

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНОЙ С ВПЧ – АССОЦИИРОВАННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Представлен клинический пример проведения своевременной, безопасной и эффективной фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентки с LSIL, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), после неэффективной вакцинации вакциной Гардасил®4. Клиническое наблюдение демонстрирует низкую эффективность вакцинации против ВПЧ больных с установленной ВПЧ-инфекцией. У пациентки отсутствие адекватного лечения на протяжении около 1,5 лет привело к развитию ВПЧ-ассоциированной CIN I шейки матки. В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей и МР МНИОИ им. П.А. Герцена пациентке проведен курс противовирусной ФДТ с достижением полной регрессии дисплазии и полной эрадикации вирусов ВПЧ. Лечение пациентка перенесла хорошо, без осложнений. Срок безрецидивного наблюдения – 19 мес.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, CIN, LSIL, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, ВПЧ-инфекция.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия больной с ВПЧ – ассоциированной LSIL шейки матки (клиническое наблюдение) // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 40–44. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-40-44.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN A PATIENT WITH HPV - ASSOCIATED LSIL OF THE CERVIX (CLINICAL CASE)

Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Kaprin A.D.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical example of timely, safe and effective photodynamic therapy (PDT) in a patient diagnosed with human papillomavirus (HPV) CIN I-associated cervical cancer after ineffective vaccination with 4-valent Gardasil vaccine. Clinical observation demonstrates the low effectiveness of HPV vaccination in patients with established HPV infection. In this patient, the lack of adequate treatment for about 1.5 years led to the development of HPV associated CIN I of the cervix. Center for Laser and Photodynamic Diagnostics and Therapy of Tumors and MRI P.A. Herzen, the patient underwent a course of antiviral PDT with the achievement of complete regression of dysplasia and complete eradication of HPV viruses. The patient tolerated the treatment well, without complications. The period of relapse-free follow-up is 19 months.

Key words: cervical dysplasia, CIN, photodynamic therapy, photosensitizer, HPV infection.

For citations: Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in a patient with HPV - associated LSIL of the cervix (clinical case), Biomedical Photonics, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 40–44 doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-40-44.

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

В настоящее время считается доказанной роль персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ). Для профилактики рака в таких клинических ситуациях общепринятой тактикой в настоящее время является применение вакцины против ВПЧ. Клиническое применение вакцины гардасил было начато в 2006 г., церварикс – в 2009 г.

С тех пор в популяции привитых молодых женщин (12–26 лет) отмечается снижение инфицирования ВПЧ. Однако профилактическая вакцинация не индуцирует иммунитет у лиц с установленной инфекцией ВПЧ или новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ. Считается доказанным, что четырехвалентная вакцина Гардасил®4 на 99% эффективна против ВПЧ

и, как следствие, эффективна для предотвращения остроконечных кондилом и генитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов.

По прогнозным данным литературы до 80% сексуально активных женщин заразятся в течение своей жизни разными типами ВПЧ-инфекции, и в большинстве случаев это будет транзиторная, бессимптомная инфекция, излечиваемая иммунной системой в течение от 6 мес до двух лет. Только в результате персистенции ВПЧ-инфекции может развиваться цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой, умеренной или высокой степени (CIN I – III), которая в конечном итоге может прогрессировать в РШМ [1]. Учитывая изложенное, своевременное и эффективное лечение ВПЧ-инфекции является технологией профилактики РШМ.

Приводим клиническое наблюдение

Больная Н., 28 лет, обратилась к гинекологу в августе 2019 г., была впервые выявлена ВПЧ-инфекция шейки матки. ПЦР исследование выявило наличие ВПЧ 31, 56 и 59 типов в количестве $1,1 \times 10^3$ ст., $6,9 \times 10^2$ ст., $1,2 \times 10^4$ ст., соответственно. Лечение не проводили. При повторном обследовании 01.02.2020 г. выявлено носительство ВПЧ 31 типа в количестве $1,3 \times 10^5$ ст., 59 типа – $6,9 \times 10^5$ ст. Была рекомендована вакцинация от ВПЧ. С марта по сентябрь 2020 г. пациентке проведена вакцинация и дважды ревакцинация вакциной Гардасил®4.

