

¹ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

² Воронежский
областной
клинический
онкологический
диспансер

Комплексное лечение интраэпителиальной неоплазии шейки матки с ВПЧ-инфекцией высокого риска

Н.В. Коротких^{1, 2}, И.П. Мошуров^{1, 2}, А.В. Аржаных^{1, 2}, О.В. Андреева¹,
И.Н. Куликова², Е.И. Федотова¹

Адрес для переписки: Наталия Викторовна Коротких, kornat78@mail.ru

Для цитирования: Коротких Н.В., Мошуров И.П., Аржаных А.В. и др. Комплексное лечение интраэпителиальной неоплазии шейки матки с ВПЧ-инфекцией высокого риска. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (4): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-4-34-38

Своевременное лечение интраэпителиальной неоплазии шейки матки позволяет избежать прогрессирования в инвазивный рак шейки матки. Инфекция шейки матки, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является основным фактором неудачи в лечении данной патологии. С учетом того, что ВПЧ-положительный рак шейки матки широко распространен среди женщин репродуктивного возраста и вероятность реинфекции даже после лечения высока, необходима разработка эффективных стратегий, минимизирующих риск остаточного заболевания и малигнизации. Собственный опыт использования комбинации фотодинамической терапии с препаратом Суперлимф при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки является многообещающим и подтверждает необходимость лекарственной профилактики рецидивов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, интраэпителиальная неоплазия шейки матки, вирус папилломы человека, Суперлимф

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной проблемой современного здравоохранения, несмотря на достижения в диагностике и лечении [1]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (СИН) является предраковым состоянием. У пациенток с СИН риск развития РШМ в 20 раз выше, чем у здоровых женщин. Своевременное лечение СИН позволяет избежать прогрессирования в инвазивный РШМ. Инфекция шейки матки, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), отмечается более чем в 99,7% случаев РШМ и является основным фактором риска развития СИН [2]. С учетом того, что ВПЧ-положительный РШМ широко распространен среди женщин репродуктивного возраста и вероятность реинфекции даже после лечения высока, необходима разработка эффективных стратегий, минимизирующих риск остаточного заболевания и малигнизации. Традиционные методы лечения СИН и ВПЧ-инфекции, такие как диатермокоагуляция, криотерапия, лазерное или электрохирургическое иссечение, являются инвазивными. Инвазивные методы лечения могут приводить к развитию осложнений, таких как кровотечение, эндометриоз, стеноз шейки матки.

Важно иметь в арсенале альтернативные эффективные методы лечения СИН и ВПЧ шейки матки без ущерба для фертильности пациенток.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – многообещающий и высокоселективный терапевтический метод, который применяется при различных предраковых состояниях, таких как остроконечные кондиломы, СИН, болезнь Боуэна. ФДТ включает в себя два этапа: введение фотосенсибилизатора и воздействие локально направленного света [3]. Ключевыми факторами, определяющими успех ФДТ, служат использование видимого света и адекватный выбор фотосенсибилизатора. Терапевтический эффект достигается за счет образования свободных радикалов, в частности одиночного кислорода [4]. Это в свою очередь приводит к локальному фотоокислению, повреждению и разрушению конкретных клеток [5]. Высокая селективность тканей, низкий риск нежелательных явлений и тяжелых осложнений по сравнению с традиционными методами способны сделать ФДТ эффективным альтернативным методом лечения СИН и ВПЧ-инфекции, особенно у молодых женщин [6]. Тем не менее хирургическое лечение неоплазии не всегда приводит к элиминации вируса, что полностью



не исключает вероятность рецидива [7, 8]. Персистирующая инфекция может спровоцировать рецидив заболевания, поэтому необходим строгий клинический мониторинг женщин после хирургического вмешательства, включая цитологическое исследование, кольпоскопию и ВПЧ-тестирование [9]. Поддержка иммунной системы с помощью местных иммуномодуляторов способствует более быстрой эрадикации ВПЧ и регенерации тканей, что снижает вероятность рецидива CIN шейки матки [10].

