

Фотодинамическая диагностика папилломатоза гортани С ПРИМЕНЕНИЕМ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Г. ГУСЕЙНОВ¹, Х.Ш. ДАВУДОВ¹, Т.И. ГАРАЩЕНКО^{1,2}, И.И. НАЖМУДИНОВ^{1,2}, В.В. ВАВИН¹, Б.Х. ДАВУДОВА¹, К.М. МАГОМЕДОВА¹, М.Ю. ХОРАНОВА¹, Б.З. АБДУЛЛАЕВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации: 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Гусейнов Исмаил Гасанович – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(916) 745-27-58; e-mail: ismail1982@mail.ru

Давудов Хасан Шаманович – д.м.н., профессор, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: prof.davudov-otolar@mail.ru

Гарашченко Татьяна Ильинична – д.м.н., профессор, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации; тел.: +7(916) 904-01-00

Нажмудинов Ибрагим Исмаилович – д.м.н., руководитель научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: +7(916) 051-86-96; e-mail: ibragimlor@mail.ru

Вавин Вячеслав Валерьевич – к.м.н., врач-оториноларинголог Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(903) 985-50-71

Давудова Башарат Хасановна – к.м.н., старший научный сотрудник Федерального

государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(915) 367-02-78; e-mail: basharat@mail.ru

Магомедова Камила Магомедовна – к.м.н., врач-оториноларинголог Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(926) 244- 29- 91; e-mail: kamila-m@mail.ru

Хоранова Марина Юрьевна – младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(925) 303-32-35; e-mail: marina17.03@mail.ru

Абдуллаев Башир Зиявудинович – младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7(926) 913-22-13; e-mail: boxich1985@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Фотодинамическая диагностика – это многообещающий метод в лечении папилломатоза гортани, включающий в себя оценку повышения визуальной и спектрометрической контрастности папилломатозных масс на фоне введения фотосенсибилизатора. Нами разработана методика лечения папилломатоза гортани в два этапа: интраоперационная диагностика с использованием отечественного препарата гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты и последующего хирургического лечения с применением углекислотного лазера. С применением нового метода нами пролечен 21 больной, у 13 (61,9%) межрецидивный период составил более 12 месяцев.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, фотодинамическая диагностика, 5-аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Гусейнов И.Г., Давудов Х.Ш., Гарашченко Т.И., Нажмудинов И.И., Вавин В.В., Давудова Б.Х., Магомедова К.М., Хоранова М.Ю., Абдуллаев Б.З. Фотодинамическая диагностика папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты. *Медицинский совет*. 2019; 11: 195-199. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-195-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

5-Aminolevulinic acid photodynamic diagnosis OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

Ismail G. GUSEINOV¹, Khasan SH. DAVUDOV¹, Tatyana I. GARASHCHENKO^{1,2}, Ibragim I. NAZHMUDINOV^{1,2}, Vyacheslav V. VAVIN¹, Basharat KH. DAVUDOVA¹, Kamila M. MAGOMEDOVA¹, Marina YU. KHORANOVA¹, B.Z. ABDULLAEV¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Moscow: 123182, Russia, Moscow, Volokolamskoe Shosse, 30, Bldg. 2

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova, 1

Author credentials:

Guseinov Ismail Gasanovich – a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency; tel.: +7(916) 745-27-58; e-mail: ismail1982@mail.ru

Davudov Khasan Shakhmanovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; tel.: prof.davudov-otolar@mail.ru

Garashchenko Tatyana Ilynichna – Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(916) 904-01-00

Nazhmudinov Ibragim Ismailovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical Department of Upper Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(916) 051-86-96; e-mail: ibragimlor@mail.ru

Vavin Vyacheslav Valerievich – Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; tel.: +7(903) 985-50-71

Davudova Basharat Khasanovna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the

Federal Medical Biological Agency of Russia; tel.: +7(915) 367-02-78; e-mail: basharat@mail.ru

Magomedova Kamila Magomedovna – Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; tel.: +7(926) 244- 29- 91; e-mail: kamila-m@mail.ru

Khoranova Marina Yurievna – Junior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center for Otorhinolaryngology» of the Federal Medical Biological Agency of Russia; tel.: +7(925) 303-32-35; e-mail: marina17.03@mail.ru

Abdullaev Bashir Ziyavutdinovich – Junior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology» of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: +7 (926) 913-22-13; e-mail: boxich1985@mail.ru

ABSTRACT

Photodynamic diagnosis is a promising method in the treatment of laryngeal papillomatosis, which includes an assessment of the increased visual and spectrometric contrast of papillomatosis masses against the background of the introduction of the photosensitizer. We have developed a method of treatment of laryngeal papillomatosis in two stages: intraoperative diagnosis using the domestic preparation of 5-aminolevulinic acid hydrochloride and subsequent surgical treatment using a carbon dioxide laser. Using the new method, we treated 21 patients, of which 13 (61.9%) had the inter-recurrent period longer than 12 months.