При контрольном ПЦР-исследовании на ВПЧ от 23.09.20 г. выявлено носительство ВПЧ 31 типа в количестве $4,7 \times 10^3$ ст., 56 типа – $8,6 \times 10^5$ ст. При цитологическом исследовании на атипические клетки от 23.09.2020 г. выявлены ASC-US («реактивные изменения клеток» по терминологической системе Бетесда). Больная оставлена под динамическое наблюдение. Цитологическое исследование мазков с шейки матки от 04.12.20 г. выявило LSIL (CIN I), дискариоз, койлоцитоз; ПЦР-исследование – наличие ВПЧ 31 типа в количестве $4,1 \times 10^3$ ст., 56 типа – $1,3 \times 10^6$ ст.

Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. Заключение первичного гинекологического осмотра: наружные половые органы сформированы правильно, наружное отверстие уретры без патологии. Осмотр в зеркалах: слизистая влагалища не изменена, на слизистой шейки матки имеется эндоцервикальная эктопия вокруг наружного зева шириной до 1,2 см. PV: шейка матки не уплотнена; тело матки обычной формы и размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки слева и справа не определяются, область их безболезненна, своды свободные, инфильтраты в параметриях не определяются, маточно-прямокишечное углубление свободно, ректовагинальная перегородка интактна.

17.12.2020 г. выполнено цитологическое исследование стекло-препаратов с шейки матки и цервикального канала.

Мазок с шейки матки №20/6-3009: клетки плоского эпителия промежуточного и поверхностного слоев, в части которых отмечаются признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитарная трансформация, метаплазированные клетки, элементы воспаления, умеренная смешанная флора. Заключение: цитограмма умеренно выраженного воспаления, клетки плоского эпителия с признаками ВПЧ-инфекции и интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL (CIN I).

Мазок с цервикального канала №20/6-3010: клетки плоского эпителия, часть из которых с признаками койлоцитарной трансформации, метаплазированные клетки, группы и скопления клеток цилиндрического эпителия, клетки крови, слизь. Заключение: клетки плоского эпителия с признаками ВПЧ-инфекции и интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL (CIN I).

Иммуноцитохимическое исследование от 23.12.2020 г. №20/8-124 выполнено с использованием маркеров p16 и Ki67. В части клеток плоского эпителия отмечается положительная умеренная экспрессия белка p16. Индекс пролиферативной активности Ki67 в клетках плоского эпителия низкий. Заключение: ИЦХ-данные совместно с данными цитологического исследования соответствуют картине ВПЧ-ассоциированного интраэпителиального поражения низкой степени – LSIL.

10.01.21 г. выполнено МРТ органов малого таза с прицельным исследованием шейки матки. Заключение: эндоцервикс неоднородного МР-сигнала, толщиной от 2 до 3 мм, объёмные образования шейки матки не выявлены. Своды влагалища и параметрии интактны.

Протокол УЗИ органов малого таза от 12.01.21 г. (9-ый день цикла): мочевого пузыря не изменён. Матка размерами 47,4x28,3x42,5 мм, миометрий однороден, отмечено расширение дуговых вен тела матки до 2,6 мм; эндометрий толщиной 8,3 мм, эхо-позитивен, однороден, контуры чёткие, ровные. Толщина срединных структур шейки матки до 12,3 мм (дупликатура), с единичными мелкими анэхогенными единичными включениями, умеренно выраженной васкуляризацией. Цервикальный канал расширен до 1,5 мм за счёт анэхогенного содержимого. На уровне перешейка определяются немногочисленные интра- и субэндоцервикальные кисты размером до 4,3 мм. Левый яичник размерами 32x20x25 мм с фолликулами размерами до 19x11,4x18 мм, правый – 29,4x14x24 мм с фолликулами размерами до 7 мм. Определяется скудное количество свободной жидкости в малом тазу.

Учитывая длительную, около 1,5 лет, персистенцию ВПЧ, неэффективность примененных ранее лечебных подходов, на онкологическом консилиуме было принято решение о проведении ФДТ.

В феврале 2021 г. был проведен курс ФДТ (см. рис.).

Контрольный гинекологический осмотр состоялся в июне 2021 г. Заключение: слизистая оболочка шейки матки гладкая, равномерной окраски, очагов эктопии

цервикального эпителия нет. Взят соскоб из цервикального канала для цитологического исследования. Заключение от 07.06.2021 № 3556-57/21: клетки плоского эпителия поверхностных слоев, группы клеток цилиндрического эпителия, цитограмма без особенностей; в соскобе с шейки матки клетки плоского эпителия поверхностных слоев без признаков атипии.

