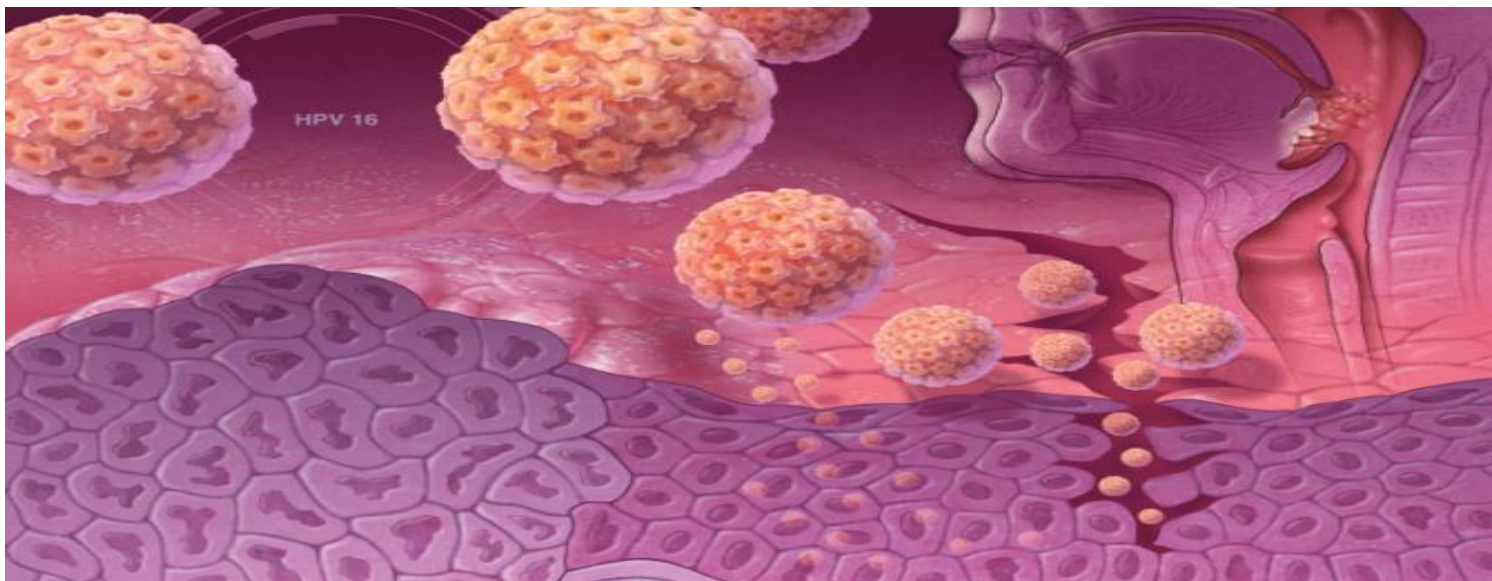




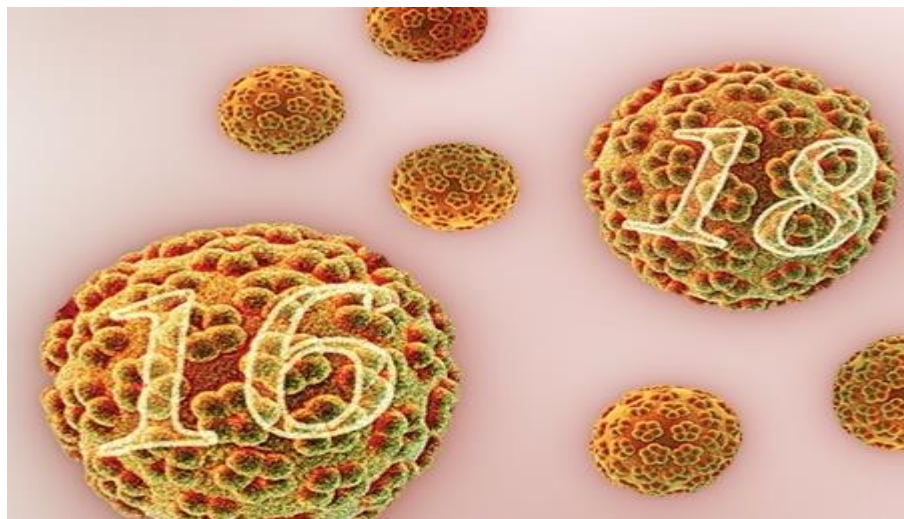
Новые возможности терапии ВПЧ поражений шейки матки

