

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЙКОПЛАКИИ ВУЛЬВЫ

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Резюме

Целью данной работы была оценка переносимости и эффективности фотодинамической терапии как органосохраняющего метода лечения у пациенток с лейкоплакией вульвы. В исследование было включено 50 пациенток с верифицированным диагнозом лейкоплакии вульвы. Возраст женщин варьировал от 27 до 74 лет. Метод лечения предполагал использование фотосенсибилизатора фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь), который вводили внутривенно в дозах 1,8-2,5 мг/кг. Облучение патологических очагов осуществляли через 2,5-3 ч после внутривенного введения фотолон с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» («ЛЕМТ», Беларусь, $\lambda=661$ нм) в дозах от 30 до 100 Дж/см² с плотностью мощности излучения 100-170 мВт/см². Лечение осуществляли под медикаментозным обезболиванием. Результаты лечения оценивали по клиническим данным. Нежелательных реакций после введения фотосенсибилизатора и дальнейшего облучения зарегистрировано не было. Полная клиническая регрессия пролеченных патологических очагов отмечена в 100% случаев при контрольном наблюдении через 1 мес после проведенного лечения. При контрольном наблюдении через 3 мес у 4 пациенток выявлены локальные очаги продолженного роста опухоли, которые были успешно пролечены с помощью повторного курса фотодинамической терапии. Частота полных регрессий составила 92%, частичных – 8%. Полученные результаты позволяют судить о возможности применения фотодинамической терапии в лечении пациенток с лейкоплакией вульвы с сохранением целостности органа при получении удовлетворительного функционального и косметического результата.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотолон, лейкоплакия вульвы.

Для цитирования: Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы // Biomedical Photonics. – 2018 – Т. 7, № 4. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10.

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

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR VULVAR LEUKOPLAKIA

Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

The aim of study is to evaluate the tolerability and effectiveness of photodynamic therapy as an organ-preserving treatment in patients with vulvar leukoplakia. 50 patients with a verified diagnosis of «vulvar leukoplakia» were included in the study. The age varied from 27 to 74 years. The method of treatment assumed the use of the photosensitizer photolon (RUE «Belmedpreparaty», Belarus) administered intravenously in doses of 1.8–2.5 mg/kg. Photoirradiation of pathological foci was carried out 2.5–3 hours after intravenous injection of photolon[®] using a semiconductor laser «UPL PDT» (LEMT, Belarus, $\lambda=661$ nm) at exposure doses from 30 to 100 J/cm² with a power density of 100–170 mW/cm². The treatment was performed under medical anesthesia. The results of treatment were evaluated using clinical data. Adverse reactions and complications after the introduction of the photosensitizer and photoirradiation have not been observed. Complete clinical regression of the treated pathological foci was noted in 100% of cases with a follow-up observation 1 month after the treatment. At follow-up after 3 months, local recurrences of the disease were detected in 4 cases, which were successfully treated with repeated photodynamic therapy sessions. The percentage of complete regressions was 92%, partial – 8%. The obtained results allow judging on the possibility of using photodynamic therapy in the treatment of patients with vulvar leukoplakia, which allows to preserve the organ and obtain a satisfactory functional and cosmetic result.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, photolon, vulvar leukoplakia.

For citations: Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy for vulvar leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7, no. 4, pp. 4–10. (in Russ.) doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10.

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

Введение

В последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы (ДЗВ), занимающих в структуре гинекологической патологии по различным данным от 1% до 10% [1]. К этим заболеваниям, объединенным единым термином «нейродистрофические заболевания», относятся склеротический лишай (лихен, крауроз), плоскоклеточную гиперплазию (лейкоплакию) и вульварную интраэпителиальную неоплазию вульвы (VIN) [2]. Лейкоплакия вульвы (ЛВ) является основным проявлением плоскоклеточной гиперплазии – ДЗВ с поражением многослойного плоского неороговевающего эпителия. В эпидемиологической структуре доброкачественных поражений вульвы более 50% приходится на плоскоклеточную гиперплазию, 25% – на склеротический лишай и в 25% случаев имеет место их ассоциация [3]. Данная группа заболеваний также характеризуется высоким риском малигнизации: на фоне крауроза риск малигнизации составляет 9%, VIN – от 6% до 18%, при сочетании обоих процессов – 60% [4]. Таким образом, учитывая длительность и тяжесть течения, а также высокую вероятность малигнизации, поиск эффективных методов лечения данной патологии представляет собой актуальную проблему современной медицины [5].

