

# Патогенетическая терапия вирусассоциированных заболеваний в гинекологической практике

**В.В. Бобрицкая**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования:** определение эффективности применения препарата Эпигалин® в комплексном лечении женщин с клиническими (в том числе дисплазия шейки матки) и субклиническими формами заболеваний репродуктивных органов, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса (ВПГ).

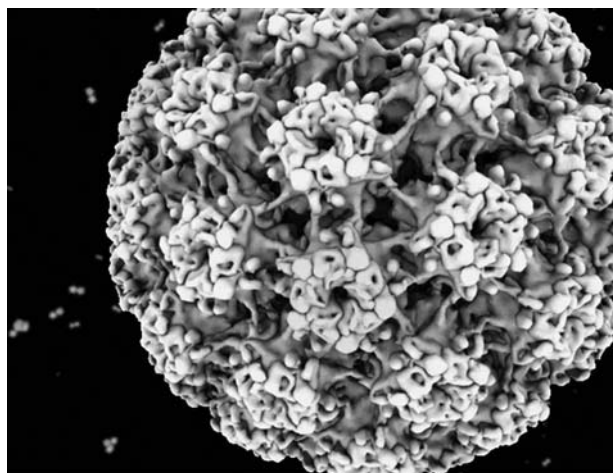
**Материалы и методы.** Были обследованы 70 пациенток с наличием клинических, субклинических и латентных форм течения папилломавирусной инфекции. Основным критерием включения в исследуемые группы были положительные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ и ВПГ-2. Пациентки были разделены на основную (n=35) и контрольную (n=35) группы. Женщинам обеих исследуемых групп применяли этиотропную терапию в соответствии с выделенными возбудителями. Пациентки основной группы наряду с базисным курсом терапии получали препарат Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в день ежедневно, курс – 6 мес. Пациентки контрольной группы данный препарат не получали. Эффект терапии в обеих группах оценивали в соответствии с клиническими данными, инфектологическими исследованиями, а также ежемесячно проводили цитологическое исследование и кольпоскопию.

**Результаты.** В основной группе нормализация статуса с контрольными инфектологическими исследованиями наблюдалась уже через 1 мес терапии, полную регрессию симптомов констатировали через 2–3 мес. Наблюдалось отсутствие рецидивов герпетических и папилломатозных высыпаний, отсутствие патологических цитологических результатов – дискератоза, койлоцитоза, характерных для папилломавирусной инфекции.

**Заключение.** Эпигалин® может быть рекомендован для лечения пациенток с латентными и субклиническими формами ВПЧ-поражений при условии постоянного динамического наблюдения, в комплексе реабилитационной терапии после электрохирургического лечения шейки матки, а также в комплексной терапии неопластических состояний репродуктивных органов.

**Ключевые слова:** Эпигалин®, дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса.

Тема вирусассоциированных заболеваний в гинекологической науке и практике является в настоящее время одной из наиболее изучаемых, освещенных множеством публикаций, однако не имеющей однозначного решения в плане ведения данных больных. Основной вопрос, возникающий в результате обследования пациенток с выявленной вирусной инфекцией: является ли наличие вируса латентным «носителем» инфекции либо предиктором патологических процессов? Ведущая роль в реализации патологического процесса, безусловно, принадлежит иммунологическому статусу организма. Учитывая развитие гиперпластических процессов на фоне дисгормональных состояний, генетическую предрасположенность к развитию неоплазий, продолжается поиск и изучение средств, оказывающих комплексное действие на все звенья патогенеза.



**Рис. 1. Вирус папилломы человека (электронная микрофотография, увеличение 60 000)**

В особую группу с доказанной гиперпластической активностью и последующим канцерогенезом выделены вирусы папилломы человека (ВПЧ) (рис. 1). В настоящее время определены типы ВПЧ, наиболее часто выделяемые при развитии различных заболеваний. Следует особо подчеркнуть, что кроме папилломатоза различной этиологии, заболеваний женской половой сферы доказана этиологическая роль ВПЧ в развитии заболеваний мужских половых органов, кишечника.

