

Марк Р. Аврам
Мэтью М. Аврам
Десири Ратнер

ПРОЦЕДУРЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

Перевод с английского под редакцией
профессора Н.Н. Потекаева



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ВВЕДЕНИЕ

В США, как и в Европе, для лечения актинического кератоза (АК) и отдельных случаев рака кожи немеланоцитарного происхождения (НМРК) все чаще используется фотодинамическая терапия (ФДТ). Будучи минимально инвазивной процедурой, ФДТ особенно хороша для лечения множественных поражений, в том числе диссеминированных, и поражений, расположенных на косметически значимых областях [1, 2]. Принцип действия ФДТ основан на сочетании фотосенсибилизатора, кислорода и света, которые вызывают избирательное цитотоксическое повреждение диспластических клеток. В дерматологии ФДТ используется в сочетании с местно применяемым фотосенсибилизатором, который позволяет осуществить специфическую направленность облучения на пораженные ткани.

Местная ФДТ впервые была применена в 1990 г., когда Кеннеди (Kennedy) и Поттье (Pottiers) применили аминолевулиновую кислоту (АЛК), предшественницу эндогенного фотосенсибилизатора, протопорфирина IX (ПпIX), непосредственно на опухоли кожи [3, 4]. Основным преимуществом данного подхода было местное использование фотосенсибилизатора по сравнению с ранее использовавшимися фотосенсибилизаторами, которые требовали внутривенного введения и вызывали длительную фототоксичность. С момента начала применения ФДТ с АЛК или ее метилированным эфиром, метиламинолевулином (МАЛ), различные исследования утвердили применение ФДТ в дерматологии, и в настоящее время концепция использования ФДТ в достаточной степени обоснована для лечения НМРК и предраков. Для лечения АК ФДТ проводится как с АЛК, так и с МАЛ, кроме того, МАЛ-ФДТ одобрена в Европе для

лечения болезни Боуэна [ББ, плоскоклеточный рак (ПКР) *in situ*] и поверхностных и мелких узловатых базальноклеточных карцином (БКК) [1, 2]. Кроме того, ФДТ применяют *off-label* для лечения следствий фотостарения, угревой сыпи и отдельных кожных заболеваний воспалительного, инфекционного и неопластического происхождения.

МЕХАНИЗМЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Механизм ФДТ включает в себя одновременное присутствие фотосенсибилизатора, кислорода и света. Фотосенсибилизатор представляет собой молекулу, которая поглощает свет соответствующей длины волны для инициирования фотохимической реакции [6]. Когда фотосенсибилизатор поглощает свет, электрон переносится на более высокую орбиталь, и фотосенсибилизатор переходит в возбужденное синглетное состояние (рис. 3.1) [7]. Возбужденное синглетное состояние очень неустойчиво, и поэтому фотосенсибилизатор излучает избыточную энергию либо как флуоресценцию и/или тепло, либо претерпевает межсистемную реакцию, чтобы сформировать более стабильное возбужденное триплетное состояние (см. рис. 3.1) [7]. Из триплетного состояния ПпIX может либо (I) распасться в основное состояние, либо (II) непосредственно взаимодействовать с субстратом с образованием свободных радикалов (реакция I типа), либо (III) непосредственно взаимодействовать с тканевым кислородом с образованием синглетного кислорода (1O_2) (реакция II типа) [8].

Основным механизмом действия в ФДТ является реакция II типа, в которой возбужденный ПпIX реагирует с молекулярным кислородом с образованием 1O_2 [7, 9]. 1O_2 очень нестабилен и реагирует

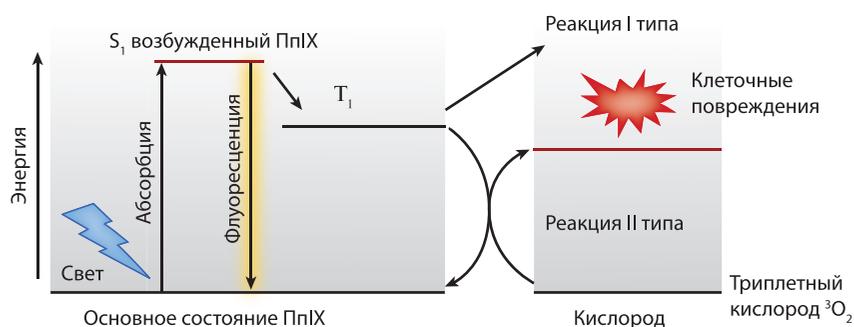


Рис. 3.1. Фотодинамический процесс

с соседними молекулами, включая сам ПпIX, вызывая клеточные повреждения и в конечном счете гибель клеток [10]. Во время реакций I и II типа сам ПпIX разрушается в процессе, известном как фотообесцвечивание, что может быть использовано в принципе дозиметрии биологического ответа на ФДТ.

Биологический ответ на ФДТ связан с прямой гибелью клеток из-за реакции с $^1\text{O}_2$, непрямым повреждением ткани, вызванным повреждением и спазмом сосудов, а также воспалением и активацией иммунной системы [6, 12]. Прямая гибель клеток в основном опосредуется апоптозом, но также могут происходить некроз и аутофагия. Процессы сопровождаются микрососудистыми повреждениями, что считается важным фактором разрушения опухоли. Кроме того, ФДТ вызывает воспалительную реакцию, включающую дифференцировку антиген-презентирующих клеток, которые могут стимулировать иммунный ответ хозяина. Считается, что иммунный ответ играет важную роль в долгосрочной эффективности ФДТ при лечении опухолей [12, 15].

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Местная ФДТ в дерматологии в настоящее время реализуется с двумя пролекарствами ПпIX — АЛК и ее метилированный эфир МАЛ. Оба средства эндогенно преобразуются в ПпIX по пути биосинтеза гема и относительно селективно концентрируются в диспластической ткани, что, возможно, связано с облегченным проникновением в нее и повышенным метаболизмом ПпIX в диспластической ткани [5, 16, 17]. Когда АЛК или МАЛ применяются экзогенно, срабатывает нормальный механизм обратной связи, и внутриклеточно в фототоксических концентрациях накапливается ПпIX [4].

АЛК представляет собой небольшую гидрофильную молекулу (молекулярная масса, М, равна 168 Да), и ее цвиттер-ион (как положительно, так и отрицательно заряженные группы) имеет физиологический рН [18]. Эти характеристики делают АЛК нестабильной в водных средах и ухудшают ее проникновение через липофильные среды, такие как роговой слой [19]. Для улучшения биодоступности ПпIX в диспластических поражениях был введен более липофильный и стабильный МАЛ. Молекулярная масса МАЛ немного больше, чем АЛК (М = 182 Да), но он легче проникает и накапливается в липофильных структурах [20, 21]. МАЛ селективен в отношении накопления ПпIX в пораженной коже и дает более высокое соотношение концентраций в поврежденной/нормальной тканях, чем АЛК [22, 23]. Недавно была разработана наноэмульсия АЛК для улучшения стабильности АЛК и увеличения ее проникающей способности через поверхность кожи, что улучшило распределение ПпIX в тканях [24].

ИСТОЧНИКИ СВЕТА ДЛЯ ФДТ

В идеале источники света, используемые для ФДТ, должны иметь спектры излучения, которые соответствуют спектру поглощения ПпIX, а также иметь хо-

рошее проникновение через кожу для фотоактивации накопленного ПпIX в пределах очагов, на которые оказывается воздействие [6]. На проникновение света влияет поглощение хромофорами кожи и рассеяние фотонов. Эффекты поглощения и рассеяния более выражены для коротких, чем для длинных видимых волн, и поэтому проникновение света глубже у длинных, чем у коротких видимых длин волн [25]. У ПпIX максимальная полоса поглощения находится в спектре голубого света (полоса Soret, 405–415 нм), и существенно более слабое поглощение наблюдается в полосах волн зеленого (506–540 нм), желтого (572–582 нм) и красного (628–635 нм) спектров (рис. 3.2). Несмотря на то что поглощение ПпIX значительно выше при 405 нм, синий свет плохо проникает в дерму, тогда как красный свет обладает глубоким проникновением через кожу и может приводить к реакциям ФДТ на глубине до 4 мм [26]. Соответственно, клинические исследования показали, что красный свет лучше подходит для ФДТ при лечении болезни Боуэна и БКК [2, 27, 28].