Ведущим методом лечения пациенток с ДЗВ является хирургический. В большинстве случаев производится эксцизия патологических очагов, при значительной распространенности – вульвэктомия. Преимуществом данного метода лечения является возможность гистологической верификации в тканях удаленных патологических очагов и определения риска малигнизации, к недостаткам относят травматичность, риск развития послеоперационных осложнений и, в ряде случаев, неудовлетворительные косметические результаты. Кроме того, по данным литературы, частота локальных рецидивов после хирургических вмешательств на вульве составляет от 30% до 46% [7].

Ведущими нехирургическими подходами в лечении ДЗВ являются лазерная CO_2 -коагуляция и вапоризация патологических участков вульвы с интенсивностью излучения более 1000 Вт/см². В отличие от хирургического метода лечения, данные лечебные воздействия обеспечивают хороший косметический результат, но, также как и хирургическое лечение, не влияют на этиопатогенетические механизмы возникновения заболеваний, что является причиной развития локальных рецидивов в ранние сроки после лечения. Частота возникновения локальных рецидивов после лазерной CO_2 -коагуляции и вапоризации колеблется от 15% до 48% [8, 9].

Актуальным направлением исследований является использование высокоинтенсивного сфокусиро-

ванного ультразвука, применение которого характеризуется хорошей переносимостью, высокой частотой гистологически подтвержденных полных регрессий (до 88,9%) и длительным периодом клинической ремиссии заболевания (до 6 мес) [10].

Определенными терапевтическими возможностями обладает иммуномодулятор imiquimod [11]. Частота локальных рецидивов при его применении превышает 40% [12]. Использование аппликационных форм 5-фторурацила в лечении ДЗВ характеризуется невысокой частотой полных регрессий (до 34%) и развитием нежелательных реакций (ожоги I-II степени, болезненные язвы) [13].

Основными причинами поиска новых методов лечения ДЗВ являются частое рецидивирование процесса, длительное и упорное течение заболевания, необоснованное и малоэффективное использование лекарственных средств, что приводит к развитию у пациенток различных психосоматических нарушений, оказывающих неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом и ухудшение качества жизни женщины. Существующие консервативные методы, уменьшая основной симптом – зуд наружных половых органов, не обеспечивают полного устранения местных морфологических проявлений заболевания, не дают длительных ремиссий и требуют продолжительных сроков лечения. Кроме того, многолетняя консервативная терапия не предупреждает малигнизацию заболевания.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении ДЗВ является фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод лечения основан на применении специального вещества – фотосенсибилизатора (ФС), цитотоксичность которого проявляется при воздействии лазерного излучения с определенной длиной волны. Результатом облучения предварительно сенсибилизированной ткани является апоптоз, аутофагия и ишемический некроз зоны облученных тканей [14].

Основными ФС, применяемыми для ФДТ ДЗВ, являются 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), производные хлоринов и красители [15–17]. Основные исследования направлены на изучение эффективности ФДТ ДЗВ с локальным применением фотосенсибилизирующих агентов. Однако при местном применении ФС хлоринового ряда эффективность лечения низка по сравнению с традиционными методами (более чем в 30–40% случаев нет эффекта) [18].

Большинство опубликованных за рубежом клинических исследований, подтверждающих эффективность использования ФДТ, посвящено использованию в качестве ФС аппликационных форм 5-АЛК.

По данным Р. Hillemanns и соавт., ФДТ (плотность энергии лазерного облучения – 100 Дж/см², $\lambda=635$ нм) с местным применением 20%-ого раствора 5-АЛК у

25 пациенток с VIN I-III степеней позволило достигнуть высокой частоты полных регрессий (ПР): при VIN I степени и моно- и бифокальном поражении II-III степеней данный показатель соответствовал 100%, при мультифокальной форме заболевания – 27% [15]. М.К. Fehr сообщил о 66% клинических и 57% гистологически подтвержденных ПР при ФДТ (плотность энергии лазерного облучения – 80–125 Дж/см², $\lambda=635$ нм) у 22 пациенток с VIN II-III степеней с применением 10%-ой гелевой формы 5-АЛК [19]. А. Zawislak и соавт. представили опыт лечения 23 пациентов с VIN II-III степеней с применением ФДТ (плотность энергии лазерного облучения – 100 Дж/см², $\lambda=635$ нм) с 20%-ым раствором 5-АЛК. Авторы сообщили о 52% клинических и 38% гистологических ПР [20].