**Тип ВПЧ – ассоциативные поражения:**

- 6 – остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы, папилломатоз гортани
- 11 – остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы

## Клинические признаки вирусассоциированных процессов



**Рис. 2. Клинические признаки патологических процессов репродуктивной системы, ассоциированных с ВПЧ и ВПГ**

- 16 – дисплазия эпителия шейки матки, влаглялица, вульвы, полового члена, злокачественные новообразования половых органов
- 18 – дисплазия эпителия шейки матки
- 30 – дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования гортани
- 31,33 – дисплазия эпителия шейки матки, реже – рак шейки матки
- 35,51,52,56,58 – дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования шейки матки
- 39,40 – дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
- 42,44,45 – дисплазия эпителия шейки матки, остроконечные кондиломы
- 43 – дисплазия эпителия шейки матки
- 53 – определяется в эпителиальных тканях органов урогенитального тракта, не ассоциируется с какими-либо патологическими изменениями
- 54 – остроконечные кондиломы
- 57 – папулезные высыпания ротовой полости, дисплазия эпителия шейки матки
- 59 – дисплазия эпителия вульвы
- 16+18+45 – 73,3% карцинома шейки матки
- 16+18+45 – 89,7% аденокарцинома шейки матки
- 16+18+45+31 – 76,9% карцинома шейки матки
- 16+18+45+59 – 92,7% аденокарцинома шейки матки
- 16+18+45+33+59 – 94,1% аденокарцинома шейки матки
- 61,62,68,70,73 – предрак и онкозаболевания урогенитального тракта.

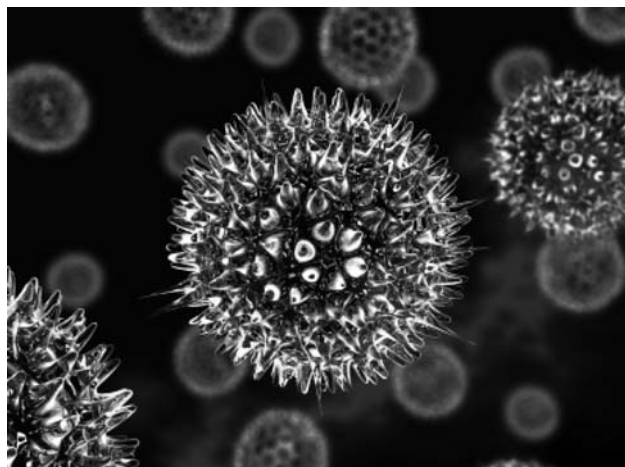
ВПЧ, относящийся к роду А семейства Papovaviridae, сохраняется при температуре 50 °С в течение 30 мин. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов; за онкогенные свойства вируса ответственны онкопротеины Е6 и Е7. Одним или более типами ВПЧ инфицировано не менее 50% взрослого населения, живущего активной половой жизнью; в большинстве случаев генитальная ВПЧ-инфекция у них является нераспространенной, протекающей субклинически или асимптомно (рис. 2). Генитальная ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность; заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев.

Не исключены случаи перинатальной передачи инфекции младенцам, рожденным от инфицированных матерей, во время родоразрешения через естественные родовые пути за счет аспирации околоплодных вод, цервикального или вагинального секрета. Случаи папилломатоза гортани, трахеи, бронхов встречаются у детей, рожденных с применением кесарева сечения, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции. Поэтому некоторые авторы считают нецелесообразным применение кесарева сечения с единственной целью – предупреждения заражения новорожденного ВПЧ. Также не являются противопоказанием роды через естественные родовые пути у пациенток с кондиломатозом половых органов, за исключением случаев механической обструкции родовых путей (при значительном разрастании кондилом).

Дисплазия шейки матки даже при наличии CIN III и онкогенных штаммов ВПЧ у беременных женщин также не является в настоящее время показанием для оперативного родоразрешения пациентки, а хирургическое лечение дисплазии с последующим курсом иммуномодулирующей и онкопротекторной терапии проводится в послеродовой период.