При контрольном осмотре в октябре 2021 г. выполнено очередное контрольное цитологическое исследование препарата соскоба из цервикального канала № 77790000094 – NILM; препарата соскоба с шейки матки № 77790000093 – NILM. При ПЦР-исследовании на ВПЧ № 77790000092 ВПЧ не обнаружены.

При контрольном обследовании в сентябре 2022 г. в препаратах соскобов из цервикального канала и шейки матки – NILM; при ПЦР исследование на ВПЧ – ВПЧ не обнаружены.

Больная наблюдается более 19 мес без рецидива LSIL, с полной эрадикацией ВПЧ.

Обсуждение

В настоящее время во всем мире ВПЧ признан этиологическим фактором развития РШМ и ее предраковых поражений [2]. ДНК вируса обнаруживается в 99,7% случаев предрака и РШМ [3]. РШМ является четвертым наиболее распространенным видом рака у женщин во всем мире и четвертой по значимости причиной смерти среди женщин [7]. Выделяют группы ВПЧ «низкого риска» (6, 11, 42, 43 типы), они практически не обнаруживаются при РШМ. К группе ВПЧ «высокого риска», которые выделяют при плоскоклеточном РШМ относят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 56, 58, 64 и 68 типов [4]. Хотя некоторые ВПЧ-инфекции могут спонтанно разрешаться вследствие работы собственной иммунной системы, исследования показали, что ВПЧ-инфекция «высокого риска» является основным триггером для развития поражений шейки матки [5]. Поэтому для пациентов с персистирующей инфекцией высокого риска в течение более одного года следует предпринять своевременное лечение для предотвращения злокачественных поражений шейки матки. Что касается пациентов с поражением шейки матки низкой степени, то следует проводить быстрое и активное лечение, чтобы способствовать негативной конверсии ВПЧ и предотвратить дальнейшее прогрессирование CIN.

Возникновение CIN можно определить как сложный механизм неконтролируемого деления клеток, который может включать клеточные изменения и эпигенетические факторы такие, как интеграция гена ВПЧ. При наличии инфекции ВПЧ, ДНК мутирует в клеточных и других условиях окружающей среды, что приводит к интеграции и запуску механизмов синтеза вирусной ДНК и ДНК хозяина. Следовательно, вирусы могут ускользать от механизмов клеточной и гуморальной иммунной защиты, способствовать пролиферации клеток и ингибировать апоптоз [6].

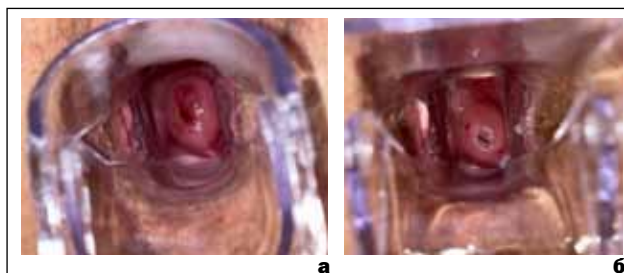


Рис. Фото шейки матки больной Н.: а – до ФДТ; б – 3 мес после ФДТ.
Fig. Photo of the cervix of the patient N.: a – before PDT; b – 3 months after PDT.

К CIN относят ряд патоморфологических изменений, таких как аномальная пролиферация клеток, плохая дифференцировка, ядерные аномалии и усиление митозов в эпителиальных клетках шейки матки при стимуляции ВПЧ. CIN тесно связана и предшествует РШМ [7].

В соответствии с гистологической классификацией CIN подразделяют на три степени в зависимости от степени дисплазии опухолевых клеток: CIN I – легкая, CIN II – умеренная, CIN III – тяжелая дисплазия и карцинома in situ, что отражает непрерывный патологический процесс возникновения и развития инвазивного РШМ [8].

В рамках проекта по стандартизации терминологии нижнего аногенитального плоского эпителия (LAST), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) использовались для переименования плоскоклеточных эпителиальных поражений нижних отделов полового тракта, включая шейку матки, связанных с ВПЧ-инфекцией, в плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) [9].

