

Стратегия ведения пациенток с CIN различной степени тяжести

Рост диагностируемых предраковых и раковых заболеваний шейки матки делает актуальным применение оптимальных схем системной и местной коррекции предраковых заболеваний шейки матки с помощью препаратов, таргетно воздействующих на патогенез цервикальных дисплазий. Рассмотрению эффективных терапевтических возможностей при преинвазивных заболеваниях шейки матки был посвящен симпозиум, организованный в рамках XXVI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя».



Профессор, д.м.н.
И.А. Анополихина

Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска является ведущим этиологическим фактором развития инвазивного рака шейки матки (РШМ) и предшествующих ему цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). Как отметила Инна Анатольевна АПОЛИХИНА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ВПЧ по онкогенности занимает второе место среди инфекций, вызывающих рак. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тыс. новых случаев

Особенности ведения пациенток с CIN различной степени тяжести согласно текущим клиническим рекомендациям

РШМ, а также более 10 млн случаев CIN 2–3 и 30 млн CIN 1. В России ежегодно выявляется 16 тыс. новых случаев рака. Средний показатель заболеваемости РШМ в нашей стране составляет 15,7 на 100 тыс. женщин, что значительно превышает рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) показатель снижения заболеваемости – 4 на 100 тыс. женщин. Всего в России с 2007 по 2018 г. РШМ был диагностирован у 187 013 женщин¹. Более 90% инвазивного РШМ обусловлено наибо­лее канцерогенными штаммами ВПЧ 16-го и 18-го типов. В 50–80% случаев CIN 2–3 вирусная ДНК онкогенных типов ВПЧ 16-го и 18-го типов уже интегрирована в геном клетки.

Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (2020), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) подразделяются на внутриэпителиальное поражение плоского эпителия низкой степени (LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions) и внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL, high-grade

squamous intraepithelial lesions). LSIL включает койлоцитоз, CIN 1 и характеризуется низким риском прогрессирования (60% регрессируют). HSIL включают умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и внутриэпителиальный рак (CIS, carcinoma *in situ*). Плоскоклеточный рак – это инвазивная карцинома. В настоящее время общепринятой цитологической классификацией заболеваний шейки матки считается классификация Бетесда. Безусловно, в разных странах скрининговые программы имеют свои особенности.

Скрининг РШМ предлагается женщинам в возрасте от 21 года до 65 лет. ВПЧ-тестирование один раз в пять лет считается допустимым вариантом, как и Co-test (цитология + ВПЧ-тест). Цитологическое исследование рекомендуется проводить один раз в три года. При выявлении изменения цитологии на скрининге возможно проведение иммуноцитохимии: положительная экспрессия p16/Ki-67 («двойная метка») при ASCUS, ASC-H, LSIL предполагает высокую вероятность HSIL².

¹ Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., et al. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: a national population-based study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2022; 20: 100454.

² Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. М., 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/597_3.

Длительная персистенция ВПЧ подавляет механизмы естественной противоопухолевой защиты, делая клетку невидимой для иммунной системы. Вирусный геном интегрируется в ДНК клетки хозяина и запускает выработку онкобелков Е6/Е7, которые стирают клеточные рецепторы с поверхности клетки, блокируют белки контроля деления клеток и апоптоз клетки. Механизмы противоопухолевой самозащиты выключаются, запускается опухолевый процесс.

В клинических рекомендациях Минздрава России 2024 г. сказано, что в дополнение к основной тактике возможно лечение лекарственными средствами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, иницирующей и поддерживающей прогрессию CIN. В исследованиях получены положительные результаты в отношении препаратов на основе дииндолилметана и др.² Особого внимания заслуживает отечественный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ с активным веществом дииндолилметан (ДИМ) 100 мг. Цервикон-ДИМ выпускается в форме вагинальных суппозиториях и входит в фармакологическую группу «прочие противоопухолевые препараты». Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ с прямым показанием – лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки – способствует элиминации ВПЧ-инфицированных клеток, проявляет противоопухолевую активность в отношении ВПЧ-инфицированных клеток, повышает вероятность регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Доказательная база эффективности дииндолилметана основана

на 707 международных публикациях, размещенных в PubMed. В доклинических и клинических исследованиях продемонстрирована противоопухолевая активность дииндолилметана – от торможения выработки белков Е6/Е7 до индукции апоптоза и трансформации в раковые клетки^{3,4}.