Для ФДТ клинически и экспериментально использовался широкий диапазон источников света. К ним относятся некогерентные источники света с узкополосными светоизлучающими диодами (LED); широкополосные источники света, такие как люминесцентные лампы, галогенидные металлы и ксеноновые дуговые лампы; а также лампы дневного света и когерентного лазерного излучения. Кроме того, импульсные источники света, такие как источник интенсивного импульсного света (ИИС) и длинноимпульсные лазеры на красителях (ДИЛК), также широко используются в ФДТ для лечения фотоповрежденной кожи, а также для угревой сыпи и АК [29–34].

В настоящее время для ФДТ широко используются некогерентные источники света в спектре видимого света, поскольку они недороги, требуют незначительного обслуживания и могут покрывать широкие области освещенности. Доступен ряд непрерывных некогерентных источников света со спектрами излучения в видимой области [35]. Таким образом, синий свет доступен в виде синей флуоресцентной лампы с диапазоном излучения 400–450 нм с пиком излучения при 417 нм (BLU-U, DUSA Pharmaceuticals, США). Красный свет доступен в виде узкополос-

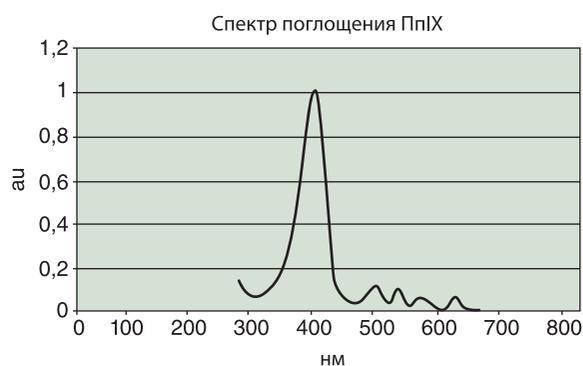


Рис. 3.2. Спектр поглощения ПпIX в произвольных единицах (au). ПпIX имеет пики поглощения около 405–430 (диапазон Soret), 506–540, 572–582 и 628–635 нм

ного светодиодного света с длиной волны 630 ± 3 нм (Aktilite, Galderma, Франция) или 633 ± 4 нм (Omnilux, Phototherapeutics, Великобритания) и в качестве широкополосных источников света с длиной волны от 560 до 710 нм (Waldmann, Waldmann Medizintechnik, Германия, PhotoDyn, Hydrosun Medizintechnik; Paterson lamp, Paterson Institute, Великобритания). По сравнению с широкополосными источниками света узкополосный светодиод дает более высокие скорости полной реакции и может также вызывать более выраженный ответ на ФДТ в более глубоких слоях кожи [26, 36]. Однако интенсивность боли при облучении также значительно выше при применении узкополосного красного света по сравнению с широкополосным [36]. Узкополосные, а также широкополосные непрерывные источники света показали, что они дают более высокие степени фотообесцвечивания ПпIX, чем импульсные источники света, в том числе и в более глубоких слоях ткани, возможно, из-за истощения кислорода при проведении света [37, 38].

ПОКАЗАНИЯ И ЛИЦЕНЗИИ

В США ФДТ одобрена для лечения поверхностного, умеренной толщины [I и II степени по Ольсену (Olsen)], негиперкератотического, негиперпигментированного актинического кератоза лица и кожи головы с использованием АЛК в сочетании с синим светом и МАЛ в сочетании с красным LED-светом [39]. В США и Южной Америке АЛК в настоящее время обозначается как 20% водно-спиртовой Levulan Kerastick (Dusa Pharmaceuticals, Уилмингтон, Массачусетс, США), а МАЛ лицензируется как крем Metvixia (Galderma International, Париж, Франция), содержащий 16,8% МАЛ в виде гидрохлорида. В Канаде 16,8% Metvix одобрен при тонком или негиперкератотическом и непигментированном АК на лице и коже головы и для первичной поверхностной БКК вне центральной зоны лица. В Европе АЛК недавно была одобрена для АК I и II степени кожи лица и головы в виде наноэмульсионного геля с 7,8% содержанием АЛК (Ameluz, Biofrontera Bioscience GmbH, Лeverкузен, Германия) и для мягкого АК (I степени) в качестве самоклеящегося пластыря, содержащего 8 мг АЛК, 2 мг/см^2 (Alacare, Spirig, Берн, Швейцария). МАЛ-ФДТ одобрена в Европе, Австралии и Новой Зеландии для поверхностного АК умеренной толщины (I–II степени), для болезни Боуэна (кроме Новой Зеландии) и для поверхностной БКК и несклеротической, непигментированной узловой БКК, имеющей толщину до 2 мм (кроме Франции) [1, 2]. В Европе, Австралии и Новой Зеландии для ФДТ одобрен только красный светодиод с АЛК или МАЛ.

АЛК-ФДТ с использованием Levulan Kerastick имеет лицензию на применение в течение 14–18 ч с последующим синим облучением флуоресцентной лампой (BLU-U, Dusa Pharmaceuticals, Уилмингтон, МА, США) при $400\text{--}450$ нм, с дозой 10 Дж/см^2 , 10 мВт/см^2 облучения, что соответствует времени освещения в 1000 с [40]. ФДТ с наноэмульсией АЛК, АЛК-пластырем и МАЛ лицензируется с использованием красного узкополосного светодиодного света

при 630 ± 3 нм (Aktilite CL 128, Galderma International, Франция) или 633 ± 4 нм (Omnilux, Phototherapeutics, Великобритания) при 37 Дж/см^2 и 68 облученности мВт/см^2 , что соответствует времени освещения приблизительно в 9 мин. Наноэмульсия АЛК и крем МАЛ требуют времени нанесения в 3 ч, в то время как АЛК-пластырь должен инкубироваться на пораженной коже в течение 4 ч до облучения. Если узкополосные источники света не используются из-за сильной боли во время облучения, могут быть использованы широкополосные источники света с длиной волны от 570 до 650 нм, такие как Waldmann 1200 (Waldmann Medizintechnik, Германия) в дозе 170 Дж/см^2 . Однако показатели клиренса, как сообщается, у них несколько ниже (61–72% против 68–85% очагов АК) [36].

АКТИНИЧЕСКИЕ КЕРАТОЗЫ

Актинические кератозы являются наиболее распространенными и характерными предраковыми поражениями, и эти поражения часто появляются на открытых участках кожи как признак озлокачествления. АК может развиваться в ПКР, который имеет метастатический потенциал, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.

С момента введения АЛК-ФДТ в 1990 г. большое количество доказательных сведений обосновало ФДТ как с АЛК, так и с МАЛ в качестве эффективного лечения АК и раковых опухолей на коже с превосходными косметическими результатами по сравнению с обычными деструктивными методами (рис. 3.3). В исследованиях сообщалось о частоте ответа на лечение от 71 до 96% через 1–3 мес после ФДТ лица и кожи головы, в то время как для АК, расположенных на



Рис. 3.3. Поле канцеризации с проявлениями актинического кератоза до (сверху) и через 3 мес после лечения МАЛ-ФДТ (снизу)

туловище или конечностях, сообщалось о более низких клиренсах — от 44 до 70%.

В клинических исследованиях АЛК-ФДТ применялась во множестве различных протоколов, тогда как МАЛ-ФДТ в большинстве исследований использовалась в соответствии с утвержденными протоколами.