Современной медицине доступен оригинальный препарат регенеративной фармакологии Суперлимф. Препарат представляет собой естественный комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов – универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО), трансформирующего фактора роста. Препарат обладает противовирусным, противомикробным и противогрибковым действием. Суперлимф стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Препарат характеризуется антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте 19–45 лет в период с октября 2022 г. по февраль 2024 г. Критериями включения были гистологически подтвержденные цервикальные интраэпителиальные поражения шейки матки высокой степени злокачественности (рис. 1), ВПЧ высокого риска (рис. 2). Пациентки были разделены на две группы: 30 женщин основной группы получали комплексное лечение, включавшее на первом этапе ФДТ, затем иммуномодулятор Суперлимф, 30 пациенток контрольной – только ФДТ. ФДТ проводилась на медицинском диодном лазере «Лахта-Милон» с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения Радахлорин (сумма натриевых солей хлорина еб, хлорина рб, пурпурина). Фотосенсибилизатор Радахлорин вводили в дозе 1 мг/кг массы тела с экспозицией 30 минут. Сеанс проводили через три часа после введения фотосенсибилизатора. Плотность мощности лазерного излучения – 0,2 Вт/см², плотность энергии – 150–300 Дж/см². Для профилактики рецидива пациентки основной группы получали иммуномодулятор Суперлимф с целью локальной цитокинотерапии (противовирусное, противомикробное, противогрибковое и регенерирующее действие). Суперлимф назначали по одному суппозиторию (25 ЕД) во влагалище в течение 20 дней после сеанса ФДТ. Курсы повторялись в последующие два менструальных цикла, по одному суппозиторию (25 ЕД) вагинально в течение десяти дней.

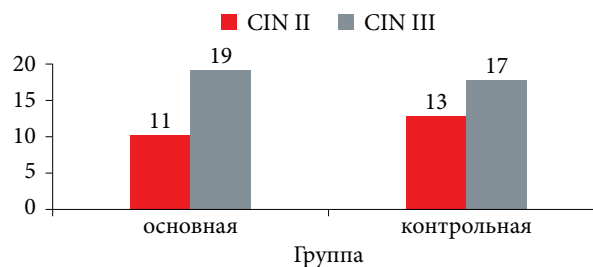


Рис. 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование

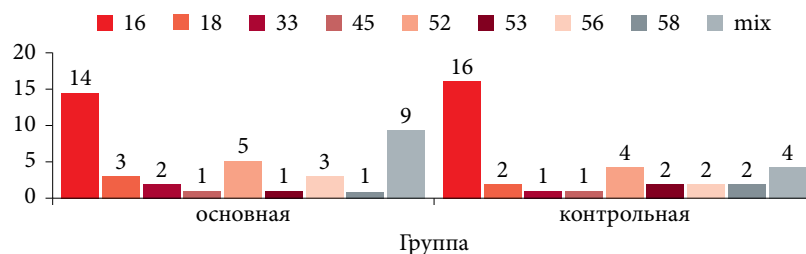


Рис. 2. Выявленные штаммы ВПЧ высокого риска

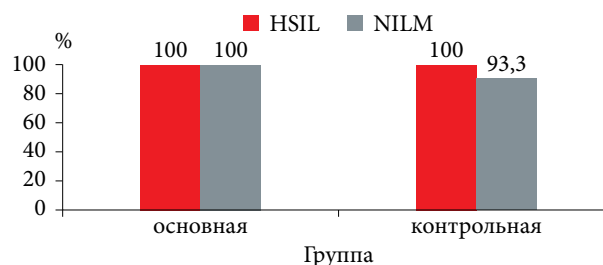


Рис. 3. Цитологическая динамика цервикальной неоплазии через шесть месяцев

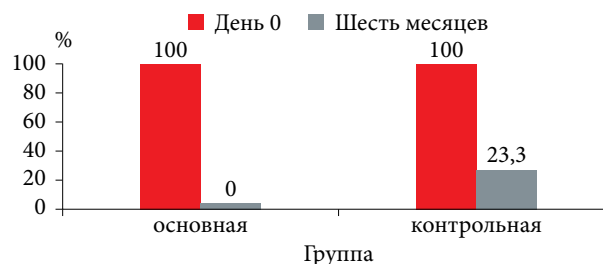


Рис. 4. Исход ВПЧ-инфекции через шесть месяцев

Результаты

Наблюдение включало первый со-test (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование) через шесть месяцев после лечения, затем каждые шесть месяцев в течение двух лет.

В ходе наблюдения за пациентками установлено, что в основной группе через шесть месяцев цитологическая картина пришла в норму, произошла полная элиминация ВПЧ онкогенного риска. У 2 (6,7%) пациенток контрольной группы не было достигнуто нормализации цитологической картины, а в 7 (23,3%) случаях не произошло полной эрадикации ВПЧ, определялось клинически малозначимое количество ВПЧ – менее 10⁵ копий/мл (рис. 3 и 4).