В странах СНГ накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении пациенток с ДЗВ с применением ФС хлоринового ряда (фотодитазин, фотолон, радахлорин). Так, О.Б. Отдельнова представила результаты лечения 6 пациенток с доброкачественными заболеваниями вульвы (склеротический лишай вульвы, плоскоклеточная гиперплазия вульвы). В качестве ФС авторы использовали фотодитазин (внутривенная инфузия в дозе 1 мг/кг + аппликация 1 мл 0,5%-ого геля-пенетратора). Облучение осуществляли с помощью полупроводникового лазера «Аткус-2» под местной анестезией 2%-ым раствором лидокаина с плотностью энергии лазерного облучения от 100 до 200 Дж/см². Оценку эффективности производили на основании данных объективного осмотра и наличия клинических симптомов заболевания (зуд). При наблюдении через 3 мес лечебный эффект сохранялся. У 3 из 4 пациенток со склеротическим лишаем отмечено исчезновение зуда, у всех пациенток с плоскоклеточной гиперплазией данные цитологического исследования соскоба и вульвоскопии свидетельствовали о полном излечении. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический результат. Вместе с тем, у всех пациенток были отмечена такая нежелательная реакция, как выраженный болевой синдром во время ФО, что ограничивало применение терапевтической дозы облучения к патологическим очагам [18].

Е.А. Чулкова сообщила о результатах лечения методом ФДТ с 20%-ой мазью 5-АЛК 90 пациенток с дистрофическими и предопухолевыми заболеваниями вульвы. Мощность излучения в среднем составляла 1,5 Вт в спектральном диапазоне 630±10 нм. Авторы отметили, что ФДТ с применением 20%-ой мази 5-АЛК показала себя как эффективный метод, минимально травмирующий нормальную ткань вульвы, что имеет большое значение для пациенток молодого и среднего возраста [21].

О.В. Макаров представил опыт лечения 97 пациенток с ДЗВ: у 75 (77,3%) верифицирован склеротический

лишай вульвы, у 18 – плоскоклеточная гиперплазия вульвы (18,6%), и у 4 – смешанная дистрофия (4,1%). ФДТ проводили с фотодитазин: ФС вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг (n=64) либо ФС применялся местно в виде 0,5%-ого геля-пенетратора (n=33). Облучение осуществляли в непрерывном или фракционном режиме с плотностью энергии лазерного облучения от 100–250 Дж/см² ($\lambda=630$ нм). Авторы отметили высокую частоту (90,6%) ПР при внутривенном введении ФС, и 78,8% – при местном. Количество рецидивов через один год после сеанса ФДТ в 1-й группе составило 9,1%, во 2-й группе – 22,6% [22].

А.З. Хашукоева проводила лечение методом ФДТ с фотодитазин (1 мг/кг) 50 пациенткам с ДЗВ (склеротический лишай, плоскоклеточная гиперплазия, смешанная дистрофия). Автор сообщает о 94% ПР (клиническая) при использовании плотности энергии лазерного облучения от 100 до 250 Дж/см² ($\lambda=662$ нм) [23].

Целью данной работы является оценка эффективности, безопасности и косметических результатов у пациенток с ДЗВ, пролеченными методом ФДТ с ФС фотолон.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом лейкоплакии вульвы. Возраст пациенток варьировал от 27 до 74 лет.

Клинический диагноз был установлен на основании жалоб, данных анамнеза и осмотра пациенток, вульвоскопии и результатов морфологического (гистологического и/или цитологического) исследования патологически измененных тканей вульвы.

Критериями включения пациенток в исследование для проведения ФДТ были гистологическое и цитологическое подтверждение диагноза, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии и наличие письменного согласия на лечение. Лечение осуществлялось в амбулаторных условиях.

В качестве ФС использовали фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь), представляющий собой комплекс тринатриевой соли хлорина е₆ с поливинилпирролидоном. ФС растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в дозах 1,8–2,5 мг/кг массы тела пациента в условиях затемненного помещения.

Сеанс ФДТ проводили через 2,5–3 ч после введения ФС с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» («Lemt», Беларусь, $\lambda=661$ нм). Подведение излучения осуществляли с помощью световода с микролинзой (ООО «Биоспек», Россия), обладающего гомогенным распределением энергии облучения по световому пятну.