Эффект АЛК-ФДТ, применяемой в соответствии с лицензионным протоколом (АЛК 14–18 ч, 417 ± 5 нм, 10 Дж/см², 10 мВт/см²), сравнивали с плацебо в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 243 пациента с множественными АК [40]. Через 8 нед наблюдения частота ответа АК составила 83% после одного сеанса, а повторное лечение оставшихся повреждений увеличило частоту ответа до 91% через 3 мес (31 и 25% после лечения плацебо). Аналогичные показатели клиренса были обнаружены в меньших клинических исследованиях после одной или двух процедур АЛК-ФДТ, хотя экспозиция АЛК варьировалась от 1 до 6 ч, а облучение было обеспечено широкополосными источниками света и импульсными источниками света, такими как ИИС и ДИЛК [1, 30, 41, 42].

В клинических исследованиях МАЛ-ФДТ (МАЛ — 3 ч, 570–650 нм, 75 Дж/см², 50 – 250 мВт/см²) показала эффективность от 89 до 93% через 3 мес после двух обработок, назначаемых через интервал в 1–2 нед [43–45]. В многоцентровом рандомизированном исследовании тонких АК и АК умеренной толщины сравнивалось использование узкополосного красного светодиода (630 ± 3 нм, 37 Дж/см², 50 мВт/см²) в виде двух процедур МАЛ-ФДТ в течение 7 дней с однократным лечением, которое повторялось через 3 мес, если это было необходимо [46]. В исследовании было установлено, что однократное лечение должно быть столь же эффективным, как и две процедуры, с редукцией очагов в 92 и 87% соответственно. Это привело к пересмотру лицензии ЕС на МАЛ-ФДТ, рекомендующей первоначальный разовый курс лечения, повторяемый через 3 мес, если это необходимо.

Эффективность ФДТ, как и эффективность локального лечения АК, зависит от толщины очага поражения. Используя один сеанс ФДТ, исследования сообщили о частоте ответа от 75 до 93% при тонких поражениях; от 64 до 83% при умеренно толстых поражениях и от 39 до 52% при тяжелых толстых поражениях [5, 6, 16–18]. Следовательно, для толстых поражений рекомендуется проводить 2 сеанса ФДТ с интервалом в 1–2 нед.

Ранее ФДТ сравнивали с другими методами лечения АК, главным образом с криотерапией, но также с лечением фторурацилом (5-ФУ) и имиквимодом [46, 48, 50–51]. Исследования, сравнивающие ФДТ и криотерапию, выявили сходные показатели ответа от одного или двух сеансов ФДТ в сравнении с криотерапией, в то время как косметические результаты были выше при ФДТ от 80 до 90% против 51% при криотерапии [45, 47]. ФДТ показала эквивалентную эффективность по сравнению с редукцией очагов при применении 5-ФУ, равную 79 и 80% соответственно через 1 мес и 73 и 70% через 6 мес. В малых исследованиях, сравнивающих ФДТ и имиквимод, данные

были несколько двусмысленными, так как сравнения продемонстрировали эффективность обеих методик для лечения актинического кератоза [48, 59].

БОЛЕЗНЬ БОУЭНА

ФДТ является эффективным методом лечения болезни Боуэна, с регрессом очагов в среднем от 80 до 93% [27, 47, 50]. Частота немедленного ответа на терапию в течение 3 мес варьирует от 88 до 100%, а ответ в течение 12 мес возникает в 80–95% случаев, что значительно лучше, чем при использовании криотерапии (67%) и аналогично применению 5-ФУ (83%) [47]. Через 2 года после лечения эффект сохранялся у 68% поражений после ФДТ, у 60% после криотерапии и 59% после 5-ФУ, с лучшими косметическими результатами у ФДТ по сравнению с криотерапией и 5-ФУ [4].

Хотя ФДТ эффективна при болезни Боуэна, для инвазивного плоскоклеточного рака обнаруживаются значительно более низкие показатели ответа на терапию [51]. Ввиду метастатического потенциала ПКР ФДТ не может быть рекомендована для лечения инвазивного ПКР.

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

БКК являются наиболее распространенными видами рака в США, Австралии и Европе, а во всем мире заболеваемость ими растет. В Европе, Австралии и Новой Зеландии МАЛ-ФДТ одобрена для первичных, поверхностных БКК и для узкоклеточных БКК с низким уровнем риска. Опухоли высокого риска не подходят для лечения ФДТ. Опухоли с высоким риском включают в себя (I) опухоли размером более 2 см в диаметре; (II) расположенные центрофациально (Н-зона, особенно вокруг глаз, носа, губ и ушей); (III) с клинически плохо определяемыми краями опухоли; (IV) пигментированные БКК; (V) агрессивный гистологический подтип и периваскулярную или периневральную инвазию; (VI) рецидивирующие опухоли; и (VII) опухоли у пациентов с ослабленным иммунитетом [52].

Сообщается, что поверхностные БКК хорошо реагируют на ФДТ долей редукции очагов, приблизительно равной 85%, через 12 мес после двух сеансов. Через 5 лет рецидивы были зарегистрированы в 25% случаев, что сходно с аналогичным показателем при криотерапии (26%), но ФДТ обеспечивает значительно более лучшие косметические результаты, чем криотерапия (отличные результаты у 60% пациентов при ФДТ по сравнению с 16% при криотерапии) [53].

В исследованиях на узловых БКК 2 процедуры МАЛ-ФДТ с интервалом в 1–2 нед помогли достичь полной ремиссии опухолей с низким уровнем риска в 82–91% случаев в течение 1 года после лечения. В этих опухолях с низким уровнем риска полная ремиссия поддерживалась у 78–86% поражений через 3–5 лет наблюдений, тогда как лечение ФДТ БКК с высоким уровнем риска показало, что частота рецидивов составила 38% через 3 года наблюдений [1].



Рис. 3.4. Карцинома базальных клеток до (верхняя) и через 6 мес после двух процедур МАЛ-ФДТ с интервалом в 7 дней (снизу)

Длительный хороший эффект МАЛ-ФДТ на первичные БКК с низким уровнем риска был сравнен с эффектом хирургического иссечения в рандомизированном контролируемом исследовании [54]. Ответ на лечение через 3 мес был выявлен у 98–99% хирургически иссеченных поражений по сравнению с 92% очагов, обработанных ФДТ; данные показатели снизились до 96 и 83% соответственно в течение последующих 12 мес. [5]. Лечение методом хирургического иссечения через 5 лет привело к более устойчивой частоте ответа на лечение — 96% — по сравнению с 76% повреждений после обработки ФДТ, тогда как косметические результаты были более благоприятны после ФДТ, с хорошими или отличными результатами в 87% случаев, по сравнению с 54% случаев после хирургической операции (рис. 3.4).

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что МАЛ-ФДТ упрочил свои позиции в качестве эффективного метода лечения первичного поверхностного БКК и как обоснованное лечение первичного узлового БКК низкого уровня риска [1, 2, 55]. ФДТ можно рассматривать как метод лечения узлового БКК в случаях, когда хирургическое иссечение относительно противопоказано или когда другие факторы, такие как предпочтения пациента, сопутствующие заболевания и/или косметические соображения, приводят к готовности принять более высокий риск рецидива. Недавние Европейские рекомендации по ФДТ предписывают как минимум одногодичное наблюдение за пациентами, получающими ФДТ по поводу узловой БКК [1].

ПОЛЕ КАНЦЕРИЗАЦИИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РАКА КОЖИ

Поле канцеризации характеризуется мультифокальными областями клинических и субклинических предраковых и злокачественных поражений, которые прежде всего появляются на хронически облучаемой солнцем коже [56, 57]. Направленная на эти зоны ФДТ является привлекательным методом лечения, так как она может использоваться при множественных поражениях и поражениях больших областей кожи с превосходными косметическими результатами. Профилактический потенциал направленной на эти поля ФДТ при АК фациальной локализации у иммунокомпетентных пациентов продемонстрировал значительную задержку развития новых очагов АК до 6 мес по сравнению с контрольными участками, подчеркивая тем самым ее значение в качестве превентивной меры [58]. Недавние исследования показали, что ФДТ уменьшает гистологические стигмы актинического повреждения и экспрессию ранних онкогенных маркеров, таких как p53-мутации в полях канцеризации [59, 60]. Эти данные подтверждают профилактический эффект ФДТ в канцерогенезе кожи.