Keywords: laryngeal papillomatosis, photodynamic diagnosis, 5-aminolevulinic acid

For citing: Guseinov I.G., Davudov Kh.Sh., Garashchenko T.I., Nazhmudinov I.I., Vavin V.V., Davudova B.Kh., Magomedova K.M., Khoranova M.Yu., Abdullaev B .3. 5-aminolevulinic acid photodynamic diagnosis of laryngeal papillomatosis. *Meditinsky Sovet.* 2019; 11: 195-199. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-195-199>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рецидивирующий папилломатоз гортани по-прежнему представляет из себя актуальную проблему в практике врача-оториноларинголога, особенно детского, так как ювенильный папилломатоз протекает злокачественней папилломатоза взрослых. Наиболее частой причиной ювенильного папилломатоза является инфицирование ребенка во время родов, при прохождении через зараженные родовые пути. Наиболее часто манифестация происходит в период от года до 4 лет, в юношеском возрасте, а также в период с 25 до 32 лет, что можно связать с периодами физиологических иммунодефицитов.

Фотодинамическая диагностика – это новый и один из наиболее многообещающих методов в лечении заболеваний области поражений головы и шеи [1]. Впервые наблюдение аутофлуоресценции злокачественной опухоли, обусловленной наличием эндогенных порфиринов, было описано в 1924 г. французским врачом А. Policard из Лиона, который наблюдал в некротизированной части удаленной саркомы крысы красную флуоресценцию порфиринов при облучении ультрафиолетовой лампой Вуда [2]. Хотя флуоресценция была правильно

отнесена к присутствию порфирина в опухоли, первоначально думали, что она возникает из-за вторичной инфекции, так как подобная флуоресценция наблюдалась и в культурах бактерий.

В последующем публикации отсутствовали до 1942 г., когда Auler и Banzer из Берлина описали красную флуоресценцию экзогенно введенных порфиринов в злокачественных опухолях [3].

Эта находка побудила Figge и Weiland к дальнейшему исследованию туморотропных свойств порфиринов и применению их для диагностики и лечения опухолей [4]. В 1948 г. они ввели ряд порфиринов, включая гематопорфирин, копропорфирин, протопорфирин и цинк-гематопорфирин 240 мышам с экспериментально индуцированными и трансплантированными опухолями. Присутствие каждого из порфиринов было обнаружено в опухоли каждого типа. Флуоресценция появлялась в течение 24–48 ч после введения и существовала 10–14 дней. Флуоресценция не наблюдалась в других нормальных тканях, кроме лимфатических узлов, сальника, фетальной и плацентарной ткани и в заживающих ранах.

Последующие исследования с гематопорфирином показали, что для получения яркой флуоресценции опухоли необходимо вводить большие дозы препарата (до 1000 мг) [5], что приводило к неприемлемой кожной фототоксичности. Данное обстоятельство явилось причиной того, что количество публикаций по флуоресцентной диагностике возросло лишь в конце 60-х – начале 70-х годов прошлого столетия, когда Lipson был синтезирован дериват гематопорфирина (ДГП). Это исследование было первым, показавшим, что накопление в опухоли и флуоресценция фотосенсибилизатора имеют потенциальное клиническое значение в диагностике опухолей человека.

В 1967 г. Gray и коллеги изучали поражение шейки матки и влагалища с применением флуоресценции ДГП [6]. Флуоресценция была обнаружена во всех, кроме одной, из 34 злокачественных опухолей, однако более половины (13 из 23) доброкачественных поражений также флуоресцировали.