Размер полей облучения варьировал от 1,5 до 2 см, число полей – от 1 до 4, плотность мощности – от 0,1 до 0,17 Вт/см², доза света – от 40 до 100 Дж/см². Дли-

тельность сеанса ФДТ варьировалась от 10 до 30 мин в зависимости от количества полей облучения. В зону облучения обязательно включали участок нормальной ткани, отступая от краев зоны поражения 3–5 мм.

Ввиду особой чувствительности обрабатываемой зоны, с целью купирования болевого синдрома за 15–20 мин до сеанса проводилась премедикация ненаркотическими анальгезирующими препаратами (кеторолак внутримышечно, 4 мл).

Реакция патологического очага на проведенное лечение оценивалась непосредственно после сеанса ФДТ, через 1, 7 и 30 сут.

Оценку переносимости проведенного лечения осуществляли на основании частоты и степени выраженности нежелательных реакций на основании анализа критериев СТСАЕ (версия 4.0).

Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ с фотолоном осуществляли на основании данных визуального наблюдения за изменением площади пролеченных патологических очагов и информации о наличии или отсутствии клинических симптомов заболевания (для лейкоплакии – зуд в области вульвы) через 1 и 3 мес после проведенного лечения (критерии ВОЗ):

- полная регрессия (ПР) – отсутствие всех признаков заболевания после 100% резорбции патологических очагов через 1 мес после проведения ФДТ, подтвержденное через 3 мес после проведенного лечения;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение суммарного размера патологических очагов на 50% и более с последующей стабилизацией, установленное через 1 мес и подтвержденное через 3 мес после проведения сеанса ФДТ;
- отсутствие эффекта – уменьшение суммарного размера патологических очагов менее чем на 50%, состояние без уменьшения или увеличения очага поражения.

Результаты и обсуждение

У всех пациенток, соблюдавших световой режим в течение 3–4 сут после проведенного лечения, нежелательных реакций, связанных с кожной фототоксичностью (поверхностные ожоги кожных покровов, гипо- и гиперпигментация, отек мягких тканей лица), отмечено не было.

Во время инфузии фотосенсибилизатора состояние пациенток было удовлетворительным, нежелательных реакций отмечено не было. Аллергических реакций, которые сопровождались выраженными нарушениями функции жизненно важных органов (падение артериального давления, бронхоспазм, генерализованная крапивница и др.) и потребовали бы прекращения инфузии, не зафиксировано.

Непосредственно после окончания сеанса ФДТ у всех пациенток определяли отек и гипертермия под-

вергнутых облучению зон с патологическими очагами. В течение 2–4 сут формировался фотохимический некротический струп коричневого или черного цвета, четко ограниченный от нормальных тканей. Полная эпителизация зоны облучения зафиксирована через 4–8 нед после ФДТ.

Сеансы ФДТ сопровождались развитием умеренно-выраженного болевого синдрома, который купировался медикаментозно (2%-ый кеторолак внутримышечно, 4 мл), либо снижением плотности мощности лазерного излучения при неизменной дозе света. У 15 пациенток (30% наблюдений) болевой синдром после проведенного лечения сохранялся в течение 3–7 сут (СТСАЕ, версия 4.0; I–II степень). У 5 пациенток (10% наблюдений) было отмечено незначительное повышение температуры тела (до +37,3–37,5°C).

Клинические признаки полной регрессии при контрольных наблюдениях через 1 мес были отмечены у всех пациенток с лейкоплакией вульвы. Частота ПР составила 100%. Проведение повторных курсов ФДТ было связано с обширной зоной распространения патологических очагов и невозможностью их единовременного облучения вследствие умеренно выраженного болевого синдрома.

В 4 случаях из 50 (8%) при контрольном наблюдении через 3 мес выявлены локальные очаги продолженного роста опухоли, успешно пролеченные с помощью повторного курса ФДТ. Частота ПР в данной временной точке после проведенного лечения составила 92%, частота ЧР – 8%.

В срок наблюдения 6 мес отмечена стойкая ремиссия клинических симптомов заболевания (зуд в области вульвы) в пролеченных патологических очагах, в том числе и после повторного применения ФДТ при достижении ЧР в 8% наблюдений.

В результате проведенного исследования определены показания к проведению ФДТ у пациентов с лейкоплакией вульвы, которыми являются:

1. морфологически верифицированный диагноз;
2. первичная и рецидивная форма заболевания;
3. резистентность к традиционным (консервативным) методам лечения;
4. отказ пациента от применения традиционных методов лечения;
5. множественный характер поражения.