Пациенты, получающие длительную иммуносупрессивную терапию, такие как реципиенты трансплантатов органов (РТО), особенно подвержены риску развития диспластических изменений и множественных карцином. Эти пациенты нуждаются в нескольких сеансах направленной на «поле канцеризации» терапии, частом скрининге на злокачественные новообразования и долгосрочном наблюдении за лечеными опухолями [61]. Как и у иммунокомпетентных пациентов, у РТО направленная ФДТ также предотвращает развитие новых очагов АК [58, 62, 63]. У пациентов с трансплантацией почки один сеанс МАЛ-ФДТ значительно задерживал развитие новых АК в рандомизированном исследовании (9,6 против 6,8 мес на контрольных областях) [63]. В многоцентровом исследовании для профилактики новых АК повторные сеансы МАЛ-ФДТ были более эффективными, чем нацеленная криотерапия (65 АК против 103 в контрольных зонах через 6 мес) [62]. Однако это превосходство было нивелировано через 27 мес, что свидетельствует о необходимости продолжения лечения для поддержания устойчивого защитного эффекта. Повторные циклы ФДТ (6–8 сеансов в год) показали снижение частоты появления новых ПКР у реципиентов трансплантатов, в то время как одно лечение ФДТ не защищало от развития ПКР через 2 года наблюдений [65].

Таким образом, ФДТ, направленная на поля канцеризации, развивается как подходящий терапевтический вариант для профилактики АК у РТО и у пациентов с иммунокомпетентными состояниями, имеющими множественные диспластические поражения. Для этих пациентов такое лечение является предпочтительным по сравнению с терапией, направленной на конкретные очаги.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ

ФДТ может использоваться не по показаниям для коррекции проявлений фотостарения, некоторых воспалительных и инфекционных заболеваний и опухолевых заболеваний, отличных от НМРК.

ФДТ все чаще используется на кожу при фотостарении, часто в сочетании с фильтрованными импульсными источниками света и лазерами [66]. Несколько исследований продемонстрировали улучшения при тонких морщинах, пятнистой гиперпигментации, тактильной шероховатости и бледности при добавлении АЛК или МАЛ по сравнению с использованием только света [67–70]. Эти результаты подтверждаются иммуногистохимическим анализом, который выявил как усиление производства коллагена, так и усиление пролиферации клеток эпидермиса [60]. Для минимизации фототоксических реакций после лечения большинство исследователей использовали короткие экспозиционные периоды (0,5–1 ч), применяя АЛК или МАЛ, но в настоящее время уже существует несколько протоколов для фотодинамического фотомоложения.

В течение последнего десятилетия ФДТ широко изучалась как метод лечения воспалительных проявлений акне; однако консенсус относительно оптимальных протоколов для фотосенсибилизаторов, времени экспозиции, источника света или дозиметрии так и не был достигнут [71]. Тем не менее в литературе предполагается, что после более продолжительных экспозиционных периодов фотосенсибилизирующих агентов (3 ч), за которыми следует красное облучение, уменьшается количество активно пролиферирующих сальных желез, а при короткой экспозиции (10–30 мин) и воздействии синего света — нет [71]. Механизм действия, по-видимому, включает в себя антибактериальное действие на *Propionibacterium acnes*, селективное разрушение сальных желез и возможные иммунологические изменения в очагах акне [71, 78]. ФДТ при использовании различных протоколов и источников света продемонстрировала снижение воспалительных поражений на 38–88% через 12 нед после 2–3 сеансов, в то время как последовательного снижения невоспалительных поражений отмечено не было [23, 32, 71]. Однако лечение угрей методом ФДТ ассоциировалось с возникновением интенсивных воспалительных процессов в коже, что в настоящее время не позволяет обозначить ФДТ как терапию первой линии при акне. Ряды клинических случаев и отдельные доклады описали потенциал ФДТ для лечения ряда других воспалительных заболеваний, таких как локализованная склеродермия, липоидный некробиоз, ассоциированный с сахарными диабетом, периоральный дерматит; однако при псориазе ФДТ, по-видимому, неэффективна [73].

В лечении инфекционных заболеваний АЛК- и МАЛ-ФДТ показали свой потенциал при терапии рецидивирующих вирусных бородавок, с регрессом очагов от 56 до 75% после 2–6 процедур [1, 74]. При остроконечных кондиломах степень редукции высыпаний равна от 66 до 89% после 1–4 сеансов

АЛК-ФДТ [1]. При наличии локализованной кожной Т-клеточной лимфомы на ранней стадии АЛК- и МАЛ-ФДТ приводили к полному регрессу высыпаний, тогда как солидные опухоли реагировали менее значительно [75]. Интраэпителиальные неоплазии вульвы также отвечали на ФДТ полным регрессом гистологических проявлений II–III степени в 57–73% очагов через 1 год после лечения [70, 76]. Однако в исследованиях сообщается о высокой частоте рецидивов вплоть до 50%, что требует оптимизации используемых протоколов [70].

ЛЕЧЕБНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Местная ФДТ представляет собой трехэтапный процесс, который включает подготовку пораженной области, экспозицию АЛК или МАЛ и воздействие светом. Пример наиболее часто используемого оборудования показан на рис. 3.5.

ПОДГОТОВКА ОЧАГОВ

Тщательная подготовка области, которая будет подвержена воздействию, важна для оптимизации результата лечения [77]. Подготовка зависит от типа поражения и проводится в клинике непосредственно перед лечением. Маркировка очагов может быть полезна при лечении болезни Боуэна и БКК, поскольку кромка нормальной кожи размером в 5 мм, окружающая опухоль, должна обрабатываться вместе с поражением [78, 79].

При лечении АК необходимо удалить все чешуйки и корки и скрабировать роговой слой, чтобы обеспечить достаточную глубину проникновения АЛК и МАЛ. Тщательно выполняйте осторожный юретаж или очистку лезвием скальпеля, чтобы избежать кровотечения. При ФДТ, ориентированной на поля канцеризации, должен выполняться равномерный юретаж всей области обработки (рис. 3.6).



Рис. 3.5. Оборудование, используемое для лечения ФДТ: одноразовая бритва, линейка и ручка, одноразовые перчатки, дезинфекционные тампоны, местная анестезия, иглы и шприцы, юретка, тампоны для нанесения крема МАЛ, крем МАЛ, клейкая повязка, непрозрачная лента и повязка, ватные палочки и защитные очки от облучения. Пинцеты могут использоваться при препарировании частей опухоли при лечении БКК



Рис. 3.6. Поле канцеризации сразу после выскабливания всей области. Отсутствует кровотечение или активное мокнутие

Подготовка при БКК требует более глубокого очищения с тщательным удалением роговых наслоений и препарированием обнаженного материала опухоли. Может потребоваться местная анестезия. Цель состоит в том, чтобы удалить центральное ядро опухоли, не выполняя полного выскабливания поражения (рис. 3.7). Обструкция опухолей обычно проводится непосредственно перед ФДТ, но может быть проведена за несколько дней до начала лечения [79, 80]. Любое кровотечение (или иное отделяемое из очага) необходимо купировать перед процедурой, чтобы добиться правильного распределения МАЛ. Кровотечение может быть прекращено путем компрессии, тогда как гемостаз с помощью диатермии, трихлоруксусной кислоты, железа или хлорида алюминия может повлиять на исход ФДТ вследствие коагуляции компонентов крови в зоне лечения [79, 80].