Особую актуальность имеет проведение прегравидарной подготовки, направленной на элиминацию ВПЧ и вирусных ассоциаций у женщин с латентными и субклиническими формами инфекции.

Инвазия вируса происходит через микроповреждения тканей. ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального



**Рис. 3. Вирус простого герпеса (электронная микрофотография, увеличение 40 000)**

слоя, которые затем являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток. Вирусы инфицируют делящиеся незрелые клетки базально-клеточного слоя, находящиеся близко к поверхности, что во многом объясняет частоту инфицирования шейки матки и нижней трети влаглялица и вульвы.

Вирусная ДНК включается в ядерный материал клетки хозяина. Интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, поскольку вирусная ДНК начинает контролировать клеточный генетический материал для воспроизводства ВПЧ-кодированных белков. Интеграция ВПЧ высокого риска в клеточный геном хозяина усиливает продукцию двух онкопротеинов – Е6 и Е7, взаимодействующих с эндогенными клеточными регуляторными белками, ведущими к дерегуляции цикла клеточной прогрессии, что является разрешающим моментом в формировании цервикальной неоплазии, образованию плоских кондилом, не видимых невооруженным глазом.

Однако, по мнению многих авторов, инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но не достаточным событием для развития рака. Для формирования неоплазии необходимы следующие факторы: во-первых, активная экспрессия генов Е6 и Е7, причем высокоонкогенных типов ВПЧ – 16 и 18; во-вторых, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16-ОН; в-третьих, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Первая стадия неоплазии CIN I характеризуется активной репликацией вируса и его бессимптомным выделением. Опухолевая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими инфекционными агентами: цитомегаловирусами, вирусом простого герпеса 2-го типа, *S. trachomatis*, микоплазмы, уреоплазмы.

Значительную роль в развитии патологических процессов играют вирусные ассоциации. Наиболее изученной, доказанной большим количеством исследований, является роль вируса герпеса человека (ВГЧ), в том числе вируса простого герпеса (ВПГ) – I и II типы ВГЧ (рис. 3). По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к ВПГ выявляют у 70–100% населения, к вирусу Эпштейна–Барр – ВГЧ-4 – у 50–85%, к цитомегаловирусу – ВГЧ-5 – почти у 100%.

Следует отметить возможную роль ВПГ (ВПГ-2 в ассоциации с ВПЧ, цитомегаловирусами, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки и рака предстательной же-

лезы. Доказано, что ВПГ-2 может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации.

Важным фактом в общеклинической практике является то, что вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза, а следовательно, могут способствовать поражению эндотелия различных сосудистых систем.

Доказано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние ВПГ на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. Кроме того, ВПГ являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа.

К факторам реализации патологических процессов в настоящее время относят: тип вируса и форму его существования в инфицированной клетке; иммунный статус организма; генетическую предрасположенность; эстрогенную насыщенность; микст-инфекции.

Поиск препаратов, которые отвечают требованиям комплексного действия на патологический процесс, максимально воздействующим на все звенья патогенеза гиперпластических процессов, не теряет своей актуальности. В настоящее время известны препараты, которые оказывают позитивное действие в борьбе с неоплазиями различных органов.

К таким препаратам относится Эпигалин® (Biohealth Int. GmbH Germany, ООО универсальное агентство «ПРО-ФАРМА»). В состав препарата входят эпигаллокатехин-3-галлат – 45 мг с индол-3-карбинолом – 200 мг. Природный состав, известный положительным действием на многие патологические состояния, определяет действие препарата.

Эпигаллокатехин галлат (EGCG) – это тип катехина – органического вещества из группы флавоноидов, обладающего выраженным антиоксидантным действием (содержится в больших количествах в зеленом чае). В настоящее время исследуется действие EGCG при онкологических заболеваниях, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, на работу головного мозга, в частности при болезни Альцгеймера, состоянии кожи.