Основными преимуществами ФДТ являются:

1. минимальная токсичность для нормальных тканей, расположенных в непосредственной близости от патологических очагов;
2. минимальный риск развития выраженного болевого синдрома и других нежелательных реакций;
3. отсутствие резистентности к проводимому лечению;

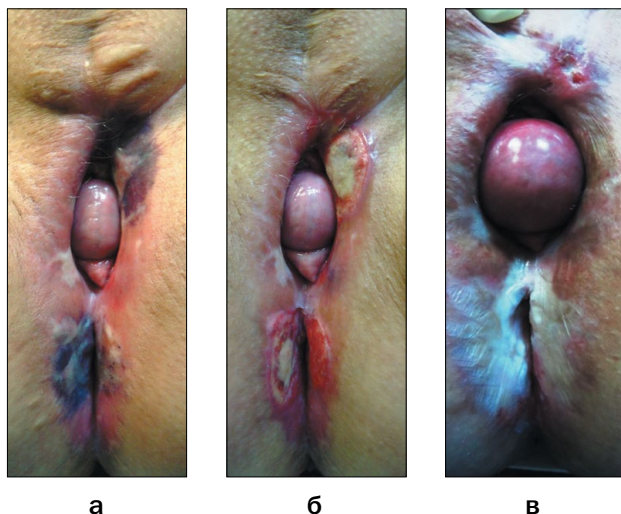


Рис. Лейкоплакия вульвы, состояние после ФДТ с фотолоном в дозе 2,5 мг/кг (плотность энергии лазерного облучения 50 Дж/см²):

- а – состояние через 24 ч после ФДТ;
б – полная регрессия через 1 мес после проведенного лечения;
в – полная регрессия через 3 мес после проведенного лечения

Fig. Vulvar leukoplakia. The state after PDT with photolon at a dose of 2.5 mg/kg and exposure dose of photoradiation of 50 J/cm²:

- а – 24 hours after PDT
б – complete regression 1 month after the treatment;
в – complete regression 3 months after the treatment.

4. возможность многократного повторения сеансов лечения;
5. возможность комбинации с традиционными методами лечения;
6. возможность применения при распространенном процессе;
7. хорошие косметические результаты;
8. возможность проведения органосохраняющего лечения;
9. относительная дешевизна и доступность лечения.

Полученные результаты использования метода ФДТ с фотолоном подтверждаются следующим клиническим примером.

Клинический пример

Пациентка Я. (№ амбулаторной карты 5747/06), 62 года. Наблюдается с жалобами на выраженный зуд в области вульвы с 2006 г. Поставлен диагноз лейкоплакия вульвы. В 2008–2010 гг. были выполнены хирургические вмешательства по причине основного заболевания. С 2011 г. отмечено прогрессирование в зоне

лечения. Консервативные методы лечения оказались неэффективны.

С целью консультации и лечения пациентка направлена в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. После проведенной консультации специалистов и гистологического исследования поставлен диагноз: лейкоплакия вульвы, рецидивирующая форма. Рекомендовано лечение с применением ФДТ. Проведенное лечение: пациентке 21.11.2012 г. провели в условиях стационара курс ФДТ с фотолоном, введенным внутривенно в дозе 2,5 мг/кг (200 мг). Облучение патологических очагов в области вульвы и периаанальной области осуществляли с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» ($\lambda=661$ нм) через 3 ч после введения ФС в условиях затемненного помещения. Световодом с микролинзой облучали 3 поля диаметром по 2 см с плотностью энергии лазерного облучения 50 Дж/см² при плотности мощности 0,1 Вт/см² и мощности излучения 0,3 Вт в течение 9 мин на каждое поле. Реализацию эффекта в виде нарастающего некроза наблюдали к концу первой недели после лечения.

После выписки из стационара женщина проводила неспецифическую терапию зоны облучения. Завершение процессов эпителизации зафиксировали к 6 нед.

21.02.2013 г. (через 3 мес) при контрольном клиническом осмотре отмечено значительное улучшение в зоне лечения и полное отсутствие жалоб (рис. в).

