смешанной формой дистрофии, частичная регрессия – у 1 (40 %). Что касается пациенток с VIN III (рак вульвы *in situ*) зарегистрирован ПР у 2 (100 %) пациенток. Через 6 месяцев у пациенток с VIN II отмечен ПР у 3 пациенток (60 %) и отсутствие эффекта – у 2 пациенток (40 %). У одной пациентки отмечена частичная регрессия (ЧР) со смешанной формой дистрофии и полная регрессия у 2 пациенток. У 2 пациенток с VIN III (раком вульвы *in situ*) во время контрольного осмотра через 3 и 6 месяцев отмечена как клиническая, так морфологическая ПР (при использовании дозы ФС 2,5 мг/кг и дозы света 130 и 150 Дж/см²). Авторы отмечают недостаточную эффективность у пациенток с применением субтерапевтической дозы ФС (1 мг/кг). Обобщенные данные результатов лечения дисплазии вульвы с помощью ФДТ представлены в таблице.

ВЫВОДЫ

Фотодинамическая терапия является неинвазивным методом, может быть использована вместо традиционных методов лечения. Фотодинамическая терапия обладает противовирусным эффектом, однако в лечении дисплазии вульвы, ассоциированной с ВПЧ, противовирусный эффект до настоящего времени не изучался. Несомненно, эффективность ФДТ в лечении VIN требует дальнейшего изучения, так как данные довольно противоречивы. Например, варьируется диапазон выбора световой дозы от 50 до 350 Дж/см². При этом более высокая эффективность лечения отмечается при использовании 150 Дж/см². Однако увеличение дозы света влечет за собой появление более выраженного болевого синдрома, требующего применения обезболивающих средств.

Что касается выбора метода введения ФС, отмечено, что при лечении предрака вульвы лучшим эффектом лечения обладает внутривенное введение, по сравнению с местным нанесением ФС в виде геля или крема. Следует учитывать, что при системном введении ФС с целью предотвращения возникновения фототоксических реакций со стороны кожи пациентам следует соблюдать «световой» режим: изоляция от прямого солнечного света в течение 24 часов, использование специальной одежды для защиты открытых участков кожи. Применение ФДТ характеризуется отличными косметическими и функциональными результатами. Одним из самых важных преимуществ после данного лечения является тот факт, что не нарушается целостность органа.

Стоит отметить, что во время проведения ФДТ возможно и проведение флуоресцентной диагностики, с помощью которой можно определить не только реальные границы поражения, которые часто не видны при белом свете, но и обнаружить скрытые очаги поражения. Учитывая противовирусный эффект ФДТ, данный метод особенно будет актуален в лечении предраковых ВПЧ-ассоциированных поражений аногенитальной зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Dyne E.A., Henley S.J., Saraiya M., et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (33): 918–924. DOI: 10.15585/mmwr.mm6733a2
2. Thuijs N., van Beurden M., Bruggink A., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021; 148 (11): 2631–2637. DOI: 10.1002/ijc.33198
3. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29 (4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
4. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: An interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17 (12): 1257–1276. DOI: 10.1111/ddg.13995
5. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology.* 2009; 384 (2): 260–265. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046
6. Новикова Е.Г., Чулкова О.В. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения.* 2017; 1 (15): 83–88.
7. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016; 48(4): 291–302. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.02.015
8. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (16): 3450–3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
9. Gargano J.W., Wilkinson E.J., Unger E.R., et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in invasive vulvar cancers and VIN3 in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16 (4): 471–479. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182472947
10. Faber M.T., Sand F.L., Albieri V., et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017; 141 (6): 1161–1169. DOI: 10.1002/ijc.30821
11. Дусаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекологии. М.: Практическая медицина; 2012.
12. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M., et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016 (1): CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2
13. van Esch E.M., Dam M.C., Osse M.E., et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and