Исследования свидетельствуют о том, что зеленый чай обладает способностью защищать организм от различных видов рака, включая рак легких, рак простаты и рак грудной железы. Причина этого, как считают ученые, содержащийся в чае EGCG. По данным Национального Онкологического Института США, лабораторные исследования на животных установили, что EGCG деактивирует оксиданты прежде, чем они успевают нанести вред клеткам, уменьшает количество и размер опухолей, препятствует росту раковых клеток. Отмечается способность EGCG в комбинации с тамоксифеном подавлять развитие рака груди у человека (*in vitro*) и у мышей (*in vivo*).

В лабораторных условиях было доказано, что катехины зеленого чая тормозят рост раковых клеток при раке простаты. Растворенные в воде, они снижали развитие опухоли со 100% до 20% у специально выведенной линии мышей, у которых спонтанно развивался рак простаты.

В исследовании итальянских ученых принимали участие мужчины с высоким риском развития рака простаты. В течение одного года 30 мужчин принимали 200 мг катехинов зеленого чая 3 раза в день. На девятом месяце в 1-й группе уровень простатического специфического антигена (ПСА) уменьшился на 17%, что позволило сделать вывод о профилактическом действии катехинов зеленого чая при развитии рака простаты.

Галлат эпигаллокатехина помогает защитить кожу от вредного воздействия ультрафиолетового излучения и предотвратить образование опухолей. Кроме того, он может бороться с проявлениями старения кожи.

По данным исследований, «потребление зеленого чая может уменьшить риск заражения ВИЧ, а также приостановить развитие заболевания». Хотя EGCG не является ни лекарством от ВИЧ, ни гарантированным способом избежать инфицирования, ученые рекомендуют использовать его на-

ряду с традиционными средствами, чтобы улучшить качество жизни инфицированных.

Механизм действия EGCG объясняют японские ученые: ВИЧ инфицирует Е-лимфоциты CD4 и для этого использует CD4-рецептор на молекулярном уровне. Как свидетельствуют лабораторные опыты, производя связку с молекулой CD4, EGCG препятствует последующему присоединению к ней вируса ВИЧ. Исследование установило, что EGCG производит связи с 80% рецепторов CD4 в течение первых 5 мин, а через 30 мин присоединяется к ним ко всем.

Поскольку иммуносупрессия характерна для вирусных инфекций и, тем более, для вирусных ассоциаций, следует ожидать подобного иммуномодулирующего действия препарата при наличии ассоциации ВПЧ и ВПГ (вирус герпеса также признан кофактором развития ВИЧ-инфекции и СПИДа). Установлено также, что EGCG препятствует синтезу онкобелков Е6 и Е7, характерных для развития ВПЧ-индуцированных процессов.

Основным фактором, усиливающим пролиферативную активность клеток репродуктивных органов, считается увеличение уровня эстрогенов как в крови, так и в самой ткани. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия, тормозит апоптоз. Кроме того, наличие гормонального дисбаланса, который проявляется в виде относительного гипопрогестеронемии, усиливает пролиферативное влияние эстрогенов на ткани.

Циркулирующие в кровотоке эстрогены проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома Р450. Эстрон и эстрадиол представляют только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные). Метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген; 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента СУР1А1 в печени и других тканях. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного действия на клетки. При участии цитохрома 3А4 образуется 16-альфа-ОНЕ1 (16-гидроксиэстрогены). Митогенность этого метаболита в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-ОНЕ1 может необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов; 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ), являющийся другим метаболитом эстрогена, так же, как и 16-альфа-ОНЕ1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-ОНЕ может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований.

Патогенетически значимым составляющим препарата Эпигалин® является индол-3-карбинол (I3C). I3C является биологически активным веществом экстракта семейства крестоцветных, блокирует гормонозависимые и гормоннезависимые механизмы, активирующие патологический клеточный рост в тканях репродуктивных органов-мишеней.