Как известно, поврежденные вирусом клетки не восстанавливаются, их можно только уничтожить. Установлено, что регрессия LSIL может произойти за 13,8 месяца, что обуславливает необходимость продолжительного лечения. Полный цикл обновления клеток многослойного плоского эпителия составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения зависит от динамики показателей цитологического исследования и расширенной кольпоскопии.

Препарат Цервикон-ДИМ рекомендуется применять по одному суппозиторию два раза в сутки в течение трех месяцев. Трехмесячный курс лечения может быть продлен до шести месяцев.

Профессор И.А. Аполихина акцентировала внимание на доказательной базе оригинального российского препарата Цервикон-ДИМ, включающей три рандомизированных клинических исследования, но более подробно остановилась на результатах многоцентрового наблюдательного исследования «Церера» с участием десяти российских центров.

В исследовании «Церера» оценивали влияние лекарственного препарата Цервикон-ДИМ в форме вагинальных суппозиториях на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (HSIL/LSIL), ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, в условиях реальной клинической практики⁵. В исследование было

включено 140 женщин старше 18 лет с подтвержденным диагнозом LSIL или HSIL (после проведения эксцизии) и подтвержденным положительным ВПЧ. 132 пациентки завершили шестимесячный курс лечения препаратом Цервикон-ДИМ. Первичной целью исследования была оценка влияния препарата Цервикон-ДИМ на цитологический исход и клинические признаки, вторичной – анализ его влияния на элиминацию инфекции ВПЧ и оценка безопасности курсовой терапии. До и после лечения анализировались результаты цитологического исследования, ПЦР-тестирования на ВПЧ, расширенной кольпоскопии.

Результаты исследования «Церера» подтвердили терапевтический эффект препарата Цервикон-ДИМ при легкой и умеренной дисплазии шейки матки. По данным цитологического исследования, регресс заболевания в группе LSIL составил 81%, в группе HSIL регресс верифицирован у всех женщин, явившихся на контрольный визит.

NB

Исследование «Церера»: выводы

- ✓ Комплексное лечение пациенток с HSIL (эксцизия + Цервикон-ДИМ) позволяет достичь 100%-ного эффективного цитологического результата
- ✓ Применение препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с LSIL обоснованно, поскольку обеспечивает достижение высокого уровня регрессии неоплазии
- ✓ Механизм действия препарата связан с противовирусным эффектом, что отражается на элиминации инфекции ВПЧ у 80% пациенток через шесть месяцев

³ Ge X., Yannai S., Rennert G., et al. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996; 228 (1): 153–158.

⁴ Thomson C.A., Ho E., Strom M.B. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies. Nutr. Rev. 2016; 74 (7): 432–443.

⁵ Аполихина И.А., Зароченцева Н.В., Горбунова Е.А. и др. Влияние препарата с дииндолилметаном на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, у пациенток в условиях рутинной клинической практики (исследование «Церера»). Акушерство и гинекология. 2025; 3: 178–188.

По данным расширенной кольпоскопии, положительная динамика зафиксирована у 89% пациенток обеих групп: у 79 из 88 в группе LSIL и у 39 из 44 в группе HSIL. Элиминация ВПЧ наблюдалась у 80% пациенток обеих групп исследования.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1) комплексное лечение пациенток с HSIL (экцизия + Цервикон-ДИМ) приводит к 100-процентному цитологическому результату;

2) применение препарата Цервикон-ДИМ показано пациенткам с LSIL, так как способствует высокому уровню регрессии неоплазии;

3) курсовое применение препарата Цервикон-ДИМ приводит к элиминации ВПЧ у 80% пациенток с неоплазией.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Зароченцева

По словам Нины Викторовны ЗАРОЧЕНЦЕВОЙ, д.м.н., профессора РАН, заместителя директора Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского по научной работе, тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией четко определена в клинических рекомендациях Минздрава России (2024). При LSIL рекомендуется динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микропрепарата шейки матки один раз в шесть месяцев в течение 18–24 месяцев с целью выявления раннего прогрессирования. У молодых пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL и отсутствием аномальной кольпоскопической картины предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки. Хирургическое лечение показано при отсутствии регрессии через 18–24 месяца². Тем не менее может наблюдаться прогрессирование патологического процесса. Эксперт рассмотрела клинический случай.