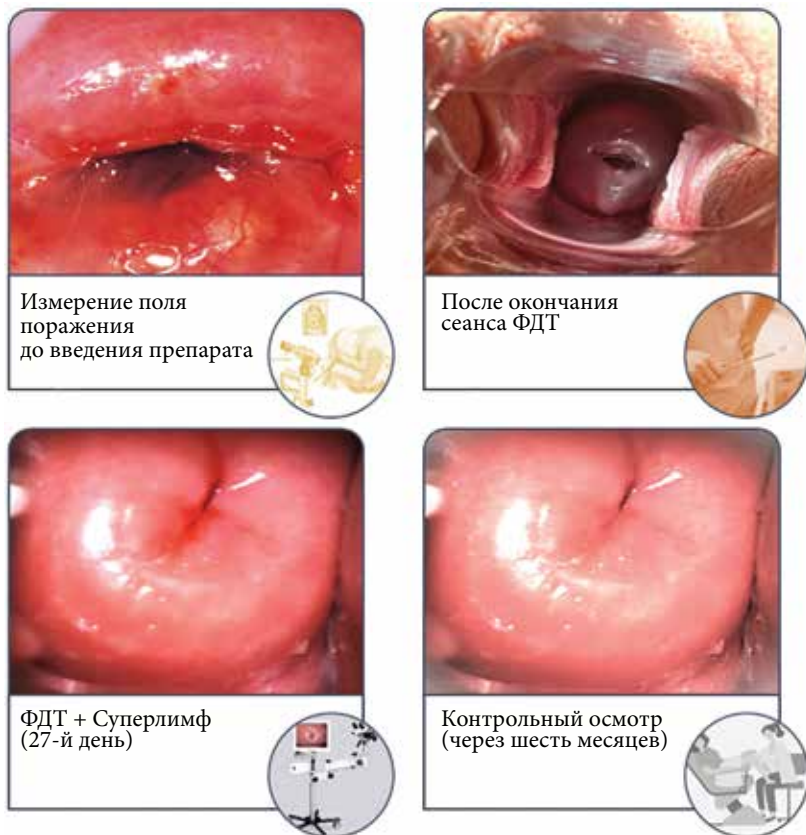


Рис. 5. Клинический случай 1: этапы лечения

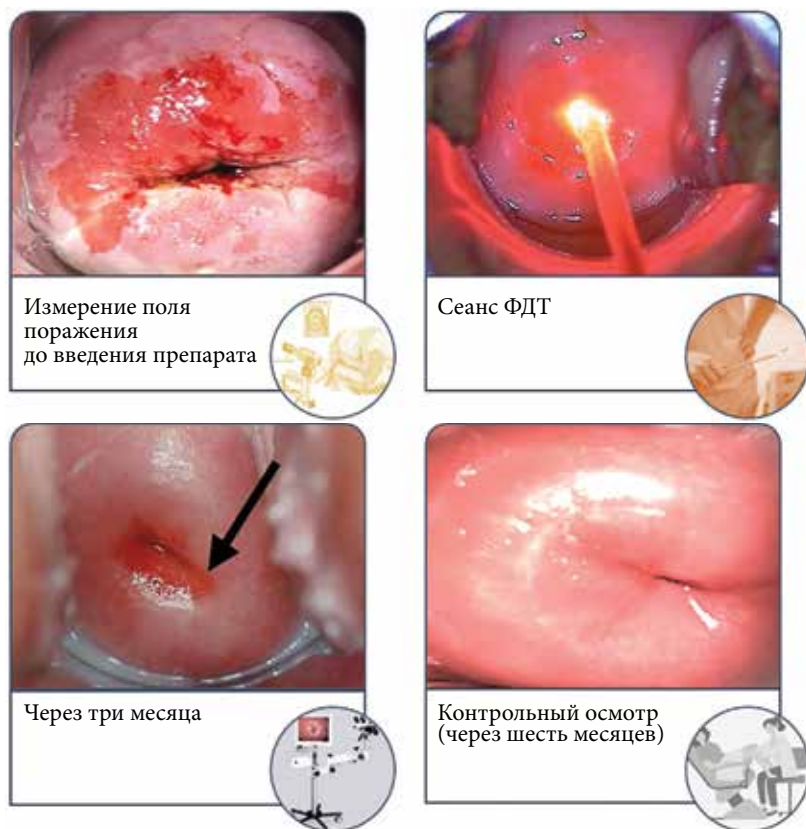


Рис. 6. Клинический случай 2: этапы лечения

Клинический случай 1

Пациентка Ш., 1989 г.р., диагноз: дисплазия шейки матки HSIL (CIN III). Выполнены биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала. Гистологическое заключение (№ XXX от 24.12.2022): плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL – CIN III). ПЦР-диагностика ВПЧ: 18-й генотип, количественный – 5,6 копий/ 10^7 эпителиальных клеток, 56-й генотип, количественный – 7,1 копий/ 10^5 эпителиальных клеток, 33-й генотип, количественный – 4,2 копий/ 10^5 эпителиальных клеток.