В 1971 г. отоларингологи Leonard из Филадельфии и Beck из Айовы опубликовали исследование по флуоресцентной диагностике с использованием ДГП у 40 пациентов с подозрением на опухоль головы и шеи [7]. Типичная красная флуоресценция ДГП наблюдалась у 29 пациентов с подтвержденными при биопсии злокачественными опухолями и, кроме того, у 5 пациенток флуоресценция ДГП определила скрытые очаги рака и указала место биопсии, однако в 2 других наблюдениях при гистологическом исследовании биоптата из мест флуоресценции каких-либо изменений тканей не обнаружено. Эта находка объяснялась присутствием лимфоидной ткани в биоптате. Было сделано заключение, что роль флуоресцентной диагностики значительно снижается при наличии злокачественной опухоли, покрытой интактной слизистой оболочкой. Авторы предположили, что аффинитет ДГП к лимфоидной ткани может приводить к значительной путанице в диагностике злокачественных поражений головы и шеи.

С разработкой лазерной аппаратуры началась новая эра в развитии метода ФД. В 1979 г. был разработан криптонно-ионный лазер с длиной волны 405 нм для возбуждения порфиринов и наличием возможности использования при эндоскопическом исследовании [8]. В 1982 г. Nayata впервые опубликовал результаты использования подобной системы для обследования 36 пациентов с центральным раком легкого и 4 больных с очагами метаплазии бронхиального эпителия [9]. После инъекции ДГП при эндоскопическом обследовании была зарегистрирована флуоресценция 3 ранних и 33 распространенных опухолей. В результате флуоресцентной диагностики были выявлены 3 очага тяжелой дисплазии.

В настоящее время флуоресцентная диагностика в клинике развивается по следующим основным направлениям:

I. Клиническое применение метода с целью уточнения границ опухолевого поражения (в том числе и на интраоперационном этапе) и поиска скрытых очагов раннего первичного и поверхностного рецидивного

рака различных локализаций. Использование метода основано на различиях в интенсивности и спектральном составе аутофлуоресценции здоровой и опухолевой ткани и избирательности накопления фотосенсибилизатора в ткани злокачественной опухоли и возможности его обнаружения по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области.

II. Использование флуоресцентных методов с целью контроля за динамикой накопления фотосенсибилизатора в опухоли, фотобличингом фотосенсибилизатора и изменением уровня синглетного кислорода во время проведения сеанса ФДТ, количественного определения уровня содержания фотосенсибилизатора в опухоли в различные сроки для изучения целесообразности выполнения повторных сеансов ФДТ, изучения содержания фотосенсибилизатора в неизменной коже с целью уточнения сроков соблюдения светового режима и др.

Флуоресцентная диагностика с использованием препаратов, селективно индуцирующих в анаплазированных и раковых клетках синтез эндогенных флуорохромов, получило развитие с 1990 г., когда Kennedy [10] впервые успешно применил местное нанесение 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для ФДТ заболевания кожи. Избыточное введение в организм 5-АЛК, являющейся промежуточным продуктом синтеза гема, приводит (по принципу обратной связи) к индукции синтеза протопорфирина IX, эндогенного фотосенсибилизатора, интенсивно флуоресцирующего в красной области спектра. В результате его преимущественного накопления в опухолевых клетках возникает флуоресцентный контраст между опухолью, обладающей красной флуоресценцией, и окружающей здоровой тканью. Этот феномен составляет основу 5-АЛК – индуцированной ФД, которая в настоящее время остается наиболее перспективным направлением ФД [11, 12]. Кроме высокой флуоресцентной контрастности, к преимуществам данного метода ФД можно отнести возможность как системного введения 5-АЛК приемом внутрь, так и местного – путем инстилляций раствора в просвет полого органа, ингаляции, мажевой аппликации. За прошедшие 15 лет с момента первого применения препарата на основе 5-АЛК в литературе появилось множество публикаций по клиническому использованию ФД с 5-АЛК. Наибольшее число из них посвящено флуоресцентной диагностике рака мочевого пузыря. Так, при использовании флуоресцентной цистоскопии Kriegmair и соавт. [13] наблюдали строго ограниченную красную флуоресценцию, индуцированную 5-АЛК в зоне опухоли после внутривезикулярной инстилляцией 3%-ного раствора АЛК. Также описано применение флуоресцентной диагностики на основе 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX для фотодетекции ранних стадий рака легкого, злокачественной глиомы [14].

В настоящее время основной и самой широко используемой в мире аппаратурой для визуального изучения двухмерного изображения аутофлуоресцен-

ции и 5-АЛК-индуцированной флуоресценции ПП1Х – является немецкая система D-Light/AF System («Karl Storz GmbH», Германия). В качестве источника возбуждения в этой системе используется ксеноновая лампа с набором фильтров.