Подходы к терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

Пациентка О., 25 лет, в анамнезе беременностей нет. По результатам ВПЧ-теста выявлен 16-й тип, длительность персистенции вируса – четыре года. Пациентка с диагнозом LSIL наблюдалась в течение двух лет, получала противовирусную терапию (Изопринозин, Аллокин-альфа, Панавир). В период наблюдения несколько раз обращалась к гинекологу по поводу рецидивирующего бактериального вагиноза (БВ).

Через два года результаты цитологического исследования продемонстрировали со стороны экзоцервикса NILM, а со стороны эндоцервикса – HSIL. В октябре 2019 г. пациентке выполнили биопсию и выскабливание цервикального канала, в результате чего получено подтверждение HSIL. Последовавшие конизация шейки матки и раздельное диагностическое выскабливание также определили в эндоцервиксе HSIL. Согласно данным гистологического исследования фрагмента шейки матки – HSIL/CIN 3. Обследование в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена выявило очаги тяжелой дисплазии, *sarcoma in situ*. По результатам проведенного в январе 2020 г. ВПЧ-теста ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) не обнаружен.

Таким образом, у молодой пациентки в течение двух лет патологический процесс прогрессировал от LSIL до HSIL/CIN 3. Поэтому актуальным является поиск эффективных консервативных методов

лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Цервикон-ДИМ, содержащий дииндолилметан в качестве действующего вещества. Цервикон-ДИМ – единственный препарат с показанием «лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки». «При ведении пациенток с LSIL помимо противовирусной терапии необходимо назначать препараты с доказанной противоопухолевой активностью, влияющие на апоптоз ВПЧ-инфицированной клетки», – пояснила эксперт.

Согласно рекомендациям Минздрава России (2024), при HSIL (CIN 2, CIN 3) проводится хирургическое лечение – электроэкцизия шейки матки или конизация с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса. При обнаружении в удаленном конусе микроинвазии пациентка должна быть направлена к врачу-онкологу.

У молодых женщин с диагнозом CIN 2 при p16-негативном результате иммуногистохимии (ИГХ) допустимо динамическое наблюдение, как при LSIL. У пациенток с диагнозом CIN 2 в биоптате при p16-позитивном результате ИГХ необходима безотлагательная экцизия шейки матки.

Если в краях резекции шейки матки или соскобе выявляется HSIL, целесообразно провести повторное оперативное лечение. При

XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

обнаружении HSIL в культе шейки матки у женщин после надвлагалищной ампутации матки лечение целесообразно проводить в стационарах 2–3-й группы².

В гайдлайне по проведению эндоцервикального кюретажа и кольпоскопии 2023 г. эндоцервикальное выскабливание (ЭЦВ) рекомендуется всем пациенткам, получающим лечение по поводу HSIL, независимо от кольпоскопической картины. Кроме того, ЭЦВ рекомендуется при неудовлетворительной кольпоскопической картине, особенно у женщин старше 40 лет. Показано, что ЭЦВ обладает диагностической значимостью у пациенток старше 40 лет с онкоцитологией ASCUS-LSIL.

При использовании эксцизионных методов лечения основная задача заключается в адекватном удалении зоны трансформации. Выявление аномальных результатов цитологии в течение первого года после проведения манипуляции свидетельствует об остаточных поражениях (не удалена вся зона трансформации). Профессор Н.В. Зароченцева продемонстрировала это на клинических примерах. Пациентка М., 29 лет, с остаточными поражениями после проведения конизации по поводу HSIL/CIN 3. Результаты гистологического исследования: фокус с CIN 3 в зоне трансформации протяженностью 3 мм, мелким полипом цервикального канала с воспалительной инфильтрацией стромы. Проведенное через шесть месяцев цитологическое исследование определило HSIL, также было выявлено наличие ВПЧ ВКР – 16-го типа (титр 7,2) и 44-го типа (3,5). Пациентке проведена повторная конизация по поводу остаточных поражений CIN 3. Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз HSIL/CIN 3.