Поле поражения измеряли до введения препарата и по истечении двух часов 50 минут с помощью флуоресцентной диагностики.

Через три часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора Радахлорин в дозе 13,9 мг (1 мг/кг веса) осуществляли сеанс ФДТ. Лазерное облучение выполнялось с помощью медицинского лазера «Лахта-Милон» (длина волны излучения лазера – 662 нм).

При ФДТ цервикального канала использовали цилиндрический диффузор длиной 3 см, установленная мощность – 800 мВт, доза – 300 Дж/см², экспозиция – 11,7 минуты. При ФДТ шейки матки воздействие оказывали на пять полей, каждое имело радиус излучения 1,0 см с установленной мощностью 316 Вт в дозе 150 Дж/см², экспозиция – 6,25 минуты (общее время – 31,25 минуты).

В ходе выполнения процедуры у пациентки Ш. отмечались небольшое жжение после 15 минут воздействия, сдавление и чувство распирания на 22-й минуте. По окончании процедуры имела место характерная световая реакция в виде появления белесоватого налета.

На шестой день после ФДТ отмечался некротический участок на поверхности шейки матки. Начиная с шестого дня после ФДТ назначали иммуномодулирующий препарат Суперлимф 25 ЕД один раз в сутки в течение 20 дней в виде свечей во влагалище.

При оценке результата на 27-й день после сеанса ФДТ отмечался незначительный участок гиперемии (рис. 5). Было принято решение о назначении препарата Суперлимф по одному суппозиторию (25 ЕД) вагинально в течение десяти дней в последующие два менструальных цикла.

Контрольный осмотр через шесть месяцев после лечения: цитологическое исследование – NILM, данных о патологии нет, ВПЧ-тест отрицательный.

В настоящее время пациентка находится на диспансерном наблюдении.

Клинический случай 2

Пациентка М., 1985 г.р., диагноз: дисплазия шейки матки HSIL (CIN III). Выполнены биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала. Гистологическое заключение (№ XXX от 10.03.2024): плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL – CIN III).



ПЦР-диагностика ВПЧ: 16-й генотип, количественный – 6,2 копий/ 10^5 эпителиальных клеток, 45-й генотип, количественный – 3,8 копий/ 10^5 эпителиальных клеток. Проведена ФДТ с использованием фотосенсибилизатора Радахлорин в дозе 13,9 мг (1 мг/кг веса).

Контрольный осмотр через три месяца после лечения: при вагинальном осмотре определялся участок гиперемии, проведен цитологический контроль. Заключение: ASCUS. ПЦР-диагностика ВПЧ: 16-й генотип, количественный – 2,2 копий/ 10^5 эпителиальных клеток.

Таким образом, персистирующая ВПЧ-инфекция после лечения интраэпителиальной неоплазии является независимым фактором риска развития рецидива заболевания. В данном случае было принято решение о проведении консервативного курса препаратом Суперлимф 25 ЕД один раз в сутки в течение 20 дней в виде свечей во влагалище с повторными курсами в последующие два менструальных цикла – десять дней.

Контрольный осмотр через шесть месяцев: цитологическое исследование – NILM, данных о патологии нет, ВПЧ-тест отрицательный (рис. 6).

В настоящее время пациентка находится на диспансерном наблюдении.

Обсуждение

Все пациентки основной группы после проведенной ФДТ с последующим применением иммуномодулятора Суперлимф отмечали улучшение состояния в виде исчезновения выделений из половых путей, а также отсутствие жжения во влагалище, дискомфорта при половом контакте. На контрольном осмотре (27–30-й дни) обращала на себя внимание удовлетворительная эпителизация шейки матки у пациенток, использовавших Суперлимф в схеме комплексного лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Следует отметить, что в основной группе произошла полная элиминация ВПЧ, что, несомненно, служит хорошим прогностическим фактором, ведь основная причина неудач лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки – персистенция ВПЧ после лечения [11, 12]. Персистирующая инфекция ВПЧ высокого риска тесно и последовательно связана с HSIL и ассоциируется с прогрессированием предрака в инвазивный РШМ. Одним из потенциальных факторов, влияющих на персистенцию и/или рецидив ВПЧ, является иммунологическая дисфункция [13]. Комбинация ФДТ и иммуномодуляторов, в частности препарата Суперлимф, дает значительный выигрыш в лечении данной категории больных.