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

После подготовки поражения АЛК или МАЛ наносят непосредственно на участок поражения и окружающие 5 мм нормальной кожи. Экспозиция фотосенсибилизирующего агента должна происходить при комнатной температуре, поскольку холодная кожа может снизить скорость образования ПпIX [17]. В то же время высокая температура окружающей среды может вызывать чрезмерное потоотделение и, таким образом, разбавлять концентрацию лекарственного средства [79].

Способ применения и время экспозиции зависят от используемого фотосенсибилизирующего агента и состава.

АЛК, ПРИГОТОВЛЕННЫЙ В ЖИДКОМ РАСТВОРЕ

- Смешайте порошок АЛК и спиртовой раствор палочки аминоклевулиновой кислоты сразу же (менее чем за 2 ч) перед применением на очаги АК.
- Нанесите подготовленный раствор, равномерно смачивая поверхность АК. Повторите, когда средство высохнет.



Рис. 3.7. Препарирование очага карциномы базальных клеток с узловой структурой до (сверху) и после удаления опухоли (снизу)

- Выдерживайте в течение 14–18 ч без давления, избегая купания или мытья поражения.
- После подготовительного периода обрабатываемую зону следует осторожно промыть водой и высушить перед облучением.

ПЛАСТЫРЬ С АЛК

- Приложите пластырь и выдерживайте в течение 4 ч.
- После экспозиции удалите пластырь и промойте обрабатываемую область водой. Наноэмульсия АЛК.
- После подготовки образования пораженные участки необходимо протереть пропитанным этанолом или изопропиловым спиртом ватным тампоном для обезжиривания кожи. Затем гель наносят слоем толщиной 1 мм на всю область поражения, избегая нанесения на глаза, носдри, рот и уши.

- Дайте гелю высохнуть в течение примерно 10 мин, прежде чем обрабатываемая область будет покрыта окклюзионной, непроницаемой для света повязкой. Выдерживайте в течение 3 ч.
- После экспозиции окклюзионную повязку удаляют, а область обработки очищают физиологическим раствором и марлей.

МАЛ-КРЕМ

- Нанесите крем МАЛ толщиной 1 мм на все поражение.
- Область обработки должна быть покрыта закрывающей легкой проницаемой повязкой и выдержана в течение 3 ч.
- После экспозиции окклюзионную повязку удаляют, а область обработки очищают физиологическим раствором и марлей.

ОБЛУЧЕНИЕ

Облучение синим или красным светом выполняется в соответствии со следующими рекомендациями.

- Отрегулируйте и зафиксируйте расстояние от лампы до пациента в соответствии с инструкциями изготовителя.
- Во время облучения пациент и медицинский персонал должны носить подходящие защитные очки, тогда как здоровая окружающая кожа не нуждается в защите (рис. 3.8). Целесообразно, чтобы облучение проводилось под наблюдением специалиста, чтобы при необходимости приостановить или прервать облучение.
- После облучения рекомендуется, чтобы обработанная кожа была защищена от внешнего освещения в течение 24–48 ч, чтобы избежать дополнительных локальных реакций вследствие фоточувствительности.

РЕАКЦИИ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Несмотря на то что в целом данный метод хорошо переносится, лечение ФДТ связано с болью и фототоксическими реакциями, такими как локализованное воспаление, эритема, отек, образование корок

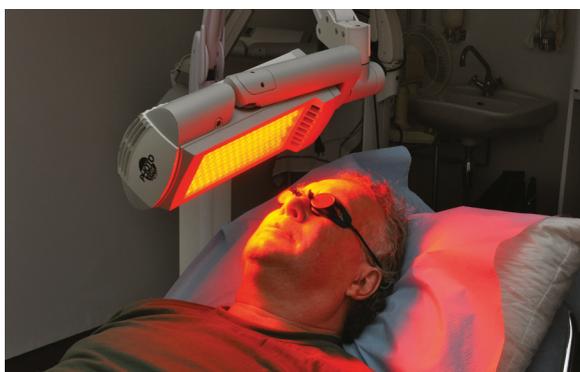


Рис. 3.8. Облучение узкополосным красным светодиодом (630 нм, Aktilite CL 128, Galderma International, Франция)

и десквамация обработанной кожи. Реже встречаются крапивница, контактный дерматит, инфекция и гиперпигментация [81].

ОСТРЫЕ И КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Часто наблюдаемые реакции включают в себя боль при облучении и кожные воспалительные реакции после облучения. Боль при облучении может быть тем неблагоприятным эффектом, который вынудит некоторых пациентов отказаться от продолжения лечения. Больные описывают боль как жжение, которое достигает максимума в течение первых нескольких минут облучения и продолжается в течение всего его периода. Интенсивность болевого синдрома варьирует в широких пределах, но большинство пациентов сообщают об умеренной/тяжелой интенсивности (66% пациентов) [82]. Факторы, связанные с высокой интенсивностью боли, включают в себя большое количество накопленного ПпIX при облучении, неблагоприятные анатомические области, такие как волосистая часть головы и лицо, большие зоны облучения, красные узкополосные источники света и облучение с высокой интенсивностью [82–84]. Наиболее часто проблемы с болью устраняются при использовании орошения холодной водой и пауз во время облучения, которые обеспечивают небольшое или умеренное снижение интенсивности боли [81]. Для большего эффекта можно использовать локальную анестезию и блокаду лицевого нерва на лбу и голове (интенсивность боли снижается с 6,4 до 1,0 по визуальной аналоговой шкале) [85]. Непрерывная активация ПпIX при облучении дневным светом значительно менее болезненна и в то же время эффективна так же, как и обычная ФДТ со светодиодами [86]. Таким образом, ФДТ, опосредованная дневным светом, может быть альтернативным методом лечения для устранения боли.

Воспалительные кожные реакции, такие как эритема и отек, после ФДТ встречаются более чем у 60% пациентов [78]. Реакции обычно имеют умеренную интенсивность и обычно длятся 1–4 дня. В сильно фотоповрежденной коже с высоким накоплением ПпIX воспалительные кожные реакции могут быть интенсивными, включая развитие корок и стерильных пустул (рис. 3.9), тогда как эрозии и кровотече-



Рис. 3.9. Умеренно тяжелые воспалительные кожные реакции с эритемой, отеком, пустулизацией и корками через 3 дня после воздействия ФДТ на АК в области лба



Рис. 3.10. Крапивница сразу после процедуры ФДТ из-за высвобождения гистамина

ния наблюдаются реже. Эти реакции обычно устраняются в течение 2–3 нед, но эритема после лечения может сохраняться в течение 1–2 мес [78].

Может быть показан посев для исключения инфекции, хотя это встречается нечасто (менее 1% случаев) [78]. Во время заживления обычное отшелушивание и зуд кожи являются общими жалобами, и применение смягчающего средства может уменьшить дискомфорт.

Крапивница с образованием волдырей является редкой реакцией, считающейся следствием чрезмерного высвобождения гистамина как части немедленной краткосрочной реакции во время сеанса освещения (рис. 3.10) [87]. Крапивница возникает примерно у 1% пациентов [78], но, как сообщается, развивается у 3,8% пациентов, получавших более 7 сеансов ФДТ [87]. Поскольку реакция опосредуется через H_1 -рецепторы, профилактическое лечение антигистаминными средствами уменьшает зуд и раздражение и позволяет продолжить облучение.