Другим вариантом изучения аутофлуоресценции, 5-АЛК-индуцированной флуоресценции протопорфирина IX и флуоресценции экзогенно вводимых фотосенсибилизаторов является методика локальной флуоресцентной спектроскопии. Аппаратурным обеспечением данной методики являются спектроанализаторы, позволяющие регистрировать спектр флуоресценции с поверхности ткани диаметром около 1–2 мм. Для возбуждения флуоресценции в данных установках используются лазерные источники с различной длиной волн: 442 нм, 532 нм («Спектр-Кластер», ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва), 630 нм («Lesas», «Биоспек», Москва).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании принимали участие пациенты с гистологически доказанным папилломатозом гортани в период между февралем 2018 г. и маем 2019 г. Пролечен 21 пациент, которым выполнено 32 оперативных вмешательства. У 14 (66,7%) пациентов первая манифестация папилломатоза выявлена в детстве, в период от года до 5 лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились стандартные общеклинические исследования – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на вирусы гепатитов В и С, RW, ВИЧ. Также была проведена электрокардиография и рентгенография органов грудной полости. Каждый пациент был подвергнут непрямой эндоскопии гортани под местной анестезией с использованием жестких и гибких эндоскопов фирмы Carl Storz.

Полученные данные анализировались терапевтом и анестезиологом на предмет оценки анестезиологического риска и допуска к оперативному вмешательству.

При выборе метода обезболивания мы исходили из следующих соображений: цели прямой микроларингоскопии, длительности планируемого обследования, размеров образования, его локализации и особенностей хирургического вмешательства.

При небольших папилломах, расположенных в области передней комиссуры или передней трети голосовых и вестибулярных складок, в области надгортанника, мы применяли трансвенозную анестезию с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ+ТВА), используя интубационные трубки малого диаметра (№ 6,5–7,5). При наличии папиллом в области задней комиссуры, а также при большом количестве папиллом с целью лучшей визуализации операционного поля применялась высокочастотная вентиляция легких с аппаратом TWINSTREAM.

С целью подготовки к операции за 4 часа до сеанса мы разводили гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты в 200 мл дистиллированной воды и полученный раствор давали выпить пациенту (из расчета 2–3 мг/кг массы тела).

После введения пациента в наркоз устанавливался подвесной ларингоскоп. Под опорной микроларингоскопией с использованием микроскопа CARL ZEISS S8 проводилось хирургическое лечение, которое можно разделить на два этапа.

Как первый этап хирургического лечения проводится интраоперационный сеанс флуоресцентной диагностики с применением гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (препарат «Аласенс», ФГУ «Ниопик», Москва, Россия).

Под ТВА + ИВЛ проводится установка волоконно-оптического измерительного зонда. Используя установку лазерную электронно-спектральную ЛЭСА-01-БИОСПЕК, мы проводили измерение спектров флуоресценции биологических тканей, по этим данным уточняли границы распространения опухоли, после чего возможно проведение следующего этапа лечения.

Под ТВА + ИВЛ, CO₂ лазером LUMENIS UltraPulse SurgiTouch в режиме резки и абляции производили удаление папилломатозных масс в границах здоровой слизистой оболочки в зависимости от площади ее поражения. Обязательно производилось полное удаление базального слоя слизистой оболочки голосовой складки.

Затем расфокусированным лучом лазера с расстояния 2–4 мм от края обрабатывается оставшаяся слизистая оболочка голосовой складки и ложе удаленной опухоли.

Путем изменения мощности излучения от 3,5 до 8 Вт и фокусировки осуществляется деструкция биотканей под контролем ее площади и глубины. При воздействии луча на слизистую оболочку образуется белесоватое пятно. Серией повторных импульсов, смещая зону коагуляции, мы наслаивали пятна коагуляции одно на другое до тех пор, пока вся обрабатываемая поверхность не подвергнется коагуляции.

После процедуры пациента на 24 часа помещали в затемненную комнату.

Фотофиксация результатов проводилась через 48 часов, 1 неделю и будет проводиться 3 и 6 месяцев спустя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Результаты работы представлены в *таблице*.