I3C действует на уровне экспрессии эстрогенозависимых генов, увеличивающих выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), циклинозависимой киназы (CDK), инсулиноподобного фактора роста (IGF). Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста стимулирует опухолевый ангиогенез и является фактором выживаемости для незрелых опухолевых сосудов, а повышение уровня

Уровни эстрадиола и прогестерона у пациенток основной и контрольной групп до начала и после 2 мес терапии (основная группа – с применением Эпигалина)

Гормоны	Основная группа, n=35		Контрольная группа, n=35		Норма (21 день менструального цикла)
	До начала терапии	Через 2 мес терапии	До начала терапии	Через 2 мес терапии	
Эстрадиол, пг/мл	380±1,7	290±1,8	290±1,8	290±1,8	51-376
Прогестерон, нмоль/л	6,4±0,21	6,67±0,87	6,43±0,22	6,46±0,95	6,69-56,63

VEGF является общим патогенетическим фактором развития многих гиперпластических процессов.

ИЗС за счет усиления активности ферментов системы цитохрома P450 нормализует баланс эстрогенов, подавляет образование проканцерогенного 16-ОНЕ и способствует смещению соотношения метаболитов эстрогенов в пользу образования 2-ОНЕ, предупреждает пролиферацию клеток в эстрогеночувствительных тканях, индуцирует процессы апоптоза.

Эпигалин® (сочетание ИЗС с EGCG) обладает мощным противовирусным эффектом в отношении ВПЧ, так как блокирует синтез проонкогенного белка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных этим вирусом, вызывает апоптоз клеток, подвергшихся вирусной опухольевой трансформации, одновременно с эстрогено нормализующим действием. Кроме того, индол-3-карбинол обладает способностью коррекции генетического дефекта синтеза белка BRCA1, ответственного за неопластические процессы в молочной железе и яичниках.

Следует отметить, что эффект действия индол-3-карбинола является дозозависимым – 400 мг в сутки, а применение данной дозы в течение 4 нед достоверно снижает содержание канцерогенных метаболитов. Суточная доза EGCG – 90 мг.

Способ применения препарата Эпигалин®: по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Рекомендованная длительность применения составляет 3–6 мес. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость, беременность и период лактации.

**Цель исследования:** определение эффективности применения препарата Эпигалин® в комплексном лечении женщин с клиническими (в том числе дисплазия шейки матки) и субклиническими формами заболеваний репродуктивных органов, ассоциированных с ВПЧ и ВПГ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Были обследованы 70 пациенток с наличием клинических, субклинических и латентных форм течения папилломавирусной инфекции (см. рис. 2). Основным критерием включения в исследуемые группы были положительные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ и ВПГ-2.

Пациентки были разделены на основную (n=35) и контрольную (n=35) группы. Клинические формы папилломавирусной инфекции в виде кондилом шейки матки, влагалища, наружных половых органов наблюдались у 20 (57,1%) пациенток основной группы и 19 (54,2%) – контрольной группы.

Следует отметить, что только у 6 (17,1%) пациенток основной и 5 (14,2%) пациенток контрольной групп 35 были выделены вирусные ассоциации ВПЧ и ВПГ при отрицательных результатах прочих инфектологических исследований.

Хламидийная инфекция диагностирована у 13 (37,1%) женщин основной группы и 15 (42,8%) – контрольной, уреоплазма – у 7 (20%) женщин основной и 6 (17,1%) – контрольной групп, микоплазма – у 10 (28,5%) женщин основной и 13 (37,1%) – контрольной групп. Кандидозный вагинит выявили у 14 (40%) женщин основной и 12 (34,2%) пациенток контрольной групп; бактериальный вагиноз – у 15 (42,8%) женщин основной и 18 (51,4%) пациенток контрольной групп. При бактериологическом посеве преобладали St. Epidermidis – 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup>, Str. haemolyticus – 10<sup>3</sup>–10<sup>5</sup>, St. aureus – 10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup> степени роста. Только у 3 (8,5%) пациенток основной и 4 (11,4%) пациенток контрольной групп выделена E.coli 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> степени роста и у 2 пациенток основной группы – Klebsiella 10<sup>3</sup> степени роста. У женщин, имевших только положительные результаты ПЦР на наличие вирусной инфекции, как правило, преобладали явления дисбиоза влагалища, хронический рецидивирующий кандидозный кольпит.

Цервицит диагностирован у 3 (8,5%) пациенток основной и 2 (11,4%) контрольной групп.

Дисплазия шейки матки CIN I констатирована у 10 (28,5%) пациенток основной группы и 9 (25,7%) – контрольной, CIN II – у 6 (17,1%) пациенток основной и 7 (17,1%) – контрольной групп. Пациенток с CIN III не включали в группы данного исследования, однако им после электрохирургического лечения также был назначен Эпигалин® курсом 6 мес.

Обращает на себя внимание нарушение менструального цикла в виде нерегулярных менструаций, увеличения длительности менструального цикла у 12 (34,2%) пациенток основной и 13 (37,1%) контрольной групп. Пациенткам с нару-

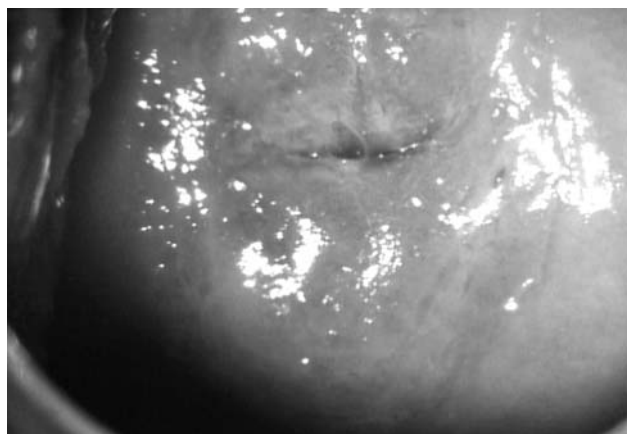


Рис. 4. Основная группа – кондиломы шейки матки до и после 2 мес терапии



**Рис. 5. Динамика диспластических изменений шейки матки после 2 мес применения препарата Эпигалин® (пациентки основной и контрольной групп)**

шением менструального цикла также проводили исследование уровней эстрадиола, прогестерона.

Пациентки обеих исследуемых групп получали этиотропную терапию в соответствии с выделенными возбудителями: макролиды либо фторхинолоны, противогрибковые препараты, пробиотики (Лациум Интимо), валацикловир по супрессивной схеме. Пациентки основной группы наряду с базисным курсом терапии получали Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в день ежедневно, курс – 6 мес. Эффективность терапии оценивали в соответствии с клиническими данными, инфектологическими исследованиями, а также ежемесячно проводили цитологическое исследование и кольпоскопию.

Специфическое лечение для нормализации гормонального фона не назначали. Учитывалась потенциальная возможность препарата Эпигалин® (в основной группе) нормализовать уровень эстрогенов и функцию эстрогенных рецепторов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе нормализация статуса с контрольными инфектологическими исследованиями наблюдалась уже через 1 мес терапии, полную регрессию симптомов констатировали через 2–3 мес (рис. 4). Наблюдалось отсутствие рецидивов герпетических и папилломатозных высыпаний, отсутствие патологических цитологических результатов – дискератоза, койлоцитоза, характерных для папилломавирусной инфекции.

Отрицательные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ – у 26 (74,2%) пациенток через 3 мес и у 34 (94,3%) пациенток через 6 мес терапии – были получены в группе препарата Эпигалин®. В то время как в контрольной группе отрицательные результаты ПЦР-исследования на наличие ВПЧ через 3 мес терапии были зафиксированы только у 2 (5,7%) пациенток, через 6 мес – у 3 (8,5%), что может быть связано с процессами самоэлиминации ВПЧ на фоне прочей противовоспалительной, противовирусной терапии. Отрицательные результаты по выявлению ВПГ фиксировали: в основной группе у 18 (51,4%) пациенток – через 3 мес и у 27 (77,1%) – через 6 мес терапии; в контрольной группе – соответственно через 3 мес у 12 (34,2%) и через 6 мес – у 22 (62,8%) пациенток.

Кроме того, наблюдалась положительная динамика результатов кольпоскопических исследований среди пациенток основной группы – регрессия дисплазии I степени у

5 (14,2%) пациенток, II степени у 4 (11,4%). Динамика общего количества наблюдений CIN I, CIN II, цервицитов в основной и контрольной группах до и после 2 мес терапии представлена на рис. 5.