Контактный дерматит может возникать после МАЛ-ФДТ и чаще всего наблюдается у пациентов, подвергшихся повторному лечению ФДТ [78]. Сенсibilизация МАЛ может предполагаться у пациентов с длительным дерматитом после лечения ФДТ. Диагноз подтверждается аппликационным накожным патч-тестом с кремом МАЛ. Риск сенсibilизации к МАЛ есть у 0,5% пациентов, но она может наблюдаться у 3% пациентов, перенесших 5 или более сеансов ФДТ [88]. Если сенсibilизация к МАЛ все же развилась, процедуры МАЛ-ФДТ следует прервать, и вместо этого в будущем можно применять ФДТ с использованием АЛК в качестве фотосенсibilизирующего агента.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Длительные побочные реакции после ФДТ включают в себя нарушения пигментации, такие как гипер- и гипопигментации, а также атрофические рубцы. Переходная гиперпигментация была описана в 5–6% случаев после ФДТ и, как правило, исчезает в течение 3–6 мес [54, 78, 81]. Увеличение пигментации считается следствием повышенной активности меланоцитов, активированных ФДТ, и может быть предотвращено путем адекватной защиты от солнца [89]. Напротив,

относительно редко после ФДТ встречается гипопигментация, вызванная фототоксическим повреждением меланоцитов [78]. Атрофические или гипертрофические рубцы являются частым побочным эффектом после ФДТ и наблюдаются в основном после кожных инфекций [78]. Однако атрофия может возникать из-за местного разрушения опухоли и удаления опухолевой ткани в рамках процедуры циторедукции очага. Таким образом, ФДТ сама по себе несет низкий риск возникновения рубцевания и, следовательно, может рассматриваться именно как рациональный подход, когда косметический аспект представляет собой серьезную проблему.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Основные ограничения использования ФДТ включают в себя боль при облучении и материальное оснащение, необходимое для пациентов и медицинского персонала. Более того, более низкие показатели эффективности и высокая частота рецидивов толстых АК и узловых БКК по сравнению с тонкими поражениями являются еще одним недостатком, особенно когда данные по частоте рецидивирования сравнимы с таковыми после хирургического иссечения. Для улучшения действия ФДТ в этих ситуациях в течение последних лет исследования были сосредоточены на (I) дневном свете для ФДТ в качестве упрощенного, безболезненного метода лечения и (II) фракционной лазерно-ассистированной ФДТ, которая увеличивает проникновение АЛК и МАЛ в кожу, что усиливает эффект.

ФДТ, ОПОСРЕДОВАННАЯ ДНЕВНЫМ СВЕТОМ

ФДТ, опосредованная дневным светом, основана на непрерывной фотоактивации небольших количеств ПпIX во время воздействия дневного света, а не на фотообесцвечивании больших объемов накопленного ПпIX при освещении лампой. Концепция была разработана профессором Хансом Кристианом Вульфом (Hans Christian Wulf), Копенгаген, Дания, и в настоящее время доказательный подход включает в себя данные 5 важных исследований относительно АК, проведенных доктором Стином Р. Вигелем (Stine R. Wiegell) с 2006 по 2012 г. [90–95]. При ФДТ, опосредованной дневным светом, до подготовки очагов применяется солнцезащитный крем, затем следует применение крема МАЛ без окклюзионной повязки. Следом пациенты подвергаются воздействию дневного света в домашних условиях в течение 2 ч, что обеспечивает эффективную дозу света и делает ненужным возвращение пациентов в клинику для облучения (рис. 3.11) [91].

Дневной свет включает в себя ультрафиолетовое излучение, а также видимый свет и инфракрасный свет в диапазоне от 280 до 1 млн, который охватывает поглощаемые ПпIX голубые и красные видимые длины волн [91]. Исследования дневного света для ФДТ были проведены в Скандинавии, и установлено, что эффективная доза облучения ПпIX зави-



Рис. 3.11. ФДТ, опосредованная дневным светом для лечения АК с локализацией на груди, выполненная в больничном саду

сит от географической широты, погодных условий и времени года. В недавнем исследовании измерения эффективной дозы света для ПпIX показали, что ФДТ с помощью дневного света может выполняться до середины ноября в Турине и в течение всего года в Израиле [91].

Существующая совокупность фактических данных об эффективности ФДТ, опосредованной дневным светом для множественных АК на лице и коже головы, базируется на результатах 5 рандомизированных клинических исследований. В первом исследовании 30 пациентов лечились раздельно с помощью ФДТ, опосредованной дневным светом, по сравнению с обычной ФДТ с красным светодиодом, которую проводили в условиях стационара [95]. В исследовании было установлено, что ФДТ, опосредованная дневным светом, была так же эффективна, как и обычная ФДТ (79 и 71% редукции очагов АК при 3-месячном наблюдении) и значительно менее болезненной (средний максимальный показатель боли 2,0 против 6,7 по 10-балльной шкале) [5]. Во втором исследовании пациенты проходили лечение в домашних условиях с применением 8 и 16% МАЛ и последующим воздействием дневного света (77% излечений от АК через 3 мес для 16% МАЛ и 80% — для 8% МАЛ) [94]. Недавно было проведено 2 многоцентровых исследования, в том числе с большой группой пациентов ($n = 120$ пациентов с 2,768 тонких, умеренных и толстых АК на лице и волосистой части головы), подтверждающих, что ФДТ, опосредованная дневным светом, является перспективной концепцией, особенно для пациентов с крупными полями канцеризации, которые могут легко подвергаться воздействию солнечного света [92, 93].

ФДТ С ПОМОЩЬЮ ФРАКЦИОННОГО ЛАЗЕРА

Аблятивная фракционная шлифовка (АФШ), по сути, создает микроскопические вертикальные отверстия на обработанной ткани, окруженные тонким слоем коагулированной ткани [96]. При исследовании *in vivo* на модели свиной кожи эти вертикальные каналы способствовали биораспределению местно применяемого МАЛ в глубокие слои кожи и способствовали усилению ответа на ФДТ в глубоком дермальном отделе [97, 98]. На среднем уровне кожи, соответствующем глубине в 1 мм, интенсивность флуоресценции ПпIX, индуцированной МАЛ, была приблизительно в 50 раз выше в эпителии волосяного фолликула, а интенсивность флуоресценции кожи приблизительно в 15 раз выше по сравнению с образцами, не обработанными АФШ. В недавнем рандомизированном исследовании эффективность и безопасность ФДТ с АФШ сравнивалась с традиционной ФДТ при лечении АК на полях канцеризации (рис. 3.12) [99]. В исследовании было указано, что предварительная обработка АФШ будет значительно более эффективной при лечении толстых АК по сравнению с обычной ФДТ, с частотой редукции очагов в 87,5% против 58,8% при умеренных и толстых АК через 3 мес после лечения [101]. Предварительная обработка АФШ увеличила накопление ПпIX до облучения и способствовала усилению реакции ФДТ и повышению эффективности лечения, но также и усилила фототоксические реакции после облучения. Первоначальные клинические попытки применения метода были предприняты для изучения возможности применения ФДТ с фракционным лазером при узловой БКК100, и этот метод лечения в настоящее время находится на рассмотрении в Эксперт-

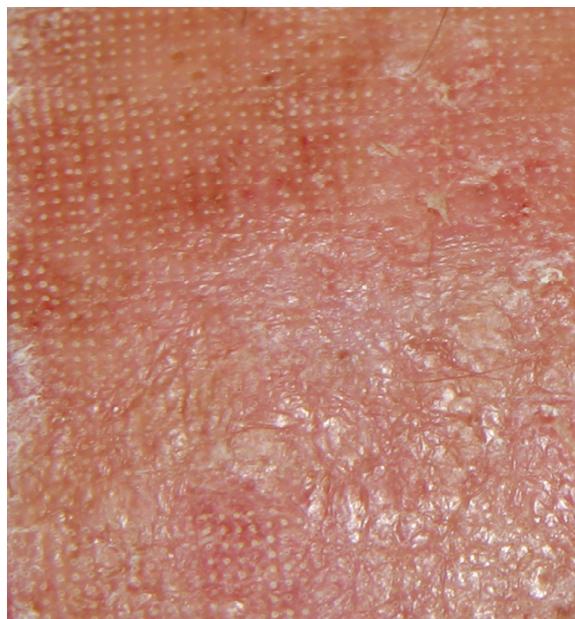


Рис. 3.12. Шаблон абляционного фракционного лазера перед применением МАЛ для усиления действия ФДТ в области «поля канцеризации» на волосистой части головы

ном совете организации для одобрения клинических испытаний для лечения тяжелых БКК лица.