Заключение

Продemonстрированные в настоящем исследовании результаты клинического использования метода ФДТ с фотолоном в лечении пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями вульвы свидетельствуют о его высокой терапевтической эффективности, минимальном количестве нежелательных реакций и хороших косметических результатах. При контрольном наблюдении у всех пациенток зафиксирована полная регрессия патологических очагов. В 8% случаев через 3 мес после ФДТ выявлены локальные рецидивы заболевания, успешно пролеченные с помощью повторного курса

На основании всего вышесказанного, можно сделать вывод о том, что ФДТ удобна в применении, хорошо переносима, эффективна и может быть рекомендована в качестве терапии дистрофических заболеваний и для профилактики возникновения рака вульвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis // *J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 67, No. 4. – P. 290–294.
2. Hendriks J., Wilkinson E.J. Vulvar lichen sclerosus: immunohistologic // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 38. – P. 37–40.
3. Judson P.L., Habermann E.B., Baxter N.N., et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, No. 5. – P. 1018–1022.
4. Козаченко В.П. Онкогинекология: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 560 с.
5. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Лейкоплакия шейки матки, влагалища и вульвы. Современные аспекты // *Болезни влагалища и шейки матки.* – 2014. – № 1. – С. 51–55.
6. Gu Y., Zhu L., Li X., et al. Surgical treatment of usual type vulvar intraepithelial neoplasia: a study at three academic hospitals // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127, No. 4. – P. 784–786.
7. Mahner S., Wölber L. Surgery or topical therapy for vulvar intraepithelial neoplasia // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, No. 12. – P. 1287–1288.
8. Hillemanns P., Wang X., Staehle S., et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 100, No. 2. – P. 271–275.
9. Kushnir C.L., Fleury A.C., Hill M.C., et al. The use of argon beam coagulation in treating vulvar intraepithelial neoplasia III: a retrospective review // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131, No. 2. – P. 386–388.
10. Jia Y., Wu J., Xu M., et al. Clinical responses to focused ultrasound applied to women with vulvar intraepithelial neoplasia // *J. Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33, No. 11. – P. 1903–1908.
11. Kim J.M., Lee H.J., Kim S.H., et al. Efficacy of 5% imiquimod cream on vulvar intraepithelial neoplasia in Korea: pilot study // *Ann. Dermatol.* – 2015. – Vol. 27, No. 1. – P. 66–70.
12. Westermann C., Fischer A., Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120, No. 3. – P. 266–270.
13. Preti M., Van Seters M., Sideri M., Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 48, No. 4. – P. 845–861.
14. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic Therapy // *J. Nat. Cancer Ins.* – 1998. – Vol. 90, No. 12. – P. 889–905.
15. Hillemanns P., Untch M., Dannecker C., et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid // *Int J Cancer.* – 2000. – Vol. 85(5). – P. 649–653.
16. Игнатова Т.П., Русакевич П.С., Рогов Ю.И. Клинико-морфологические аспекты при дистрофических заболеваниях вульвы в процессе фотодинамической терапии с метиленовым синим // *Онкол. журн.* – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 105–125.
17. Русакевич П.С., Гришанович Р.В., Плавский В.Ю. Возможности применения фотодинамической терапии с местным применением фотосенсибилизаторов при нейродистрофических заболеваниях вульвы, цервикальной эктопии и метаплазии // *Онкол. Журн.* – 2010. – Т. 4, № 1(13). – С. 47–53.
18. Отдельнова О.Б., Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении гинекологических заболеваний // *Рос. биотер. журн.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 47–52.
19. Fehr M.K., Hornung R., Degen A., et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – Vol. 30, No. 4. – P. 273–279.
20. Zawislak A., Donnelly R.F., McCluggage W.G., et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic

REFERENCES

1. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis, *J. Clin. Pathol.*, 2014, vol. 67, no. 4, pp. 290–294.
2. Hendriks J., Wilkinson E.J. Vulvar lichen sclerosus: immunohistologic, *J. Reprod. Med.*, 1994, vol. 38, pp. 37–40.
3. Judson P.L., Habermann E.B., Baxter N.N., Durham S.B., Virnig B.A. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma, *Obstet. Gynecol.*, 2006, vol. 107, no. 5, pp. 1018–1022.
4. Kozachenko V.P. *Onkoginekologiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Oncogynecology: a guide for doctors]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 560 p.
5. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Leukoplakia of the cervix, vagina and vulva. Modern aspects, *Bolezni vlagalishcha i shejki matki*, 2014, no. 1, pp. 51–55. (in Russ.)
6. Gu Y., Zhu L., Li X., Jin H., Wang C. Surgical treatment of usual type vulvar intraepithelial neoplasia: a study at three academic hospitals, *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2014, vol. 127, no. 4, pp. 784–786.
7. Mahner S., Wölber L. Surgery or topical therapy for vulvar intraepithelial neoplasia, *Lancet Oncol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 1287–1288.
8. Hillemanns P., Wang X., Staehle S., Michels W., Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy, *Gynecol. Oncol.*, 2005, vol. 100, no. 2, pp. 271–275.
9. Kushnir C.L., Fleury A.C., Hill M.C., Silver D.F., Spirtos N.M. The use of argon beam coagulation in treating vulvar intraepithelial neoplasia III: a retrospective review, *Gynecol. Oncol.*, 2013, vol. 131, no. 2, pp. 386–388.
10. Jia Y., Wu J., Xu M., Tang L., Li C. Clinical responses to focused ultrasound applied to women with vulvar intraepithelial neoplasia, *J. Ultrasound Med.*, 2014, vol. 33, no. 11, pp. 1903–1908.
11. Kim J.M., Lee H.J., Kim S.H., Kim H.S., Ko H.C. Efficacy of 5% imiquimod cream on vulvar intraepithelial neoplasia in Korea: pilot study, *Ann. Dermatol.*, 2015, vol. 27, no. 1, pp. 66–70.
12. Westermann C., Fischer A., Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream, *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2013, vol. 120, no. 3, pp. 266–270.
13. Preti M., Van Seters M., Sideri M., Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2005, vol. 48, no. 4, pp. 845–861.
14. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D. Photodynamic Therapy, *J. Nat. Cancer Ins.*, 1998, vol. 90, no. 12, pp. 889–905.
15. Hillemanns P., Untch M., Dannecker C., Baumgartner R., Stepp H. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid, *Int J Cancer*, 2000, vol. 85(5), pp. 649–653.
16. Ignatova T.P., Rusakevich P.S., Rogov Yu.I. Clinical and morphological aspects of dystrophic diseases of the vulva in the process of photodynamic therapy with methylene blue, *Onkol. zhurn.*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 105–125. (in Russ.)
17. Rusakevich P.S., Grishanovich R.V., Plavskij V.Yu. Possibilities of using photodynamic therapy with local application of photosensitizers in neurodystrophic diseases of vulva, cervical ectopia and metaplasia, *Onkol. Zhurn.*, 2010, vol. 4, no. 1(13), pp. 47–53. (in Russ.)
18. Otdel'nova O.B., Hashukoeva A.Z., Ibragimova M.I. Possibilities of photodynamic therapy using fotoditazin photosensitizer in the treatment of gynecological diseases, *Ros. bioter. zhurn.*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 47–52. (in Russ.)
19. Fehr M.K., Hornung R., Degen A., Schwarz V.A., Fink D. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid, *Lasers Surg. Med.*, 2002, vol. 30, no. 4, pp. 273–279.
20. Zawislak A., Donnelly R.F., McCluggage W.G., Price J.H., McClelland H.R. Clinical and immunohistochemical assessment

- acid // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2009. – Vol. 6, No. 1. – P. 28–40.
21. Чулкова Е.А., Макаров И.О., Соколов В.В. Современные аспекты флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с 5-аминолевулиновой кислотой («Аласенс») при фоновых и предраковых заболеваниях вульвы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 5. – С. 91–92.
 22. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Купеева Е.С. и др. Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии // Вестник РГМУ. – 2014. – № 4. – С. 49–52.
 23. Хашукоева А.З., Купеева Е.С., Отдельнова О.Б. Фотодинамическая терапия в лечении дистрофических заболеваний вульвы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 31.
- of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2009, vol. 6, no. 1, pp. 28–40.
21. Chulkova E.A., Makarov I.O., Sokolov V.V. Modern aspects of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid (Alasens) for background and precancerous diseases of the vulva, *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2009, vol. LVIII, no. 5, pp. 91–92. (in Russ.)
 22. Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Kupeeve E.S., Khlynova S.A., Sukhova T.N. Treatment of dystrophic diseases of the vulva using photodynamic therapy, *Vestnik RGMU*, 2014, no. 4, pp. 49–52. (in Russ.)
 23. Khashukoeva A.Z., Kupeeve E.S., Otdelnova O.B. Photodynamic therapy in the treatment of dystrophic diseases of the vulva, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2012, no. 1, pp. 31. (in Russ.)