Проф. Л. И. Мальцева

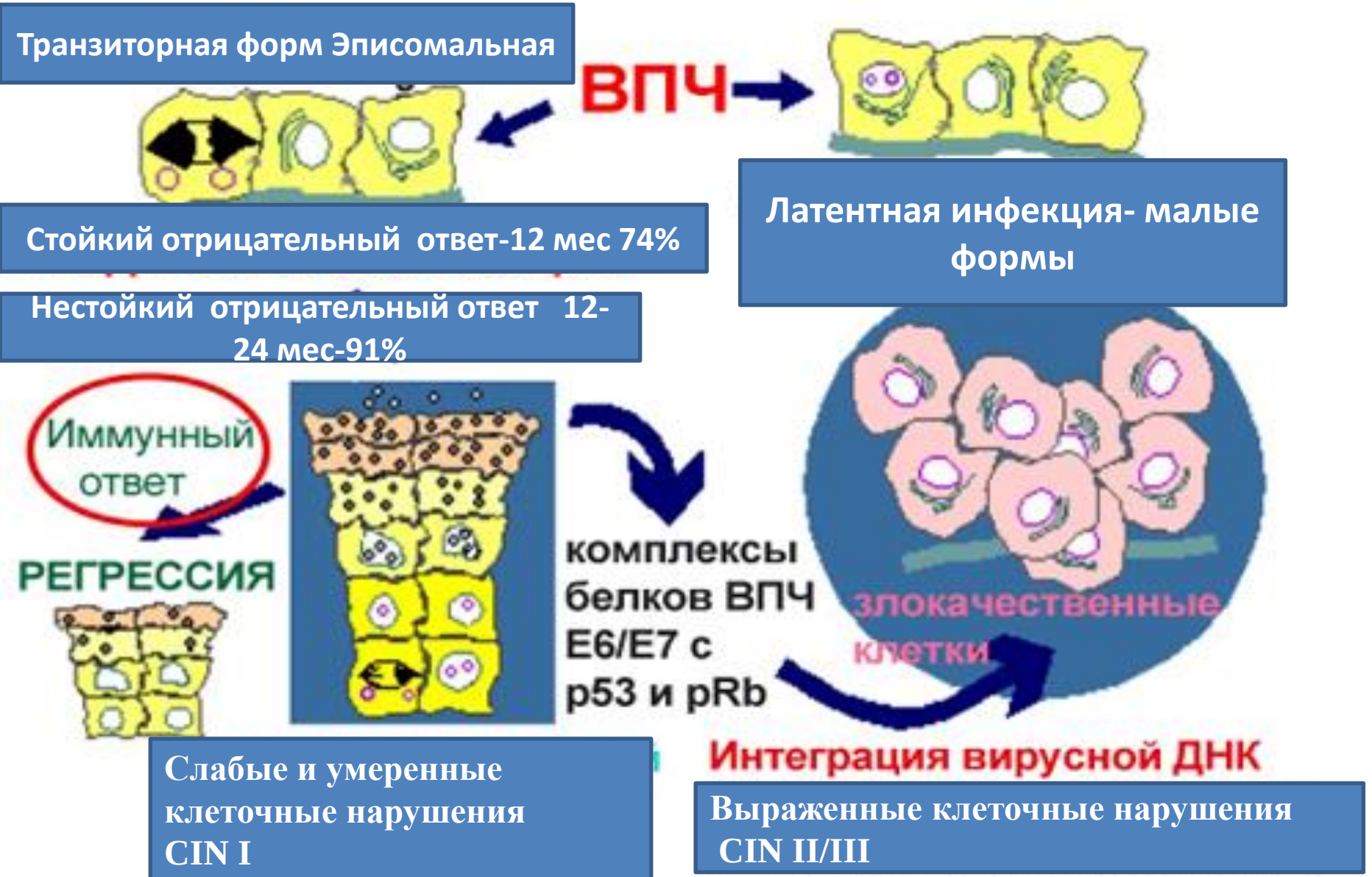
2019

Классификация штаммов ВПЧ по их канцерогенности (IARS 2016)