30 ЛЕТ

научных исследований

БОЛЕЕ 150

научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ

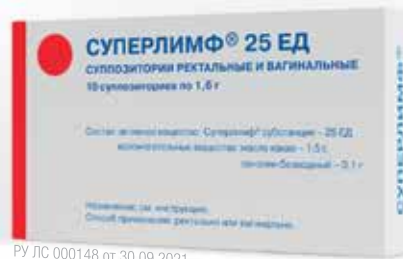
клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, **активирует репаративные процессы**, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



реклама

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации
на сайте:

www.superlimf.ru



ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению


2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.

3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфоцитопении к контролируемому препарату к комплекса цитокинов - Суперлимфу." //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.

4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология. 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

Стратегия наблюдения за женщинами, прошедшими лечение предрака шейки матки, основана на оценке риска и тестировании ВПЧ. Таким образом, контрольное тестирование на ВПЧ после лечения HSIL целесообразно для раннего выявления рецидива или прогрессирования заболевания. В данном исследовании показано, что добавление к ФДТ универсального стимулятора локальной иммунной системы Суперлимф позволяет добиться успеха в органосохраняющем лечении женщин репродуктивного возраста.

Выводы

ФДТ является эффективным альтернативным методом органосохраняющего лечения при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки. Использование препарата Суперлимф после ФДТ способствует активации местного иммунитета. Препарат также оказывает противовирусное действие. Это крайне важно в аспекте лечения предраковых заболеваний шейки матки и вторичной профилактики РШМ. 

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (1): 7–30.
2. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2017; 131 (17): 2201–2221.
3. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., et al. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers (Basel)*. 2017; 9 (2): 19.
4. Szpringer E., Lutnicki K., Marciniak A. Photodynamic therapy: mechanism and employment. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska Med.* 2004; 59 (2): 498–502.
5. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (4): 250–281.
6. Hillemanns P., Einstein M.H., Iversen O.E. Topical hexaminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of persistent human papilloma virus infections and cervical intraepithelial neoplasia. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2015; 24 (2): 273–281.
7. Bakhidze E.V., Berlev I.V., Arkhangelskaya P.A. Possibilities of antiviral and immunomodulatory therapy for patients with preinvasive cervical neoplasia. *Vopr. Onkol.* 2015; 61 (2): 205–207.
8. Kovachev S.M. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020; 42 (4): 314–318.
9. Ascitto K.C., Henic E., Darlin L., et al. Follow up with HPV test and cytology as test of cure, 6 months after conization, is reliable. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016; 95 (11): 1251–1257.
10. Sliva J., Pantartzis C., Votava M. Inosine Pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv. Ther.* 2019; 36 (8): 1878–1905.
11. Lu J., Han S., Li Y., et al. A study on the correlation between the prognosis of HPV infection and lesion recurrence after cervical conization. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1266254.
12. Kulkarni A., Covens A., Durand N., et al. Role of HPV in the prediction of persistence/recurrence after treatment for cervical precancer. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2023; 45 (10): 102171.
13. Baser E., Ozgu E., Erkilinc S., et al. Risk factors for human papillomavirus persistence among women undergoing cold-knife conization for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2014; 125 (3): 275–278.

Complex Treatment of Intraepithelial Neoplasia of the Cervix

N.V. Korotkikh^{1,2}, I.P. Moshurov^{1,2}, A.V. Arzhanykh^{1,2}, O.V. Andreeva¹, I.N. Kulikova², Ye.I. Fedotova¹

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary

Contact person: Nataliya V. Korotkikh, kornat78@mail.ru

Timely treatment of cervical intraepithelial neoplasia is necessary to avoid progression to invasive cervical cancer. Infection caused by the human papillomavirus (HPV) of the cervix is the main factor in failures in the treatment of this pathology. Given that HPV-positive cervical cancer is widespread among women of childbearing age and the likelihood of reinfection even after treatment is high, it is necessary to develop effective strategies to minimize the risk of residual disease and malignancy. Our experience using a combination of PDT with Superlymph in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of the cervix is promising, confirming the need for drug prevention of relapses.

Keywords: photodynamic therapy, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, Superlymph