ФДТ с помощью дневного света, а также метод, использующий фракционный лазер совместно с ФДТ, не одобрены FDA и до сих пор являются примером применения *off-label*, базирующийся, однако, на достоверных научных данных. Для использования этих методов в качестве рутинных процедур необходимы дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A., Braathen L.R. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications — actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012. Vol. 27, N 5. P. 536–544.
- Braathen L.R., Szeimies R.M., Basset-Seguin N. et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005 // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56, N 1. P. 125–143.
- Kennedy J.C., Pottier R.H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1992. Vol. 14, N 4. P. 275–292.
- Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1990. Vol. 6, N 1–2. P. 143–148.
- Kennedy J.C., Marcus S.L., Pottier R.H. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results // *J. Clin. Laser Med. Surg.* 1996. Vol. 14, N 5. P. 289–304.
- Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // *Photochem. Photobiol.* 1992. Vol. 55, N 1. P. 145–157.
- Redmond R.M. Photophysics and photochemistry in photodynamic therapy // *Advances in Photodynamic Therapy. Basic, Translational, and Clinical.* 1st ed. / eds M.R. Hamblin, P. Mroz. Boston, MA : Artech House, 2008. P. 41–58.
- Moan J., Juzeniene A. The role of oxygen in photodynamic therapy // *Advances in Photodynamic Therapy. Basic, Translational, and Clinical.* 1st ed. / eds M.R. Hamblin, P. Mroz. Boston, MA : Artech House, 2008. P. 135–149.
- Moan J., Sommer S. Oxygen dependence of the photosensitizing effect of hematoporphyrin derivative in NH1K 3025 cells // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45, N 4. P. 1608–1610.
- Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1776, N 1. P. 86–107.
- Nowis D., Golab J. Photodynamic therapy and oxidative stress // *Advances in Photodynamic Therapy Basic, Translational and Clinical.* 1st ed. / eds M.R. Hamblin, P. Mroz. Norwood, MA : Artech House, 2008. P. 151–178.
- Garg A.D., Nowis D., Golab J., Agostinis P. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity // *Apoptosis.* 2010. Vol. 15, N 9. P. 1050–1071.
- Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61, N 4. P. 250–281.
- Mroz P., Szokalska A., Wu M.X., Hamblin M.R. Photodynamic therapy of tumors can lead to development of systemic antigen-specific immune response // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 12. Article ID e15194.
- Korbelik M. PDT and Inflammation // *Advances in Photodynamic Therapy Basic, Translational, and Clinical.* 1st ed. / eds M.R. Hamblin, P. Mroz. Norwood, MA : Artech House, 2008. P. 255–266.
- Peng Q., Warloe T., Moan J. et al. Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma // *Photochem. Photobiol.* 1995. Vol. 62, N 5. P. 906–913.
- Juzeniene A., Juzenas P., Kaalhus O. et al. Temperature effect on accumulation of protoporphyrin IX after topical application of 5-aminolevulinic acid and its methylester and hexylester derivatives in normal mouse skin // *Photochem. Photobiol.* 2002. Vol. 76, N 4. P. 452–456.
- Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F. et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: characteristics, application and perspectives // *Photochem. Photobiol.* 2006. Vol. 82, N 4. P. 994–1015.
- van den Akker J.T., Iani V., Star W.M. et al. Topical application of 5-aminolevulinic acid hexyl ester and 5-aminolevulinic acid to normal nude mouse skin: differences in protoporphyrin IX fluorescence kinetics and the role of the stratum corneum // *Photochem. Photobiol.* 2000. Vol. 72, N 5. P. 681–689.
- Uehlinger P., Zellweger M., Wagnieres G. et al. 5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2000. Vol. 54, N 1. P. 72–80.
- Peng Q., Moan J., Warloe T. et al. Build-up of esterified aminolevulinic-acid-derivative-induced porphyrin fluorescence in normal mouse skin // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1996. Vol. 34, N 1. P. 95–96.
- Fritsch C., Homey B., Stahl W. et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester // *Photochem. Photobiol.* 1998. Vol. 68, N 2. P. 218–221.
- Wiegell S.R., Wulf H.C. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinic acid // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 54, N 4. P. 647–651.
- Szeimies R.M., Radny P., Sebastian M. et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 163, N 2. P. 386–394.
- Anderson R.R. Laser-tissue interactions // *Cutaneous Laser Surgery. The art and Science of Selective Photothermolysis.* 2nd ed. / ed. G. Almond. St Louis, Missouri : Mosby, 1999. P. 1–18.
- Juzeniene A., Juzenas P., Ma L.W. et al. Effectiveness of different light sources for 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* 2004. Vol. 19, N 3. P. 139–149.
- Morton C.A., Whitehurst C., Moore J.Y., MacKie R.M. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143, N 4. P. 767–772.
- Valentine R.M., Wood K., Brown C.T. et al. Monte Carlo simulations for optimal light delivery in photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer // *Phys. Med. Biol.* 2012. Vol. 57, N 20. P. 6327–6345.
- Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy // *Clin. Dermatol.* 2006. Vol. 24, N 1. P. 16–25.
- Alexiades-Armenakas M.R., Geronemus R.G. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses // *Arch. Dermatol.* 2003. Vol. 139, N 10. P. 1313–1320.
- Brancaleon L., Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* 2002. Vol. 17, N 3. P. 173–186.
- Haedersdal M., Togsverd-Bo K., Wiegell S.R., Wulf H.C. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 58, N 3. P. 387–394.
- Alexiades-Armenakas M. Intense pulsed light-mediated photodynamic therapy // *J. Drugs Dermatol.* 2005. Vol. 4, N 5. P. 657–658.
- Babilas P., Knobler R., Hummel S. et al. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective random-