- Высокий риск(онкогенные 96% рака)
16,18,31,33,33,39,45,51,52,56,58,59
- Возможно канцерогенные(2,6% рака)
26,69,82,30,53,66,70.85,97,67,34,73



Формы существования ВПЧ



Особенности ВПЧ инфекции

« Малые» формы поражения шейки при ВПЧ инфекции- длительная персистенция(более 1 года) при нормальных цитологических результатах

ASCCP 2012

Малые формы могут реализоваться в LSIL В HSIL к концу второго года наблюдения.

Е. Г. Сычева с соавт 2018

Цитологическая и гистологическая терминология , характеризующие дисплазию шейки матки

Соответствие цитологических и гистологических классификаций					
Система LAST	Цитология	LSIL	HSIL		
	Гистология	LSIL	Тест p16 отрицательный	HSIL	
Классификация Бетесда	Цитология	LSIL	HSIL		
	Гистология	LSIL	CIN 2	CIN 3	
Предыдущая терминология		Легкая дисплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия	Карцинома in situ

**LAST(Lover Anogenital Sqamous Terminology)- LSIL (CINI)
и HSIL(CINII)
при положительном P16- CIN III или карцинома in situ.**

Принципы наблюдения по рекомендациям American society for colposcopy and cervical pathology и 24 международных сообществ.

- Цитологический скрининг с 21 года**

Два подхода к наблюдению за пациентками с CIN:

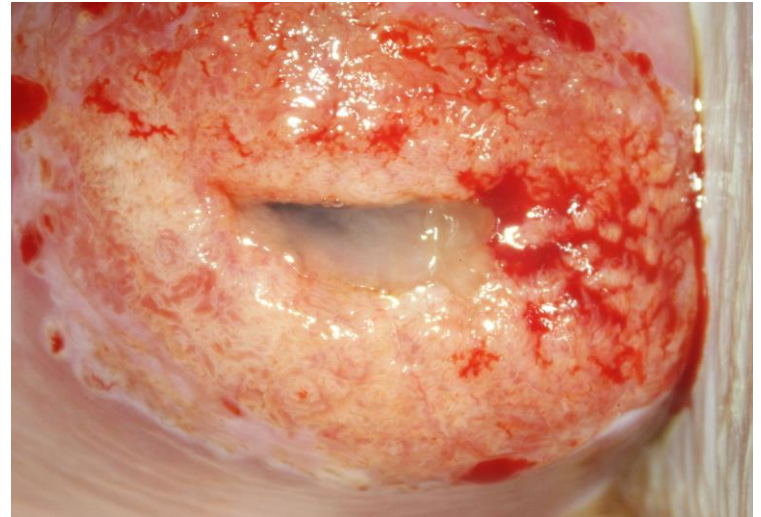
- 1 Консервативное наблюдение с проведением КО теста(цитология+ обследование на ВПЧ), кольпоскопии и биопсии шейки матки.**
- 2. Проведение эксцизионных процедур или абляции переходной зоны.**

- Консервативное наблюдение оправдано всегда у женщин очень молодого возраста за исключением выявленного рака шейки матки(0,15 случая на 100 000 женщин).
- Обнаружение дисплазии у женщин до 21-24 лет- основание также для консервативной терапии в связи с крайне низким риском РШМ(1,4% на 100 000 женщин)
- В возрасте 25-39 лет-5,9-14,2% на 100 000

Рис. 4. Ведение пациенток молодого возраста с гистологически подтвержденной CIN 2–3.



Воспаление - важное звено патогенеза ВПЧ!



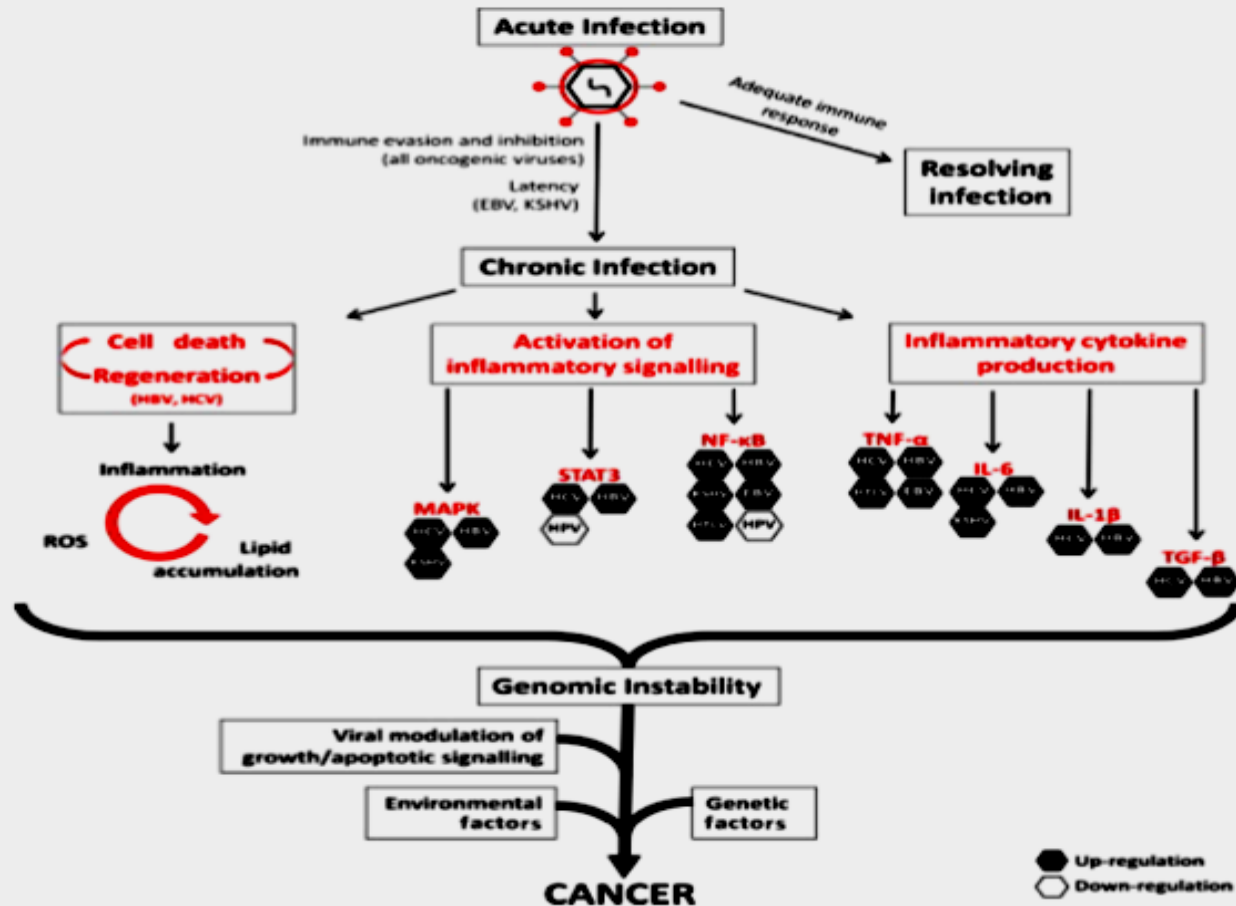
Прямая активация ВПЧ воспаления опосредуется

делением вирусных частиц,

вирусными белками и продукцией цитокинов

Хроническое воспаление приводит к окислительному и nitrative стрессу и повреждению ДНК

Yamamoto M, Taguchi Y, Ito-Kureha T, Semba K, Yamaguchi N, Inoue J. NFkappaB non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. Nat Commun. 2013;4:2299. 19. Sun S, Chang J, Jin J. Regulation of nuclear factor-kB in autoimmunity. Trends Immunol. 2013;34:282–289