Таблица

Результаты лечения дисплазии вульвы с помощью ФДТ

Table

Results after PDT treatment of vulvar intraepithelial neoplasia

Автор исследования/год <i>Research author/year</i>	Фотосенсибилизатор/ способ введения <i>Photosensitizer/application</i>	Параметры <i>Parameters</i>	Частота полной регрессии <i>Complete regression</i>
Martin-Hirsch P.L. et al., 1998	5 % ALA Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 630 нм Доза лазерного света – 50–100 Дж/см ² λ – 630 nm Dose – 50–100 J/cm ²	27,7 %
Kurwa H.A. et al., 2000	20 % ALA Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 580–740 нм Доза лазерного света – 150 Дж/см ² λ – 580–740 nm Dose – 150 J/cm ²	16,6 %
Hillmanns P. et al., 2000	20 % крем ALA / <i>cream ALA</i> Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 635 нм Доза лазерного света – 100 Дж/см ² λ – 635 nm Dose – 150 J/cm ²	52 %
Fehr H.K. et al., 2001	20 % гель ALA / <i>gel ALA</i> Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 655 нм Доза лазерного света – 120 Дж/см ² λ – 655 nm Dose – 150 J/cm ²	73,3 %
Abdel-Hadady E.S. et al., 2001	20 % крем ALA / <i>cream ALA</i> Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 650 нм Доза лазерного света: $n = 10 - 50$ Дж/см ² $n = 12 - 100$ Дж/см ² λ – 650 nm Dose: $n = 10 - 50$ J/cm ² $n = 12 - 100$ J/cm ²	При использовании 50 Дж/см ² – 20 % При использовании 100 Дж/см ² – 36,3 % Under 50 J/cm ² – 20 % Under 100 J/cm ² – 36.6 %
Campbell S.M. et al., 2004	Фоскан, в/в <i>Foscan, i/v</i>	λ – 652 нм	50 %
Choi M.C. et al., 2015	Фотогем, в/в <i>Photogem, i/v</i>	нм – 630 нм Доза лазерного света – 150 Дж/см ² λ – 630 nm Dose of laser light – 150 J/cm ²	85,7 %
Zhang R., 2019	20 % гель ALA / <i>gel ALA</i> Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 633 нм	100 %
Чулкова О.В., Новикова Е.Г., 2006 <i>Chulkova O.V., Novikova E.G., 2006</i>	20 % мазь Аласенс 20 % ointment Alasens Местное нанесение / <i>Topical</i>	λ – 630 нм Доза лазерного света – 100–150 Дж/см ² λ – 630 nm Dose of laser light – 100–150 J/cm ²	После 3 курсов – 100 % After 3 sessions – 100 %
Маландин А.Г., 2009 <i>Malandin A.G., 2009</i>	Фотосенс, в/в <i>Photosense, i/v</i>	λ – 670 нм Доза лазерного света – 100–150 Дж/см ² λ – 670 nm Dose – 100–150 J/cm ²	100 %
Филоненко Е.В., 2014 <i>Filonenko E.V., 2014</i>	Фотолон, в/в <i>Photolon, i/v</i>	Доза лазерного света – 350 Дж/см ² Dose – 350 J/cm ²	100 %
Дунаевская В.В., 2020 <i>Dunaievskaya V.V., 2020</i>	Фотолон, в/в <i>Photolon, i/v</i>	λ – 630 нм Доза лазерного света – 100–150 Дж/см ² λ – 630 nm Dose – 100–150 J/cm ²	Через 6 месяцев VIN II – 60 % Смешанная форма дистрофии – 60 % VIN III (c-r in situ) – 100 % In 6 months VIN II – 60 % Mixed dystrophy – 60 % VIN II (c-r in situ) – 100 %

Примечание. ALA – аминолевулиновая кислота, λ – длина волны.

Note. ALA – aminolevulinic acid, λ – wavelength.

- progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (8): 1476–1483. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6
14. Fehr M.K., Baumann M., Mueller M., et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecologic Oncol.* 2013; 24 (3): 236–241. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.3.236
 15. Mahmoud G., Jedelska J., Strehlow B., Bakowsky U. Bipolar tetraether lipids derived from thermoacidophilic archaeon *Sulfolobus acidocaldarius* for membrane stabilization of chlorin e6 based liposomes for photodynamic therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95 (Pt A): 88–98. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.009
 16. Morikawa K., Suda G., Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: Host factors and druggable targets. *Hepato Res.* 2016; 46 (9): 871–877. DOI: 10.1111/hepr.12650
 17. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (3): 695–747. DOI: 10.1128/CMR.00102-15
 18. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., et al. Photosensitizers mediated photodynamic inactivation against virus particles. *Mini-Rev Med Chem.* 2015; 15 (6): 503–521. DOI: 10.2174/1389557515666150415151505
 19. Janouskova O., Rakusan J., Karaskova M., Holada K. Photodynamic inactivation of prions by disulfonated hydroxyaluminum phthalocyanine. *J Gen Virol.* 2012; 93 (P 11): 2512–2517. DOI: 10.1099/vir.0.044727-0
 20. Wainwright M. Photoinactivation of viruses. *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3 (5): 406–411. DOI: 10.1039/b311903n
 21. Costa L., Faustino M.A.F., Neves M.G., et al. Photodynamic inactivation of mammalian viruses and bacteriophages. *Viruses.* 2012; 4 (7): 1034–1074. DOI: 10.3390/v4071034
 22. Martin-Hirsch P.L., Whitehurst C., Buckley C.H., et al. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1998; 351 (9113): 1403. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)24019-0
 23. Kurwa H.A., Barlow R.J., Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulval intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 143 (5): 1040–1042. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03785.x
 24. Hillemanns P., Untch M., Dannecker C., et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer.* 2000; 85 (5): 649–653. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e
 25. Fehr M.K., Hornung R., Schwarz V.A., et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol.* 2001; 80 (1): 62–66. DOI: 10.1006/gyno.2000.6028
 26. Abdel-Hady E.S., Martin-Hirsch P., Duggan-Keen M., et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2001; 61 (1): 192–196.
 27. Campbell S.M., Gould D.J., Salter L., et al. Photodynamic therapy using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (5): 1076–1080. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06197.x
 28. Choi M.C., Kim M.S., Lee G.H., et al. Photodynamic therapy for premalignant lesions of the vulva and vagina: A long-term follow-up study. *Lasers Surg Med.* 2015; 47 (7): 566–570. DOI: 10.1002/lsm.22384
 29. Zhang R., Wang L. Photodynamic therapy for treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: A case report and literature review. *J Int Med Res.* 2019; 47 (8): 4019–4026. DOI: 10.1177/0300060519862940
 30. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы. *Практическая онкология.* 2006; 7 (4): 197–204.
 31. Маландин А.Г. Фотодинамическая терапия в лечении фоновых процессов и рака женских наружных половых органов. *Журнал российского общества акушеров и гинекологов.* 2009; (1): 32–38.
 32. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии пациентки с тяжелой дисплазией вульвы. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2014; 3 (4): 31–33.
 33. Dunaevskaya V.V., Tatarchuk T.F., Zakharenko N.F., et al. Photodynamic therapy in the treatment of patients with vulvar premalignant diseases. First experience of its use in Ukraine. *Reproductive Endocrinology.* 2020; (4): 22–26. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.54.22-26

REFERENCES

1. Van Dyne E.A., Henley S.J., Saraiya M., et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (33): 918–924. DOI: 10.15585/mmwr.mm6733a2
2. Thuijs N., van Beurden M., Bruggink A., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021; 148 (11): 2631–2637. DOI: 10.1002/ijc.33198
3. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29 (4): 821–828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
4. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: An interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17 (12): 1257–1276. DOI: 10.1111/ddg.13995
5. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology.* 2009; 384 (2): 260–265. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046
6. Novikova E.G., Chulkova O.V. Peculiarities of clinical course of vulva background and cancer in young people. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training).* 2017; 1 (15): 83–88. [In Russ.].
7. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016; 48(4): 291–302. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.02.015
8. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (16): 3450–3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
9. Gargano J.W., Wilkinson E.J., Unger E.R., et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in invasive vul-