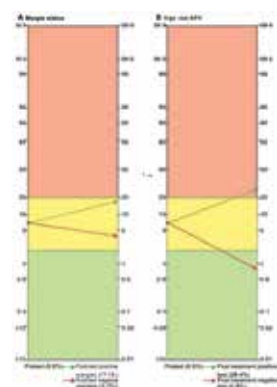
Пациентка С., 33 года. В анамнезе: регулярные менструации, беременности – 3, выкидыш – 1, роды – 2. На протяжении семи лет наблюдается по поводу хронического цервицита. В течение трех лет отмечается персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 5,48). По данным онкоцитологии – LSIL/CIN 1. Между тем кольпоскопия визуализировала аномальную кольпоскопическую картину, выраженный плотный ацетобелый эпителий, грубую мозаику и пунктацию. По результатам гистологического исследования – HSIL/CIN 2–3. Пациентке была проведена конизация шейки матки.

Через три месяца после хирургического лечения персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 7,9) сохранилась. По данным жидкостной цитологии – HSIL/CIN 2. Кольпоскопия показала наличие аномальной кольпоскопической картины, выраженного плотного ацетобелого эпителия, мозаики и пунктации с переходом в цервикальный канал – остаточное поражение после конизации шейки матки. Пациентке была проведена повторная конизация шейки матки. При неполном выздоровлении сохраняются остаточные поражения. Причиной рецидива могут быть неполное удаление очага поражения, персистирующая ВПЧ-инфекция в окружающих тканях, реактивация скрытой инфекции ВПЧ, вновь приобретенная ВПЧ-инфекция (после лечения). К факторам риска рецидива относят зрелый возраст, цитологию и размер поражения, историю лечения, тип зоны трансформации, размер иссеченного конуса, а также недостаточную квалификацию клинициста⁶. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, при положительном крае резекции рецидив возникает в 17,1% случаев, при положительном ВПЧ-тесте – в 28,4%, при положительном крае резекции

и положительном ВПЧ-тесте – в 53% (рис. 1)⁷. Неслучайно в клинических рекомендациях Минздрава России (2024) указана целесообразность проведения повторного оперативного лечения, если в краях резекции шейки матки или соскобе определяется HSIL².

Одним из целесообразных методов снижения рецидивов после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии считается комбинированное лечение с применением дииндолилметана с целью снижения вирусной нагрузки и элиминации поврежденных ВПЧ клеток. Показателями эффективности лекарственной терапии являются снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и уменьшение числа рецидивов после лечения.

Выделяют адъювантную и неоадъювантную терапию. Неоадъювантная терапия проводится до хирургического вмешательства и позволяет уменьшить объем резекции. Назначение дииндолилметана можно рассматривать в качестве неоадъювантной терапии ВПЧ-ассоциированной дисплазии, поскольку дииндолилметан обладает множественной противоопухолевой активностью⁸.



Общий рецидив – 6,6%.
Крае резекции положительный: рецидив – 17,1%.
Крае резекции отрицательный: рецидив – 3,7%.
Положительный ВПЧ-тест: рецидив – 28,4%.
Отрицательный ВПЧ-тест после лечения: рецидив – 0,8%.
В совокупности при положительных краях резекции и положительном ВПЧ-тесте рецидив – 53%.

Рис. 1. Риск рецидива CIN⁷

⁶ Valentis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. Climacteric. 2019; 22 (6): 596–602.

⁷ Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F., et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017; 18 (12): 1665–1679.

Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (дииндолилметан, 100 мг) вводится во влагалище два раза в сутки (утром и вечером) по одному суппозиторию. Длительность курса лечения составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Препарат не следует применять при менструации, лечение целесообразно начинать или возобновлять после ее окончания. Положительный эффект использования дииндолилметана у ВПЧ-позитивных пациенток с HSIL/CIN 2 профессор Н.В. Зароченцева продемонстрировала на клинических примерах⁹. Пациентка А.Б., 28 лет. В анамнезе: беременности – 3, аборт – 1, выкидыш – 1, роды – 1. На протяжении семи лет наблюдается по поводу хронического цервицита. В течение четырех лет – персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 6,75). Проведенное цитологическое исследование выявило HSIL/CIN 2. Гистологическое заключение по прицельной биопсии шейки матки подтвердило

диагноз HSIL/CIN 2. Согласно клиническим рекомендациям, пациентке было запланировано проведение эксцизионного лечения CIN 2. На этапе предэксцизионной подготовки назначили препарат Цервикон-ДИМ по одной свече во влагалище два раза в день в течение двух месяцев.

На фоне применения препарата Цервикон-ДИМ количество ВПЧ 16-го типа уменьшилось с 6,75 до 4,07. Пациентке выполнили эксцизию шейки матки. По результатам гистологического исследования – LSIL/CIN 1. Таким образом, через два месяца после лечения препаратом Цервикон-ДИМ уменьшились площадь поражения и степень выраженности, снизилась вирусная нагрузка, улучшились результаты гистологического исследования.

Пациентка Б.Е., 35 лет. Обратилась за помощью к специалисту после проведенной несколько лет назад петлевой эксцизии по поводу HSIL/CIN 2. В анамнезе: беременности – 2, роды – 1, медицинский аборт – 1. Наблюдалась по поводу эктопии шейки матки с 20 лет. ВПЧ ВКР впервые выявлен в 27 лет. Проводилась многократная терапия иммуномодулирующими препаратами. По результатам цитологического исследования в настоящее время подтвержден HSIL/CIN 2. ВПЧ 16-го типа (титр 5,19) и 51-го типа (3,3) – в высокой вирусной нагрузке. Выполнены широкая петлевая эксцизия шейки матки (LEEP) + выскабливание цервикального канала. Результат гистологического исследования показал структурные особенности HSIL с распространением изменений на эпителий эндоцервикальных крипт, хронический

цервицит. Повторный осмотр был проведен через три месяца после радиоволновой эксцизии: по результатам цитологического исследования – ASCUS, при ВПЧ-тестировании – 16-й тип (титр 5,1) в повышенной вирусной нагрузке. Кольпоскопическое исследование визуализировало аномальную кольпоскопическую картину, выраженный плотный ацетобелый эпителий. По результатам гистологического исследования – HSIL/CIN 2.

Пациентке назначили терапию препаратом Цервикон-ДИМ в течение трех месяцев. Спустя три месяца, согласно результатам цитологического исследования, зона плотного ацетобелого эпителия уменьшилась. При ВПЧ-тестировании выявлено, что вирусная нагрузка ВПЧ 16-го типа снизилась – с 5,1 до 1,9. Было решено продлить терапию препаратом Цервикон-ДИМ на три месяца.

Таким образом, применение суппозитория Цервикон-ДИМ показало эффективность на этапе предэксцизионной подготовки у пациенток с HSIL/CIN 2–3, а также при наблюдении за пациентками с ВПЧ-ассоциированными CIN уже после применения эксцизионных методов лечения, что позволяет снизить вирусную нагрузку, уменьшить площадь плоскоклеточного поражения и степень поражения шейки матки, а также риск рецидива. Результаты проведенных в России клинических исследований свидетельствуют о возможности включения препарата Цервикон-ДИМ в комплекс лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий разной степени тяжести^{10–12}.

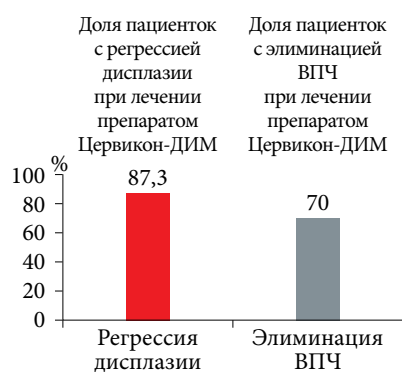


Рис. 2. Эффективность препарата Цервикон-ДИМ в лечении дисплазии матки¹⁰

⁸ Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. Adv. Pharmacol. Sci. 2014; 2014: 832161.