- ized controlled trial // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 157, N 1. P. 111–117.
35. Moseley H., Ibbotson S., Woods J. et al. Clinical and research applications of photodynamic therapy in dermatology: experience of the Scottish PDT Centre // *Lasers Surg. Med.* 2006. Vol. 38, N 5. P. 403–416.
 36. Dirschka T., Radny P., Dominicus R. et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolevulinic acid cream and placebo // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166, N 1. P. 137–146.
 37. Togsverd-Bo K., Idorn L.W., Philipsen P.A. et al. Protoporphyrin IX formation and photobleaching in different layers of normal human skin: methyl- and hexylaminolevulinic acid and different light sources // *Exp. Dermatol.* 2012. Vol. 21, N 10. P. 745–750.
 38. Strasswimmer J., Grande D.J. Do pulsed lasers produce an effective photodynamic therapy response? // *Lasers Surg. Med.* 2006. Vol. 38, N 1. P. 22–25.
 39. Olsen E.A., Abernethy M.L., Kulp-Shorten C. et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991. Vol. 24, N 5. Pt 1. P. 738–743.
 40. Piacquadio D.J., Chen D.M., Farber H.F. et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials // *Arch. Dermatol.* 2004. Vol. 140, N 1. P. 41–46.
 41. Apalla Z., Sotiriou E., Panagiotidou D. et al. The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011. Vol. 27, N 4. P. 181–185.
 42. Morton C.A., Brown S.B., Collins S. et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 146, N 4. P. 552–567.
 43. Freeman M., Vinciullo C., Francis D. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study // *J. Dermatol. Treat.* 2003. Vol. 14, N 2. P. 99–106.
 44. Pariser D., Loss R., Jarratt M. et al. Topical methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 59, N 4. P. 569–576.
 45. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S. et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 47, N 2. P. 258–262.
 46. Tarstedt M., Rosdahl I., Berne B. et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinic acid (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp // *Acta Derm. Venereol.* 2005. Vol. 85, N 5. P. 424–428.
 47. Morton C., Horn M., Leman J. et al. Comparison of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial // *Arch. Dermatol.* 2006. Vol. 142, N 6. P. 729–735.
 48. Hadley J., Tristani-Firouzi P., Hull C. et al. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses // *Dermatol. Surg.* 2012. Vol. 38, N 5. P. 722–727.
 49. Serra-Guillen C., Nagore E., Hueso L. et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66, N 4. P. e131–e137.
 50. Morton C.A., Whitehurst C., Moseley H. et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease // *Br. J. Dermatol.* 1996. Vol. 135, N 5. P. 766–771.
 51. Calzavara-Pinton P.G., Yenturini M., Sala R. et al. Methyl aminolevulinic acid-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159, N 1. P. 137–144.
 52. Madan V., Lear J.T., Szeimies R.M. Non-melanoma skin cancer // *Lancet.* 2010. Vol. 375, N 9715. P. 673–685.
 53. Basset-Seguini N., Ibbotson S.H., Emtestam L. et al. Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial // *Eur. J. Dermatol.* 2008. Vol. 18, N 5. P. 547–553.
 54. Rhodes L.E., de Rie M.A., Leifsdottir R. et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma // *Arch. Dermatol.* 2007. Vol. 143, N 9. P. 1131–1136.
 55. Telfer N.R., Colver G.B., Morton C.A. Guidelines for the management of basal cell carcinoma // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159, N 1. P. 35–48.
 56. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin // *Cancer.* 1953. Vol. 6, N 5. P. 963–968.
 57. Young A.R. Cumulative effects of ultraviolet radiation on the skin: cancer and photoaging // *Semin. Dermatol.* 1990. Vol. 9, N 1. P. 25–31.
 58. Apalla Z., Sotiriou E., Chovarda E. et al. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 162, N 1. P. 171–175.
 59. Bagazgoitia L., Cuevas S.J., Juarranz A., Jaen P. Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, N 1. P. 144–151.
 60. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 167, N 1. P. 150–159.
 61. Zwald F.O., Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 65, N 2. P. 263–279.
 62. Wennberg A.M., Stenquist B., Stockfleth E. et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study // *Transplantation.* 2008. Vol. 86, N 3. P. 423–429.
 63. Wulf H.C., Pavel S., Stender I., Bakker-Wensveen C.A. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients // *Acta Derm. Venereol.* 2006. Vol. 86, N 1. P. 25–28.
 64. Willey A., Mehta S., Lee P.K. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy // *Dermatol. Surg.* 2010. Vol. 36, N 5. P. 652–658.
 65. de Graaf Y.G., Kennedy C., Wolterbeek R. et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126, N 3. P. 569–574.
 66. Kohl E., Karrer S. Photodynamic therapy for photorejuvenation and non-oncologic indications: overview and update // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 146, N 6. P. 473–485.
 67. Kohl E., Torezan L.A., Landthaler M., Szeimies R.M. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24, N 11. P. 1261–1269.

68. Dover J.S., Bhatia A.C., Stewart B., Arndt K.A. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging // *Arch. Dermatol.* 2005. Vol. 141, N 10. P. 1247–1252.
69. Gold M.H., Bradshaw V.L., Boring M.M. et al. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage // *Dermatol. Surg.* 2006. Vol. 32, N 6. P. 795–801.
70. Hillemanns P., Wang X., Staehle S. et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100, N 2. P. 271–275.
71. Sakamoto F.H., Torezan L., Anderson R.R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63, N 2. P. 195–211.
72. Sakamoto F.H., Lopes J.D., Anderson R.R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63, N 2. P. 183–193.
73. Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A., Braathen L.R. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications — field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 27, N 6. P. 672–679.
74. Stender I.M., Na R., Fogh H. et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial // *Lancet.* 2000. Vol. 355, N 9208. P. 963–966.
75. Edstrom D.W., Porwit A., Ros A.M. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response // *Acta Derm. Venereol.* 2001. Vol. 81, N 3. P. 184–188.
76. 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. Vol. 80, N 1. P. 62–66.
77. Peng Q., Soler A.M., Warloe T. et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2001. Vol. 62, N 3. P. 140–145.
78. FDA. Metvixia Label information. 20.11.2012. Ref Type: Pamphlet.
79. Christensen E., Warloe T., Kroon S. et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24, N 5. P. 505–512.
80. Morton C.A. Methyl aminolevulinate (Metvix) photodynamic therapy — practical pearls // *J. Dermatol. Treat.* 2003. Vol. 14, suppl. 3. P. 23–26.
81. Ibbotson S.H. Adverse effects of topical photodynamic therapy // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011. Vol. 27, N 3. P. 116–130.
82. Halldin C.B., Gillstedt M., Paoli J. et al. Predictors of pain associated with photodynamic therapy: a retrospective study of 658 treatments // *Acta Derm. Venereol.* 2011. Vol. 91, N 5. P. 545–551.
83. Wiegell S.R., Skiveren J., Philipsen P.A., Wulf H.C. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, N 4. P. 727–733.
84. Valentine R.M., Ibbotson S.H., Brown C.T. et al. A quantitative comparison of 5-aminolaevulinic acid and methyl aminolevulinate-induced fluorescence, photobleaching and pain during photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* 2011. Vol. 87, N 1. P. 242–249.
85. Halldin C.B., Paoli J., Sandberg C. et al. Nerve blocks enable adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 160, N 4. P. 795–800.
86. Wiegell S.R., Wulf H.C., Szeimies R.M. et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26, N 6. P. 673–679.
87. Kaae J., Philipsen P.A., Haedersdal M., Wulf H.C. Immediate whealing urticaria in red light exposed areas during photodynamic therapy // *Acta Derm. Venereol.* 2008. Vol. 88, N 5. P. 480–483.
88. Korshoj S., Solvsten H., Erlandsen M., Sommerlund M. Frequency of sensitization to methyl aminolaevulinate after photodynamic therapy // *Contact Dermatitis.* 2009. Vol. 60, N 6. P. 320–324.
89. Karrer S., Bosserhoff A.K., Weiderer P. et al. Influence of 5-aminolevulinic acid and red light on collagen metabolism of human dermal fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120, N 2. P. 325–331.
90. Wiegell S.R., Heydenreich J., Fabricius S., Wulf H.C. Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011. Vol. 27, N 6. P. 280–285.
91. Wiegell S.R., Wulf H.C., Szeimies R.M. et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26, N 6. P. 673–679.
92. Wiegell S.R., Fabricius S., Gniadecka M. et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166, N 6. P. 1327–1332.
93. Wiegell S.R., Fabricius S., Stender I.M. et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 164, N 5. P. 1083–1090.
94. Wiegell S.R., Haedersdal M., Eriksen P., Wulf H.C. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 160, N 6. P. 1308–1314.
95. Wiegell S.R., Haedersdal M., Philipsen P.A. et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, N 4. P. 740–746.
96. Manstein D., Herron G.S., Sink R.K. et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury // *Lasers Surg. Med.* 2004. Vol. 34, N 5. P. 426–438.
97. Haedersdal M., Katsnelson J., Sakamoto F.H. et al. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO₂ laser pretreatment // *Lasers Surg. Med.* 2011. Vol. 43, N 8. P. 804–813.
98. Haedersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A. et al. Fractional CO(2) laser-assisted drug delivery // *Lasers Surg. Med.* 2010. Vol. 42, N 2. P. 113–122.
99. Togsverd-Bo K., Haak C.S., Taysen-Petersen D. et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO(2) laser: a randomized clinical trial // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166, N 6. P. 1262–1269.
100. Haedersdal M., Togsverd-Bo K., Paasch U. Case reports on the potential of fractional laser-assisted photodynamic therapy for basal cell carcinomas // *Lasers Med. Sci.* 2012. Vol. 27, N 5. P. 1091–1093.