- var cancers and VIN3 in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16 (4): 471–479. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182472947
10. Faber M.T., Sand F.L., Albieri V., et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017; 141 (6): 1161–1169. DOI: 10.1002/ijc.30821
 11. Disai F.J., Krisman U.T. Clinical oncogynecology. Moscow: Publishing house “Prakticheskaya meditsina”; 2012. [In Russ.].
 12. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M., et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016 (1): CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2
 13. van Esch E.M., Dam M.C., Osse M.E., et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23 (8): 1476–1483. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6
 14. Fehr M.K., Baumann M., Mueller M., et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecologic Oncol.* 2013; 24 (3): 236–241. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.3.236
 15. Mahmoud G., Jedelska J., Strehlow B., Bakowsky U. Bipolar tetraether lipids derived from thermoacidophilic archaeon *Sulfolobus acidocaldarius* for membrane stabilization of chlorin e6 based liposomes for photodynamic therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95 (Pt A): 88–98. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.009
 16. Morikawa K., Suda G., Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: Host factors and druggable targets. *Hepato Res.* 2016; 46 (9): 871–877. DOI: 10.1111/hepr.12650
 17. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (3): 695–747. DOI: 10.1128/CMR.00102-15
 18. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., et al. Photosensitizers mediated photodynamic inactivation against virus particles. *Mini-Rev Med Chem.* 2015; 15 (6): 503–521. DOI: 10.2174/1389557515666150415151505
 19. Janouskova O., Rakusan J., Karaskova M., Holada K. Photodynamic inactivation of prions by disulfonated hydroxyaluminum phthalocyanine. *J Gen Virol.* 2012; 93 (P 11): 2512–2517. DOI: 10.1099/vir.0.044727-0
 20. Wainwright M. Photoinactivation of viruses. *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3 (5): 406–411. DOI: 10.1039/b311903n
 21. Costa L., Faustino M.A.F., Neves M.G., et al. Photodynamic inactivation of mammalian viruses and bacteriophages. *Viruses.* 2012; 4 (7): 1034–1074. DOI: 10.3390/v4071034
 22. Martin-Hirsch P.L., Whitehurst C., Buckley C.H., et al. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1998; 351 (9113): 1403. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)24019-0
 23. Kurwa H.A., Barlow R.J., Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulvar intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 143 (5): 1040–1042. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03785.x
 24. Hillemanns P., Untch M., Dannecker C., et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer.* 2000; 85 (5): 649–653. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000301)85:5<649::aid-ijc9>3.0.co;2-e
 25. Fehr M.K., Hornung R., Schwarz V.A., et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol.* 2001; 80 (1): 62–66. DOI: 10.1006/gyno.2000.6028
 26. Abdel-Hady E.S., Martin-Hirsch P., Duggan-Keen M., et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2001; 61 (1): 192–196.
 27. Campbell S.M., Gould D.J., Salter L., et al. Photodynamic therapy using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (5): 1076–1080. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06197.x
 28. Choi M.C., Kim M.S., Lee G.H., et al. Photodynamic therapy for premalignant lesions of the vulva and vagina: A long-term follow-up study. *Lasers Surg Med.* 2015; 47 (7): 566–570. DOI: 10.1002/lsm.22384
 29. Zhang R., Wang L. Photodynamic therapy for treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: A case report and literature review. *J Int Med Res.* 2019; 47 (8): 4019–4026. DOI: 10.1177/0300060519862940
 30. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V. Diagnostics and treatment of vulva background and precancerous conditions. *Practical Oncology.* 2006; 7 (4): 197–204. [In Russ.].
 31. Malandin A.G. Photodynamic therapy for treating background and cancerous conditions in female external genitalia. *Zhurnal rossiyskogo obshchestva akusherov i ginekologov.* 2009; (1): 32–38. [In Russ.].
 32. Filonenko E.V., Serova L.G. Clinical observations of effective photodynamic therapy in a patient with severe vulva dysplasia. *Photodynamic therapy and photodyagnosis.* 2014; 3 (4): 31–33 [In Russ.].
 33. Dunaevskaya V.V., Tatarchuk T.F., Zakharenko N.F., et al. Photodynamic therapy in the treatment of patients with vulvar premalignant diseases. First experience of its use in Ukraine. *Reproductive Endocrinology.* 2020; (4): 22–26. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.54.22-26

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Информация об авторах

Левченко Виктория Сергеевна – врач онколог-гинеколог, третье онкологическое отделение, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; e-mail: md-victoriyalevchenko@mail.ru

Илларионова Наталья Александровна – врач онколог-гинеколог, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Королева Елена Николаевна – врач онколог-гинеколог, третье онкологическое отделение, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Зиновьев Святослав Владимирович – врач онколог-гинеколог, третье онкологическое отделение, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Гамаюнов Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Information about the authors

Levchenko Victoria – Oncologist-Gynecologist, 3rd Oncological Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, e-mail: md-victoriyalevchenko@mail.ru

Illarionova Natalya – Oncologist-Gynecologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Koroleva Elena – Oncologist-Gynecologist, 3rd oncological department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Zinoviev Svyatoslav – Oncologist-Gynecologist, 3rd oncological department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Gamayunov Sergey – Cand. Sc. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary