

Оптимизация терапии диспластических ВПЧ-ассоциированных процессов

В.В. Бобрицкая

Харьковская академия последипломного образования

Цель исследования: определение степени риска развития клинических форм папилломавирусной инфекции (ПВИ) и возможных путей лечения и профилактики диспластических заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 пациенток с диагностированным наличием онкогенных штаммов ВПЧ 16–68 (с использованием метода генотипирования). Пациентки были разделены на 3 группы в соответствии с терапией, направленной на патогенетические механизмы развития ПВИ и имеющей целью уменьшение вирусной нагрузки, клинических проявлений, а также возможную элиминацию ВПЧ. Первая (I) группа – 30 человек – получала инъекции α -интерферона-2b – по 3 млн ежедневно, 10 инъекций; курсовая доза – 30 млн. Курс повторяли в случае положительных результатов ВПЧ (предварительно выделенных штаммов) по той же схеме либо с интервалом в 1–2 сут; курсовая доза – 30 млн. Вторая (II) группа – 30 человек – получала индол-3-карбинол с эпигаллокатехин-3-галлатом (I3C+EGCG) – препарат Эпигалин® – в дозе 400 мг I3C и 90 мг EGCG (2 капсулы в сутки). Курс приема Эпигалина® – до 6 мес. В группу контроля вошли пациентки в количестве 30 человек, не получавшие специфической иммуномодулирующей онкопротекторной терапии. **Результаты.** В результате проведенной терапии через 3 мес в I группе пациенток, получавших α -интерферон-2b, элиминация ВПЧ наблюдалась в 76,2% случаев, во II группе, получавшей Эпигалин® – в 86,4% случаев и в группе контроля, не получавшей дополнительной метаболической терапии, – в 24% случаев. Через 6 мес в I группе элиминация ВПЧ составила 92,6%, во II группе 95,8%, что также демонстрирует более высокие результаты эффективности проводимых мероприятий с использованием I3C+EGCG – Эпигалина®. Среди пациенток, получавших в период реабилитации после диатермокоагуляции (ДЭК) вагинальные суппозитории Ревитакса (гиалуроновая кислота, чайное дерево, календула, алоэ, центелла), эпителизация происходила на 7–10 сут ранее, а также без грубой рубцовой деформации.

Заключение. Использование метаболической иммунной «заместительной» терапии папилломавирусной инфекции демонстрирует более высокие результаты, чем изолированное использование электрохирургического (радиоволнового) лечения дисплазий. Препарат Эпигалин® (сочетание 400 мг I3C и 90 мг EGCG) является эффективным онкопротекторным, нормализующим эстрогенный баланс препаратом, способствующим элиминации ВПЧ. Сочетание препарата Эпигалин® с комплексным репаративным и антисептическим действием с натуральными свечами Ревитакса является оптимальным в случаях электрохирургического лечения поражений, вызванных ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, элиминация, интерферон, Эпигалин®, Ревитакса.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее часто изучаемых в настоящее время факторов развития патологии репродуктивной системы [1]. Известна роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии диспла-

стических процессов различной локализации как женского, так и мужского организма. Однако единственная, оптимальная и наиболее эффективная схема терапии инфекционных поражений, на сегодня не определена [2, 3].

Реализация диспластического, в том числе онкогенного, потенциала ВПЧ зависит от множества различных факторов, а также значительно увеличивается при сочетании нескольких составляющих.

Большое количество данных экспериментальных и клинических исследований подтверждают взаимосвязь ВПЧ различного онкогенного потенциала не только с дисплазией шейки матки, но и с неопластическими процессами пищеварительного тракта, урогенитальной области. И хотя на современном этапе развития научных знаний роль онкогенных штаммов ВПЧ в развитии дисплазий и рака шейки матки является доказанным фактом, многие авторы указывают на возможное наличие ПВИ при отсутствии клинических признаков диспластических процессов [9]. И наоборот, кожные и генитальные дисплазии возникают в случае отсутствия подобной инфекции (либо отрицательных лабораторных результатов).

Различиям в воздействии вирусов высокого и низкого риска можно найти частичное объяснение, основанное на эпидемиологических данных, предположение о взаимодействии ВПЧ и других факторов имеет определенный экспериментальный базис. По мере увеличения объема знаний, особенно при исследовании таких систем, как монослойные культуры клеток коллагена и трансгенные мыши, а также усовершенствования методов определения ВПЧ в клиническом материале весьма вероятно будет подтверждена роль ВПЧ и определены новые механизмы его действия.

В настоящее время полагают, что иммунный статус, повышение уровня провоспалительных цитокинов и клеток воспаления имеют важное, но не единственно определяющее значение [5]. Эффективность иммунного ответа, факторы, влияющие на восприимчивость вирусов, зависимость от штаммов ВПЧ – все эти факторы требуют дальнейшего изучения. Особенность вирусной инфекции – малосимптомное течение с одновременным развитием опасных изменений (рис. 1). Действительно, последние гипотезы, касающиеся цервикального канцерогенеза, предполагают три группы различных событий: выключение контролирующего рост генов, например p53 и Rb-1, приводящее к поражениям низкой степени тяжести; интерференция с генами хозяина, участвующими в контроле транскрипции вирусных генов, что приводит к поражениям высокой степени тяжести; уклонение от иммунной атаки, приводящее к инвазивному заболеванию [1, 2, 7]. ВПЧ-инфекция занимает центральное положение в этой модели и обладает уникальной способностью отмены функции гена хозяина и осуществления трансформирующей и транскриптивирующей функций одновременно в нескольких направлениях. Таким образом, ВПЧ способен нанести несколько генетических «ударов» и поэтому при определенных обстоятельствах обуславливает участие нескольких компонентов в неопластическом процессе.

В лечении папилломавирусных поражений, наряду с местным лечением, хирургическим удалением диспластичес-



Рис. 1. Клинические особенности вирусассоциированных заболеваний

ких образований широко используют иммуномодулирующие препараты [5, 6, 8]. Интерферон как наиболее доступный препарат «заместительного» иммунного ответа достаточно широко используют в схемах противовирусного лечения [2, 6]. Целесообразным представляется применение инъекционных форм интерферона с учетом более выраженного системного действия препарата. Недостатком интерферонотерапии можно считать гипертермию после инъекции, гриппоподобное состояние, требующее дополнительной симптоматической терапии.

Препаратом онкопротекторного, метаболического действия, нормализующим уровень эстрогенных фракций в организме, является сочетание индол-3-карбинола с эпигаллокатехин-3-галлатом – Эпигалин®. Известно, что эпигаллокатехин используют в программах неспецифической профилактики онкологических заболеваний предстательной железы, грудных желез, шейки матки. В программах, направленных на элиминацию ВПЧ, с учетом множества патогенетических механизмов препарат может быть также терапией выбора [1, 4, 9, 10].

Учитывая эффективность различных по своему действию препаратов, представляется целесообразным определение клинических ситуаций, требующих назначения тех или иных схем терапии, потенциальной эффективности комплексных схем лечения.

Цель исследования: определение степени риска развития клинических форм ПВИ и возможных путей лечения и профилактики диспластических заболеваний, вызванных ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 90 пациенток с диагностированным наличием онкогенных штаммов ВПЧ 16–68 (с использованием метода генотипирования). Генотипирование ВПЧ дает дополнительные возможности определения прогноза течения заболевания, так как выявление нескольких генотипов вируса ассоциировано с менее благоприятным прогнозом течения заболевания и более высоким риском персистенции. Данный контингент пациенток требует более тщательного клинического и лабораторного наблюдения.

Проведение генотипирования позволяет отличить реинфицирование от персистенции инфекции при повторном визите пациента. Получать подобную информацию тем более важно, так как опасность представляет именно хроническая персистентная форма инфекции, а «свежее» инфицирование, наиболее вероятно, спонтанно излечивается.

О реинфицировании свидетельствует изменение спектра генотипов, о персистирующей инфекции – сохранение

генотипа вируса через год после первого тестирования; повторное инфицирование тем же генотипом вируса после самостоятельного излечения практически не наблюдается.

С целью определения степени риска реализации онкогенного потенциала диагностированных штаммов ВПЧ мы разработали шкалу, включающую оценку клинических признаков и данных анамнеза, а также сопоставили ее с наличием клинических форм заболевания. Оценка степени риска осуществляли в баллах от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности патологии, а также наличия в анамнезе диспластических заболеваний, дисгормональных состояний у пациенток и их ближайших родственников (с учетом генетической природы предрасположенности к развитию онкологических заболеваний).

Учитывали: медицинский анамнез, онкологический анамнез семьи, наличие прочих генитальных инфекций, в том числе в анамнезе, гиперпластические процессы в матке и грудных железах, а также соотношение эстрадиол/прогестерон, фракций эстрогенов – эстрон, эстрадиол. Выполняли цитоморфологическое (метод жидкостной цитологии) и кольпоскопическое исследования.

Следует подчеркнуть, что результат шкалы степени риска развития онкопатологии выше 10 баллов в 76,8% случаев соответствовал различным степеням дисплазии шейки матки, в 6,8% случаев – наличию кондилом шейки матки (что, как правило, чаще ассоциируется с ВПЧ низкой степени риска).

Пациентки с результатами по шкале от 10 до 25 баллов были разделены на 3 группы в соответствии с терапией, направленной на патогенетические механизмы развития ПВИ и имеющей целью уменьшение вирусной нагрузки, клинических проявлений, а также возможную элиминацию ВПЧ.

Первая (I) группа – 30 человек – получала инъекции α-интерферона-2b – по 3 млн ежедневно, 10 инъекций; курсовая доза – 30 млн. Курс повторяли в случае положительных результатов ВПЧ (предварительно выделенных штаммов) по той же схеме либо с интервалом в 1-2 сут; курсовая доза – 30 млн.

Вторая (II) группа – 30 человек – получала индол-3-карбинол с эпигаллокатехин-3-галлатом (IЗС+EGCG) – препарат Эпигалин® – в дозе 400 мг IЗС и 90 мг EGCG (2 капсулы в сутки). Курс приема Эпигалина® – до 6 мес.

В группу контроля вошли пациентки в количестве 30 человек, не получавшие специфической иммуномодулирующей онкопротекторной терапии.

Пациенткам с CIN II, кондиломами урогенитальной области проводили электрохирургическое удаление патологических образований (радиоволновым методом), а также местное лечение комплексным антисептическим и ранозаживляющим препаратом с гиалуриновой кислотой – вагинальные свечи Ревитакса. Ревитаксу применяли по 1 суппозиторию в сутки в течение 10 дней с 7–10-го дня после диатермокоагуляции (ДЭК).

У пациенток всех групп наблюдения через 3 мес и 6 мес проводили повторное исследование на наличие ВПЧ-инфекции, а также оценивали степень и сроки эпителизации тканей шейки матки и слизистой оболочки влагалища после ДЭК дисплазий и удаления папилломатозных поражений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной терапии через 3 мес в I группе пациенток, получавших α-интерферон-2b, элиминация ВПЧ наблюдалась в 76,2% случаев, во II группе, получавшей Эпигалин® – в 86,4% случаев и в группе контроля, не получавшей дополнительной метаболической терапии, – в 24% случаев (рис. 2).



Рис. 2. Элиминация ВПЧ среди пациенток групп наблюдения через 3 мес



Рис. 3. Элиминация ВПЧ среди пациенток групп наблюдения через 6 мес

В группе пациенток, получавших Эпигалин®, также констатируется нормализация соотношения эстрогены/прогестерон, фракций эстрогенов, что не было отмечено у пациенток, получавших интерферонотерапию. Очевидно, данный факт является также способствующим нормализации комплекса защиты от возникновения диспластических процессов, вызванных ВПЧ, и повышает порог восприимчивости эпителиальной ткани к персистенции ПВИ.

Через 6 мес в I группе элиминация ВПЧ составила 92,6%, во II группе – 95,8%, что также демонстрирует более высокие результаты эффективности проводимых мероприятий с использованием I3C+EGCG – Эпигалина® (рис. 3). Возможно, определяющую роль играет также оптимальная дозировка составляющих в данном препарате. Известно, что эффекты I3C (не менее 400 мг в сутки), а также EGCG (не менее 90 мг в сутки), являются дозозависимыми, что соответствует составу препарата Эпигалин®.

Следует отметить, что среди пациенток, получавших в период реабилитации после ДЭК вагинальные свечи Ревитакса (гиалуроновая кислота, чайное дерево, календула, алоэ, центелла), эпителизация происходила на 7–10 сут ранее, а также без грубой рубцовой деформации. Конечно, следует отметить, что рубцовая деформация шейки матки, слизистой обо-

лочка влагалища после ДЭК может быть обусловлена превышением экспозиции коагуляции, нарушением режима обработки либо сопутствующими инфекционными факторами, которым не было уделено должного внимания до вмешательства. Однако дополнительное применение натуральных суппозиториях Ревитакса, на наш взгляд, значительно улучшает процессы репарации. Кроме того, растительные компоненты, входящие в состав Ревитаксы (чайное дерево, алоэ, календула), обладают в том числе и противовирусным действием.

ВЫВОДЫ

Использование метаболической иммунной «заместительной» терапии папилломавирусной инфекции демонстрирует более высокие результаты, чем изолированное использование электрохирургического (радиоволнового) лечения дисплазий. Препарат Эпигалин® (сочетание 400 мг I3C и 90 мг EGCG) является эффективным онкопротекторным, нормализующим эстрогенный баланс препаратом, способствующим элиминации ВПЧ. Сочетание препарата Эпигалин® с комплексным репаративным и антисептическим действием с натуральными свечами Ревитакса является оптимальным в случаях электрохирургического лечения поражений, вызванных ВПЧ.

Оптимізація терапії диспластичних ВПЛ-асоційованих процесів В.В. Бобрицька

Мета дослідження: визначення ступеня ризику розвитку клінічних форм папіломавірусної інфекції (ПВИ) та можливих шляхів лікування і профілактики диспластичних захворювань, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 90 пацієнток з діагностованою наявністю онкогенних штамів ВПЛ 16–68 (з використанням методу генотипування). Пацієнтки були розподілені на 3 групи відповідно до терапії, спрямованої на патогенетичні механізми розвитку ПВИ і має на меті зменшення вірусного навантаження, клінічних проявів, а також можливу елімінацію ВПЛ. Перша (I) група – 30 осіб – отримувала ін'єкції α-інтерферону-2b – по 3 млн щодня, 10 ін'єкцій; курсова доза – 30 млн. Курс повторювали у разі позитивних результатів ВПЛ (попередньо виділених штамів) за тією самою схемою або з інтервалом в 1–2 доби; курсова доза – 30 млн. Друга (II) група – 30 осіб – отримувала індол-3-карбінол з епігаллокатехін-3-галлат (I3C + EGCG) – препарат Епігалін® – у дозі 400 мг I3C і 90 мг EGCG (2 капсули на добу). Курс прийому Епігалін® – до 6 міс. До групи контролю увійшли пацієнтки у кількості 30 осіб, які не отримували специфічної імуномодулювальної онкопротекторної терапії.

Результати. У результаті проведеної терапії через 3 міс у I групі пацієнток, які отримували α-інтерферон-2b, елімінація ВПЛ спостерігалася у 76,2% випадків, у пацієнток II групи, які отримували Епігалін® – у 86,4% випадків і в групі контролю, що не одержувала додаткової метаболическої терапії, – у 24% випадків. Через 6 міс у I групі елімінація ВПЛ склала 92,6%, у II групі 95,8%, що також демонструє більш високі результати ефективності проведених заходів з використанням I3C + EGCG – Епігалін®. Серед пацієнток, які отримували у період реабілітації після діатермокоагуляції (ДЕК) вагінальні супозиторії Ревітакса (гіалуронова кислота, чайне дерево, календула, алоє, центелла), епітелізація відбувалася на 7–10 діб раніше, а також без грубої рубцевої деформації.

Заключення. Використання метаболическої імунної «замісної» терапії папіломавірусної інфекції демонструє більш високі результати, ніж ізольоване використання електрохірургічного (радіохвильового) лікування дисплазій. Препарат Епігалін® (поєднання 400 мг I3C і 90 мг EGCG) є ефективним онкопротекторним, нормалізує естрогенний баланс препаратом, що сприяє елімінації ВПЛ. Поєднання препарату Епігалін® з комплексною репаративною та антисептичною дією з природними супозиторіями Ревітакса є оптимальним у випадках електрохірургічного лікування уражень, спричинених ВПЛ.

Ключові слова: вірус папіломи людини, елімінація, інтерферон, Епігалін®, Ревітакса.

Therapy optimization dysplastic HPV-associated processes

V.V. Bobrytska

The objective: to determine the level of risk of developing clinical forms of papilloma virus infection (PVI) and possible ways of treatment and prevention of dysplastic diseases caused by human papilloma virus (HPV).

Patients and methods. The study included 90 patients with diagnosed of oncogenic strains of HPV 16-68 (using the method of genotyping). The patients were divided into 3 groups in accordance with treatment aimed at the pathogenetic mechanisms of development of PVI and with the aim of reducing viral load, clinical manifestations and possible elimination of HPV. The first (I) group - 30 people - were given an injection of α -interferon 2b 3 mln per day, 10 injections; course dose - 30 mln. The course repeated in case of positive results of HPV (pre-selected strains) according to the same scheme or at intervals of 1-2 days; course dose - 30 mln. Second (II) group - 30 people - received indole-3-carbinol with epigallocatechin-3-gallate (I3C+EGCG) - a drug Epigalin® in the dose of 400 mg I3C and 90 mg EGCG (2 capsules per day). The course of taking in Epigalin® continued 6 months. The control group included patients in the amount of 30 people who did not receive specific oncoprotective immunomodulatory therapy.

Results. As a result of the therapy after 3 months in group I patients who had received α -interferon-2b, elimination of HPV was observed in 76.2% of cases; in group II, treated with Epigalin® – in 86.4% of cases and in the control group not receiving additional metabolic therapy in 24% of cases. After 6 months in group I elimination of HPV was 92.6%, in group II it was 95.8%, which also shows better results of the effectiveness of interventions using I3C+EGCG – Epigalin®. Among patients treated in the period of rehabilitation after diathermocoagulation (DEC) drug Revitaxa (hyaluronic acid, tea tree, calendula, aloe vera, centella), epithelialization occurred on 7-10 days earlier, and without rough scar deformation.

Conclusion. The use of metabolic immune replacement therapy of papillomavirus infection shows better results than the isolated use of electrosurgical (radio wave) treatment of dysplasia. The drug Epigalin® (a combination of 400 mg I3C and 90 mg EGCG) is an effective oncoprotective, normalizing the balance of estrogen with the drug, contributing to the elimination of HPV. The combination of the drug Epigalin® with a comprehensive reparative and antiseptic drug Revitaxa (suppositories) is optimal in cases of surgical treatment of lesions caused by HPV.

Key words: human papilloma virus, elimination, interferon, Epigalin®, Revitaxa.

Сведения об авторе

Бобрицкая Виктория Владимировна – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. 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. Воробьова Л.І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // Здоровье женщины. – 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 «МираксФарма», 2008. – 48 с.
5. Лазаренко Л.Н., Лигирда Н.Ф., Воробьева Л.И., Потеня Г.Ф., Демченко О.Н., Спивак Н.Я. Изменение цитокинетического профиля организма и показателей клеточного иммунитета у больных дисплазией шейки матки, индуцированной папилломавирусами // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8.
6. Папилломавирусная инфекция и система интерферона // Лазаренко Л.Н., Спивак Н.Я., Михайленко О.Н. и др. – К.: Украинский фитосоциологический центр, 2008.
7. 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.
8. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – М., 2008. – 188 с.
9. 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.
10. Sartippour M.R., Pietras R., Marquez-garban D.C. et al The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer // Carcinogenesis, 2006 Dec; 27(12):2424–33.
11. 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 // Cancer Lett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.
12. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection // Gynecologic Oncology. – Vol. 107, № 2, suppl 1, nov. 2007. – P. 14–19.

Статья поступила в редакцию 11.10.2016