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения HSIL без надлежащего лечения имеют высокий риск прогрессирования в инвазивную карциному шейки матки. Выбор метода лечения определяется индивидуально в зависимости от распространенности процесса, возраста и других факторов. Основными вариантами лечения являются конизация шейки матки с использованием лазерной, ультразвуковой, электро- и радиохирургической техники, криотерапия и ФДТ [10]. Что касается лечения LSIL, то некоторые специалисты считают, что LSIL представляет собой лишь мгновенную экспрессию после инфицирования ВПЧ, которая имеет отличные от злокачественных опухолей биологические свойства с высокой естественной скоростью регрессии [11]. Rouzier R. et al. опубликовали данные, что 60–90% LSIL могут саморегрессировать естественным путем в течение 2 лет. В то время как 30% LSIL персистируют, а не менее 10% прогрессируют до HSIL [12].

Таким образом, раннее выявление и лечение персистирующей инфекции ВПЧ высокого риска и дисплазии может эффективно предотвратить возникновение РШМ.

Благодаря знаниям о том, что ВПЧ является основным этиологическим фактором развития РШМ, были

разработаны меры профилактики заболевания: разработана и с 2006 г. применяется в клинической практике профилактическая вакцина против ВПЧ [13].

В России доступны два типа вакцин, предназначенных для прививки от ВПЧ. Гардасил®4 – четырёхвалентная рекомбинантная (от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18), держатель/владелец регистрационного удостоверения препарата фирма «MERCK SHARP & DOHME, B.V.» (Нидерланды); и Церварикс® – бивалентная рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04 (от ВПЧ типов 16 и 18), производится в Бельгии компанией «GlaxoSmithKline Biologicals». В Европе помимо этих двух вакцин используют и девятивалентную вакцину Гардасил®9, которая действует против ВПЧ девяти типов: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, наиболее часто выявляемых при РШМ после ВПЧ 16 и 18 типов [14]. Тем не менее, даже с перекрестной защитой и увеличением числа типов ВПЧ, охватываемых девятивалентной вакциной, любые вакцины против ВПЧ не защищают от всех типов вируса, повышающих риск развития РШМ [15].

В случаях, если у пациентки диагностируют носительство ВПЧ, применение вакцины неоправданно. В ряде стран, таких как Китай, Россия, Мексика, Италия и др. активно применяется ФДТ ВПЧ-ассоциированного предрака и начального РШМ. Механизм действия основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС), накапливаясь в опухолевой ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотофизических процессов повреждение и/или разрушение структур опухоли. Основными мишенями фотодинамического воздействия являются опухолевые клетки, микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма [16]. Одновременно с противоопухолевым эффектом лечения ФДТ обладает и противовирусным воздействием, обусловленным селективным накоплением ФС в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их прямым фототоксическим разрушением.

Комитетом по этике медицинских исследований «Международной больницы здоровья матери и ребенка мира Китайского института социального обеспечения» («Medical Research Ethics Committee of the International Peace Maternity & Child Health Hospital of China Welfare Institute») было одобрено исследование 115 пациентов с ВПЧ-ассоциированной CIN, поступивших в больницу с октября 2020 г. по июнь 2021 г. Средний возраст больных составил $35,71 \pm 2,51$ лет. Проводили 3 курса ФДТ с интервалом в 7–14 дней с местной аппликацией препарата на основе 5-АЛК и последующим облучением в течение 30 мин, плотность мощности 80 мВт/см^2 . Общая частота излечения и отрицательных ВПЧ-тестов составила 79,0%. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 6 мес после лечения [17].

В мексиканском исследовании ФДТ была проведена на 30 женщинам в возрасте 33 лет. На основании цитологического анализа, молекулярных тестов и гистопатологической оценки образцов биопсии пациенты были разделены на две группы: инфицированные ВПЧ высокого риска и с наличием CIN I (группа наблюдения) и только инфицированные ВПЧ высокого риска (контроль). Три пациентки выбыли из исследования в связи с беременностью. Для ФДТ применяли местные аппликации препаратом на основе 5-АЛК с последующим облучением шейки матки (световая доза 200 Дж/см^2). Биопсию пораженных участков с последующим гистологическим исследованием препаратов выполняли до проведения ФДТ и через 3, 6 и 12 мес после лечения. В контрольной группе достигнуты следующие результаты: 73% пациенток избавились от инфекции по данным ПЦР через 3 мес после ФДТ, через 6 мес доля больных с полной эрадикацией ВПЧ увеличилось до 80%. При наблюдении в течение 12 мес результат лечения сохранялся.

В группе наблюдения (ВПЧ + CIN I), включавшей 12 пациентов, через 3 мес после ФДТ у 5-и установлена полная регрессия CIN I, при наблюдении в течение 12 мес рецидивов не выявлено. По данным ПЦР мазков, взятых через 3 мес, 9 пациентов излечились от инфекции, через 6 мес число случаев полной эрадикации ВПЧ возросло до 10-и. Этот результат оставался постоянным в течение 12 мес наблюдения. В случаях, когда помимо ВПЧ-инфекции диагностировали бактериальный вагиноз, заболевание было излечено у 83% пациенток через 3 мес после ФДТ, отсутствие вагиноза сохранялось в течение всех 12 мес наблюдения [18].

В нашем клиническом наблюдении приведены данные лечения и динамического мониторинга больной, у которой на фоне длительной персистенции ВПЧ высокоонкогенных типов 31 и 56 развилась дисплазия шейки матки – LSIL. Предпринятая врачами по месту жительства попытка вакцинации Гардасил®4 не могла достичь положительного результата в отношении уже имеющихся вирусов. Применение ФДТ привело к эрадикации ВПЧ и излечению пациентки.

Выводы:

Представленное в статье клиническое наблюдение демонстрирует низкую эффективность вакцинации против ВПЧ при наличии персистенции ВПЧ-инфекции, а также возможность и целесообразность применения противовирусной ФДТ в подобных клинических ситуациях.

В мировой литературе имеются сведения об эффективном применении ФДТ с 5-АЛК с противовирусной целью у женщин с персистенцией ВПЧ при отсутствии атипии эпителия шейки матки.

Противовирусная ФДТ с 5-АЛК является перспективной технологией, способной приводить к эрадикации ВПЧ-инфекции и, как следствие, способствовать профилактике РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases // *Cancer*. – 2017. – vol. 123. – P. 2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.
2. Zur Hausen H., Boyle P., Waggoner S. Peng Guan et al. Human papillomavirus types in 115789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 131(10). – P. 2349-2359. doi: 10.1002/ijc.27485.
3. Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities // *Cells*. – 2019. – vol. 8. – P. 622.
4. Onuki M., Matsumoto K., Iwata T., Yamamoto K., Aoki Y. et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: implications for screening and vaccination in Japan // *Cancer Sci*. – 2020. – vol. 111. – P. 2546-2557.
5. Zheng J.J., Song J.H., Yu C.X., Wang F., et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia // *BMC Womens Health*. – 2019. – vol. 19. – P. 109.
6. Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives // *J Oncol*. – 2019. – vol. 2019 eCollection. – P. 3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
7. Mitra A., Tzafetas M., Lyons D., Fotopoulou C., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management // *Br J Hosp Med (Lond)*. – 2016. – vol. 77. – P. 118-123.
8. Castle P.E., Murokora D., Perez C., Alvarez M., Quek S.C., Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2017. – vol. 138. – P. 20-25.
9. Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., Heller D.S., et al. Members of LAST Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology // *Arch Pathol Lab Med*. – 2012. – vol. 136. – P. 1266-1297.
10. Li X., Liu M., Ji Y., Qu P. The effectiveness of cold-knife conization (CKC) for post-menopausal women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective study // *BMC Surg*. – 2021. – vol. 21. – P. 241.
11. Segura S.E., Ramos-Rivera G., Hakima L., Suhrland M., Khader S. Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot rule out high-grade lesion: diagnosis, histological outcomes and human papillomavirus results // *Cytopathology*. – 2019. – vol. 30. – P. 99-104.
12. Rouzier R. Management of CIN1 // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2008. – vol. 37(S1). – P. 114-120.
13. Muñoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. JNCI J // *Natl. Cancer Inst*. – 2010. – vol. 102. – P. 325-339. doi: 10.1093/jnci/djp534.
14. Chabeda A., Yanez R.J.R., Lamprecht R., Meyers A.E., Rybicki E.P., Hitzeroth I.I. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases // *Papillomavirus Res*. – 2018. – vol. 5. – P. 46-58. doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.006.
15. Higgins L.M., Dirksing K.N., Ding L., Morrow C.D., Widdice L.A., Kahn J.A. Adolescents' intention and self-efficacy to follow Pap testing recommendations after receiving the HPV vaccine // *Hum. Vaccines Immunother*. – 2016. – vol. 12. – P. 1498-1503. doi: 10.1080/21645515.2016.1150395.
16. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22
17. Yi Chen, Ying Xu, Zhengrong Zhang, Zhenhong Xiong, and Dan Wu. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia // *Am J Transl Res*. – 2022. – vol. 14(4). – P. 2443-2451.
18. Maldonado A.E., Osorio Peralta M.O., Moreno V.A., Martínez Guzmán, L. A., et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy in Elimination of HPV-16 and HPV-18 Associated with CIN I in Mexican Women // *Photochemistry and Photobiology*. – 2017. – vol. 93(5). – P. 1269-1275. doi:10.1111/php.12769