В основной группе также фиксировали нормализацию менструального цикла у 9 из 12 пациенток, имевших до начала терапии нарушения цикла различного характера, что составило 75%, и только у 6 (46,1%) из 13 женщин в контрольной группе. Кроме того, у всех пациенток группы, получавшей Эпигалин® в комплексе терапии, наблюдалась нормализация повышенного до терапии уровня эстрадиола с относительным повышением уровня прогестерона, умеренно пониженного до лечения. Очевидно, данный результат обусловлен эффектами IЗС и EGCG на метаболизм эстрогенов и их влиянием на органы-мишени. Уровни эстрадиола и прогестерона у пациенток основной и контрольной групп до и после 2 мес терапии представлены в таблице.

Пациенткам, у которых имела место CIN II после 3 мес наблюдения проводили электрохирургическое лечение с последующим продолжением курса валацикловира по супрессивной схеме; в период реабилитации применяли комплексные фитосуппозитории с гиалуроновой кислотой (Ревитакса), а также в основной группе – Эпигалин® по 1 капсуле 2 раза в сутки курсом до 6 мес.

Контрольные исследования ПЦР в основной группе показали элиминацию ВПЧ у 33 (94,4%) пациенток и ВПГ – у 31 (88,5%) пациентки из 35. В то время как в группе контроля отрицательные показатели ПЦР на ВПЧ фиксировали у 27 (77,1%) пациенток и на ВПГ – у 29 (82,8%) из 35 пациенток.

В результате анализа полученных клинических данных можно констатировать, что Эпигалин® является эффективным препаратом, который можно использовать в комплексном лечении клинических и субклинических форм вирусных инфекций, генитальных неоплазий. Механизмы позитивного влияния препарата на инфектологическую составляющую патологических процессов подлежат дальнейшему изучению, препарат может быть широко использован при лечении воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, неоплазиях яичников, матки.

### ВЫВОДЫ

1. Данные исследования показали, что Эпигалин® является эффективным, патогенетически обоснованным препаратом для лечения поражений репродуктивной системы, вызванных ВПЧ, вирусными ассоциациями ВПЧ и ВПГ, микст-инфекцией.

2. В качестве монотерапии Эпигалин® может быть рекомендован для лечения пациенток с латентными и субклиническими формами ВПЧ-поражений при условии постоянного динамического наблюдения (цитологическое исследование, кольпоскопия ежемесячно), а также в комплексе реабилитационной терапии после электрохирургического лечения шейки матки.

3. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется скрининг-исследование на наличие вирусных ассоциаций ВПЧ и ВПГ. Обязательному обследованию подлежат пациентки с наличием неопластических процессов репродуктивных органов, грудной железы, с генетическим онкоанамнезом, репродуктивными потерями.

4. Также Эпигалин® может быть рекомендован как препарат прегравидарной подготовки с периодом применения 3–6 мес, в том числе женщинам с анамнезом репродуктивных потерь, ВПЧ-ассоциированных поражений половых органов, вирусных ассоциаций.

5. Препарат Эпигалин® может быть рекомендован паре, в которой хотя бы у одного из партнеров выделен ВПЧ, либо в случаях ассоциаций ВПЧ и ВПГ с учетом комплексного действия препарата на все звенья патогенеза.

**Патогенетична терапія вірусасоційованих захворювань у гінекологічній практиці**  
**В.В. Бобрицька**

**Pathogenetic therapy virus associated diseases in gynecological practice**  
**V. V. Bobrytska**

**Мета дослідження:** визначення ефективності застосування Епігаліну в комплексному лікуванні жінок з клінічними (в тому числі дисплазія шийки матки) і субклінічними формами захворювань репродуктивних органів, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ) і вірусом простого герпесу (ВПГ).