⁹ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 40–46.

¹⁰ Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

¹¹ Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Гинекология. 2020; 22 (6): 56–61.

¹² Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И. и др. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. Медицинский совет. 2020; 3: 25–31.

XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

В частности, по результатам гистологического исследования установлена регрессия дисплазии CIN 1–2 на фоне

применения суппозитариев Цервикон-ДИМ два раза в день в течение трех месяцев у 87,3% пациенток. Эрадикация ВПЧ

зафиксирована в 70% случаев. Данные статистически значимы по сравнению с плацебо (рис. 2)¹⁰.

Показания и противопоказания к консервативному лечению дисплазии шейки матки

Актуальность проблемы лечения предраковых заболеваний шейки матки обусловлена увеличением числа заболевших в группе пациентов репродуктивного возраста и ростом распространенности РШМ среди них. По мнению Анны Генриховны КЕДРОВОЙ, д.м.н., профессора, главного онколога ФМБА России, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующей отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к ключевым решениям проблемы следует отнести правильную и качественную организацию скрининга, применение ВПЧ-теста в спорных случаях диагностики, сокращение времени персистенции вируса и внедрение ВПЧ-вакцинации.

На трансформацию латентного носительства ВПЧ в неоплазию шейки матки влияют разные факторы, в том числе такое заболевание влагалища, как БВ. Дело в том, что уровень рН влагалища > 5 при БВ способствует активации и персистенции ВПЧ за счет нарушения микробиоценоза и угнетения местного иммунного ответа.

Цервикальный канцерогенез представляет собой достаточно медленный процесс, занимающий 5–10 лет и более. По оценкам исследователей, за десять лет у 17% женщин с негативной цитологией и ВПЧ 16-го и 18-го типов наблюдается прогрессирование до РШМ¹³.

Основным барьером на пути вируса оказывается слизь в канале шейки матки, состав которой зависит от вида железистых клеток, реагирующих на уровень гормонов. Барьерная функция иммунной защиты зависит от уровня секреторного иммуноглобулина альфа (sIgA). В группе риска по отсутствию или низкому уровню sIgA и возможной персистенции вируса – женщины репродуктивного возраста с воспалительным процессом, курящие, длительно принимающие комбинированные оральные контрацептивы, страдающие БВ.

Профессор А.Г. Кедрова акцентировала внимание коллег на недостаточном охвате женщин целевой группы скринингом на РШМ. В 2023 г. в России скрининг на РШМ прошли только 27% женщин целевой группы, а заболеваемость новыми случаями РШМ составила 15,6 на 100 тыс. населения. Для сравнения: охват скринингом на РШМ в лечебных учреждениях ФМБА России достиг 87%, а заболеваемость составила 4,8 на 100 тыс. населения. Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ включен в клинические рекомендации Минздрава России по цервикальной интраэпителиальной неоплазии (2024)².

Согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с HSIL требуется проведение хирургического лечения с применением эксцизионных методов, после чего можно дополнительно



Профессор, д.м.н.
А.Г. Кедрова

назначить терапию дииндолилметаном². Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что назначение после эксцизии препарата Цервикон-ДИМ два раза в день в течение 3–6 месяцев предотвращает развитие рецидива заболевания.

Пациенткам с LSIL рекомендована активная наблюдательная тактика в течение двух лет². Дело в том, что при LSIL имеет место эпизодическая форма персистенции ВПЧ. Иммуногистохимический анализ подтверждает, что клетки живут с вирусным белком, так как репликация и сборка вируса не вызывает цитолиза или цитопатической гибели клеток-хозяев. С помощью препарата Цервикон-ДИМ можно воздействовать на белковую структуру клетки и добиться выздоровления.

Препарат Цервикон-ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью⁸. Благодаря множественной активности при пролиферации клеток шейки матки дииндолилметан уменьшает ангиогенез, воспаление, окислительный стресс, стимулирует и усиливает

¹³ Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T., et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97 (14): 1072–1079.

апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, подавляет рост опухолевых стволовых клеток, ингибирует эпигенетические модификации. Оптимальный терапевтический подход с использованием препарата Цервикон-ДИМ профессор А.Г. Кедрова продемонстрировала на клиническом примере.

Пациентка, 38 лет, планирует беременность после повторного замужества в 2024 г. Обратилась для обследования с жалобами на незначительные слизисто-коричневые выделения после полового акта. Анамнез заболевания: роды – 1 (2017), выкидыш – 1 (2015), в 2023 г. – конизация шейки матки. Гистологическое заключение: удаленный участок шейки матки 3,2 × 1,5 × 2,7 см, степень поражения – HSIL, участки активной метаплазии в криптах, активное воспаление, зона резекции – без патологических изменений. В ДНК ВПЧ онкологических типов не обнаружено, по цитологическому мазку – NILM.

Данные осмотра в феврале 2024 г.: эпителизация хорошая, влажная часть шейки матки незначительно укорочена, 3-й тип зоны трансформации, кольпоскопия неинформативна. Взяты мазки на ВПЧ-тест и цитологию: ДНК ВПЧ онкогенных типов не обнаружено, по цитологическому мазку – NILM. Рекомендации: контрольное обследование через год.

Данные осмотра в марте 2025 г.: слизистая влагалища не изменена, шейка матки воспалена, несколько укорочена, наружный зев с незначительной деформацией, 3-й тип зоны трансформации, эпителизация после конизации хорошая, параметры свободные. Тело матки небольших размеров, в области придатков – без особенностей.

Данные обследования: взяты мазки на цитологическое исследование – ASCUS, ПЦР-тест на ВПЧ выявил ВПЧ 16-го типа. Дополнительные данные: ультразвуковое исследование органов малого

Назначение пациенткам с HSIL препарата Цервикон-ДИМ два раза в день в течение 3–6 месяцев предотвращает развитие рецидива заболевания. Препарат Цервикон-ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью. Благодаря множественной активности при пролиферации клеток шейки матки дииндолилметан уменьшает ангиогенез, воспаление, окислительный стресс, стимулирует и усиливает апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, подавляет рост опухолевых стволовых клеток, ингибирует эпигенетические модификации

таза – без патологии; шейка матки – 3,8 см, внутренний зев сомкнут; наботова киста – 0,8 см; эндометрий соответствует дню менструального цикла.

Рекомендации: Гайномакс по одной свече во влагалище на ночь в течение трех дней, затем – свечи Цервикон-ДИМ 100 мг два раза в день во влагалище в течение трех месяцев.

Контрольный осмотр – через три месяца.

Лечение оказалось эффективным. «Во время контрольного осмотра мы увидели совсем другую шейку матки. Изменив pH среды влагалища, мы добились, чтобы межклеточное взаимодействие в шейке матки соответствовало нормальному, физиологическому», – констатировала эксперт в заключение.

Заключение

На основании прозвучавших докладов можно сделать следующие выводы. Своевременное и адекватное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN/LSIL/HSIL) критически важно для предотвращения инвазивного рака шейки матки. Несмотря на то что легкие интраэпителиальные поражения (LSIL) в некоторых случаях могут регрессировать самостоятельно, существует значительный риск прогрессирования в тяжелые формы (HSIL) и рак, особенно при персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска. Стратегия лечения пациенток с дисплазией должна быть персонализированной: для пациенток с LSIL допустимо динамическое наблюдение, однако при отсутствии регресса патологического процесса или при наличии неблагоприятных факторов показана

активная тактика с применением хирургического вмешательства; для HSIL обязательным является хирургическое лечение (экцизия, конизация) с последующим контролем с целью снижения высокого риска рецидивов. Применение препарата Цервикон-ДИМ (дииндолилметан) демонстрирует высокую клиническую эффективность в комплексном лечении пациенток с дисплазией различной степени тяжести. Доказано, что применение дииндолилметана способствует регрессу дисплазии, элиминации ВПЧ-инфекции и снижению вирусной нагрузки. Цервикон-ДИМ целесообразно применять как в монотерапии при LSIL, так и в составе комбинированного лечения при HSIL, что подтверждено результатами российских клинических исследований и отражено в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России. 📌