REFERENCES

1. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*, 2017, vol. 123, pp. 2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.
2. Zur Hausen H., Boyle P., Waggoner S. Peng Guan et al. Human papillomavirus types in 115789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer, *Int J Cancer*, 2013, vol. 131(10), pp. 2349-2359. doi: 10.1002/ijc.27485.
3. Olusola P., Banerjee H.N., Philley J.V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities, *Cells*, 2019, vol. 8, p. 622.
4. Onuki M., Matsumoto K., Iwata T., Yamamoto K., Aoki Y. et al. Human papillomavirus genotype contribution to cervical cancer and precancer: implications for screening and vaccination in Japan, *Cancer Sci*, 2020, vol. 111, pp. 2546-2557.
5. Zheng J.J., Song J.H., Yu C.X., Wang F., et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia, *BMC Womens Health*, 2019, vol. 19, pp. 109.
6. Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives, *J Oncol*, 2019, vol. 2019 eCollection, p. 3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
7. Mitra A., Tzafetas M., Lyons D., Fotopoulou C., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management, *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, vol. 77, pp. 118-123.
8. Castle P.E., Murokora D., Perez C., Alvarez M., Quek S.C., Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions, *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, vol. 138, pp. 20-25.
9. Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., Heller D.S., et al. Members of LAST Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, *Arch Pathol Lab Med*, 2012, vol. 136, pp. 1266-1297.
10. Li X., Liu M., Ji Y., Qu P. The effectiveness of cold-knife conization (CKC) for post-menopausal women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective study, *BMC Surg*, 2021, vol. 21, p. 241.
11. Segura S.E., Ramos-Rivera G., Hakima L., Suhrland M., Khader S. Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot rule out high-grade lesion: diagnosis, histological outcomes and human papillomavirus results. *Cytopathology*, 2019, vol. 30, pp. 99-104.
12. Rouzier R. Management of CIN1, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008, vol. 37(S1), pp. 114-120.
13. Muñoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E., Hernandez-Avila M., et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women, *JNCI J. Natl. Cancer Inst*, 2010, vol. 102, pp. 325-339. doi: 10.1093/jnci/djp534.
14. Chabeda A., Yanez R.J.R., Lamprecht R., Meyers A.E., Rybicki E.P., Hitzeroth I.I. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases, *Papillomavirus Res*, 2018, vol. 5, pp. 46-58. doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.006.
15. Higgins L.M., Dirksing K.N., Ding L., Morrow C.D., Widdice L.A., Kahn J.A. Adolescents' intention and self-efficacy to follow Pap testing recommendations after receiving the HPV vaccine, *Hum. Vaccines Immunother*, 2016, vol. 12, pp. 1498-1503. doi: 10.1080/21645515.2016.1150395.
16. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(4), pp. 4-22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22 25.
17. Yi Chen, Ying Xu, Zhengrong Zhang, Zhenhong Xiong, and Dan Wu. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia, *Am J Transl Res*, 2022, vol. 14(4), pp. 2443-2451.
18. Maldonado A.E., Osorio Peralta M.O., Moreno V.A., Martínez Guzmán, L. A., et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy in Elimination of HPV-16 and HPV-18 Associated with CIN I in Mexican Women, *Photochemistry and Photobiology*, 2017, vol. 93(5), pp. 1269-1275. doi:10.1111/php.12769