**Матеріали та методи.** Були обстежені 70 пацієнок з наявністю клінічних, субклінічних і латентних форм перебігу папіломавірусної інфекції. Основним критерієм включення в досліджувані групи були позитивні результати ПЛР-дослідження на наявність ВПЛ і ВПГ-2. Пацієнтки були розподілені на основну (n=35) і контрольну (n=35) групи. Жінкам обох досліджуваних груп застосовували етіотропну терапію відповідно до виділених збудників. Пацієнтки основної групи разом з базисним курсом терапії отримували препарат Епігалін® по 1 капсулі 2 рази на день щодня, курс – 6 міс. Пацієнтки контрольної групи даний препарат не отримували. Ефект терапії в обох групах оцінювали відповідно до клінічних даних, інфектологічних досліджень, а також щомісяця проводили цитологічне дослідження і кольпоскопію.

**Результати.** В основній групі нормалізація статусу з контрольними інфектологічними дослідженнями спостерігалася вже через 1 міс терапії, повну регресію симптомів констатували через 2–3 міс. Спостерігалась відсутність рецидивів герпетичних і папіломатозних висипань, відсутність патологічних цитологічних результатів – дискератозу, койлоцитозу, характерних для папіломавірусної інфекції.

**Заключення.** Епігалін® може бути рекомендований для лікування пацієнок з латентними і субклінічними формами ВПЛ за умови постійного динамічного спостереження, а також у комплексі реабілітаційної терапії після електрохірургічного лікування шийки матки, в комплексній терапії неопластичних станів репродуктивних органів.

**Ключові слова:** Епігалін®, дисплазія шийки матки, ВПЛ, ВПГ.

**The aim of the study:** to determine the effectiveness of the use Apigalin in complex treatment of women with clinical (including cervical dysplasia) and subclinical forms of diseases of the reproductive organs associated with the human papillomavirus (HPV) and herpes simplex virus (HSV).

**The materials and methods.** There were examined 70 patients with presence of clinical, subclinical and latent forms of human papillomavirus infection. The main inclusion criterion in the study group were positive results of PCR studies for the presence of HPV and HSV-2. The patients were divided into primary (n=35) and control (n=35) groups. Women of both studied groups used causal treatment according to the isolated pathogens. Patients of the main group together with a basic therapy received the drug Apigalin 1 capsule 2 times a day, daily rate - 6 months. Patients in the control group is not received this drug. The effect of therapy in both groups was evaluated according to clinical data, Infectology studies as well as monthly conducted Cytology and colposcopy.

**Results.** In the main group normalization of the status of the control Infectology studies was observed already after 1 month of therapy, complete regression of symptoms was observed in 2-3 months. There was no recurrence of herpetic and papillomatous lesions, no pathological cytological results - dyskeratosis, koilocytes that are characteristic of human papillomavirus infection.

**Conclusion.** Apigalin can be recommended for the treatment of patients with latent and subclinical forms of HPV, in treatment of continuous dynamic monitoring; as well as in complex rehabilitation therapy after electrosurgical treatment of the cervix, in the complex therapy of neoplastic conditions of the reproductive organs.

**Key words:** Apigalin, cervical dysplasia, HPV, HSV.

**Сведения об авторе**

**Бобрицкая Виктория Владимировна** – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 327-13-31. E-mail: bobrytska@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Борис О.М. Сучасні підходи до комплексного лікування та профілактики рецидивів папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21).
2. Воробйова Л.І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // Здоров'я жінки. – 2015. – № 3 (99).
3. Волошина Н.Н. и соавт. Профилактика рака репродуктивных органов // Н.Н. Волошина, С.Н. Пашенко, Н.А. Волошин, Н.Ф. Щуров, О.Ю. Петрова // Здоровье женщины. – 2014. – № 9 (95).
4. Киселев И.В., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах системы. – М.: ЗАО «\_\_\_», 2008. – 48 с.
5. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А., Козлов С.В. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочной железы // Лечащий врач (Мед. научно-практический журнал). – 2012. – №7.
6. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин // Здоровье женщины. – 2013. – № 7 (83). – С. 51–57.
7. Sartippour M.R., Pietras R., Marquezgarban D.C. et al The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer // Carcinogenesis, 2006 Dec; 27 (12): 2424–33.
8. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // CancerLett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.

Статья поступила в редакцию 16.05.2016