Нами был пролечен 21 больной. У 100% больных длительность межрецидивного периода составила более

- **Таблица.** Продолжительность безрецидивного периода
- **Table.** Duration of relapse-free time period

| Безрецидивный период | Количество пациентов, прооперированных за время наблюдения | |
|----------------------|--|--------|
| | абс. | % |
| менее 3 месяцев | 0 | 0 |
| 5 месяцев | 3 | 14,20% |
| более полугод | 2 | 8,50% |
| 12 месяцев | 3 | 14,20% |
| Более года | 13 | 61,9% |

3 месяцев. При дальнейшем наблюдении у 3 человек (14,2%) отмечался рост папиллом на 5-й месяц наблюдения, у 2 человек (8,5%) – на 6-й месяц наблюдения и у 3 человек (14,2%) – через год после операции. Всем пациентам выполнено повторное удаление папиллом с фотодинамической диагностикой. Таким образом, из 21 пролеченного пациента у 8 (38,1%) отмечался повторный рост папиллом в течение года, и у 13 (61,9%) – безрецидивный период длился более года.

Из 8 пациентов с рецидивом заболевания в период до года, у 3 (37,5%) папилломатоз был выявлен в детском и юношеском возрасте.

Рост папилломатозных масс в детском и юношеском возрасте позволяет предположить, что проведение профилактической вакцинации от вируса папилломы человека может оказаться перспективным вариантом профилактики папилломатоза гортани.



Поступила/Received 01.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Автореф. дисс. докт. мед. Наук. ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт». Москва, 2006. [Filonenko E.V. Fluorescent diagnosis and photodynamic therapy in oncology. Extended abstract of Cand. Sci. (Eng.) Dissertation. Federal State Institute «Moscow Research Cancer Institute». Moscow, 2006] (In Russ).
2. Policard A. Etude sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. *C R Soc Biol* 1924;91:1423-4.
3. Auler H, Banzer G. Untersuchungen ueber die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren. *Z Krebsforsch.* 1942;53:65-8.
4. Figge HJ, Weiland GS, Manganiello LJ. Cancer detection and therapy, affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948;68:640-1.
5. Peck, G.C., H.P. Mack and W.A. Holbrook. Use of hematoporphyrin fluorescence in biliary and cancer surgery. *Ann. Surg.* 1955;21:181-188.
6. Gray M.J., R.L. Lipson, J.V.S. Maeck, L. Parker and D. Romeyn. (1967) Use of hematoporphyrin derivative in detection and management of cervical cancer: *Am. Jv Obstet-Gynecor,* 1999;766-77.
7. Leonard J.R. and W.L. Beck. Hematoporphyrin iluorescence: an aid to diagnosis of malignant neoplasms. *Laryngoscope* 81:365-372.
8. Profio A.E. and D.R. Doiron. Laser fluorecence bronchoscope for localization of occult lung tumours. *Med. Phys.* 6:523-525.
9. Hayata Y., H. Kato, C. Konaka, J. Ono, Y. Matsushima, K. Yoneyama and K. Nishimiya. Fiberoptic bronchoscopic laser photoradiation for tumor localization in lung cancer. *Chest* 1982;82:10-14.
10. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. *J. Photophem. Photobiol.* 1990;6: 143-148.
11. Гарашченко Т.И. Современные достижения в лечении ювенильного папилломатоза гортани у детей и дальнейшие пути его совершенствования. Материалы VIII съезда педиатров России, М., 1998, С. 222-223 [Garashchenko T.I. Modern advances and further ways to improve the treatment of juvenile laryngeal papillomatosis in children. Proceedings of the 8th Congress of Paediatricians of Russia, M., 1998, p. 222-223] (In Russ).
12. Соколов В.В. Комбинированная эндоларингальная видеоэндоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи. *Вестник оториноларингологии.* М-во здравоохранения РФ, Всероссийское общество оториноларингологов, ТОО «Яртек Медикал». 2007;6:4-9. [Sokolov V.V. Combined endolaryngeal video endoscopic surgery and photodynamic therapy of patients with recurrent laryngeal and tracheal papillomatosis. *Vestnik Otorinolaringologii.* Ministry of Health of the Russian Federation, All-Russian Society of Otorhinolaryngologists, Yartek Medical LLP. 2007;6:4-9.] (In Russ).
13. Tochner AZ, Pass Hi; Smith PD, DeLaney TF, Sprague M. DeLuca AM. et al. Intrathoracic photodynamic therapy: a canine normal tissue tolerance study and early clinical experience. *Lasers Surg Med.* 1994;14:118-23
14. Lightdale C.I, Heier SK, Marcon NE, McCoughan JS Jr., Gerdes H. Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial, *Gastrointest Endosc* 1995;42:507-12.