Advances in Tumor Virology

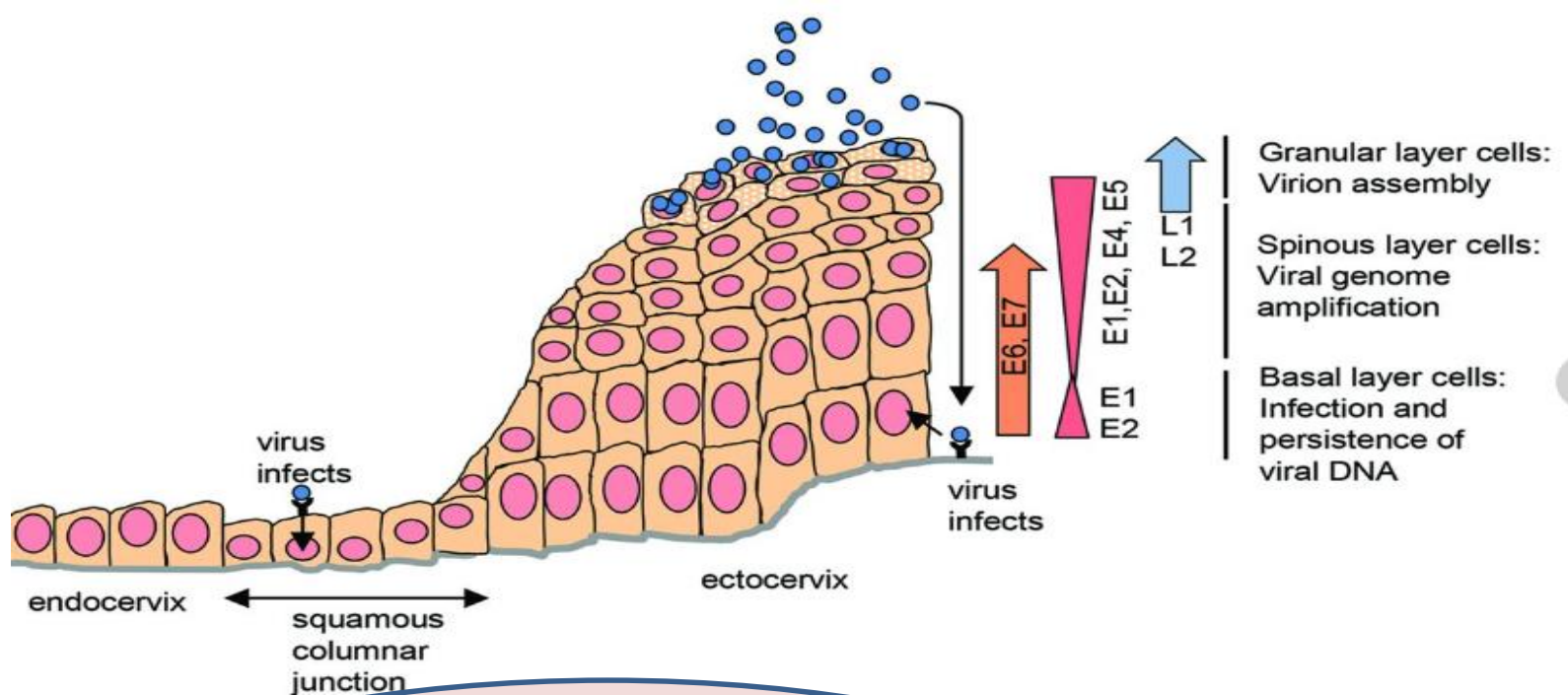
Chronic Inflammation in Cancer: The Role of Human Viruses

Allyson L. Valente¹, Bradley Schroeder¹, Craig D. Shriver², Jill D. Henning³ and Rachel E. Ellsworth⁴

¹Clinical Breast Care Project, Windber Research Institute, Windber, PA, USA. ²Clinical Breast Care Project, Murtha Cancer Center, Walter Reed Army Medical Center, Bethesda, MD, USA. ³University of Pittsburgh Johnstown, Johnstown, PA, USA. ⁴Clinical Breast Care Project, Murtha Cancer Center, Windber, PA, USA.

Эстрадиол → эстрон → метаболиты





**ВПЧ- Эпигенетическая
блокада генов
противоопухолевой
защиты**

Эпигенетические нарушения при ВПЧ инфекции(блокада противоопухолевых генов)

**Хронический
патологический
процесс**

- инфекции
- воспаление
- оксидативный стресс
- гиперплазии/
дисплазии

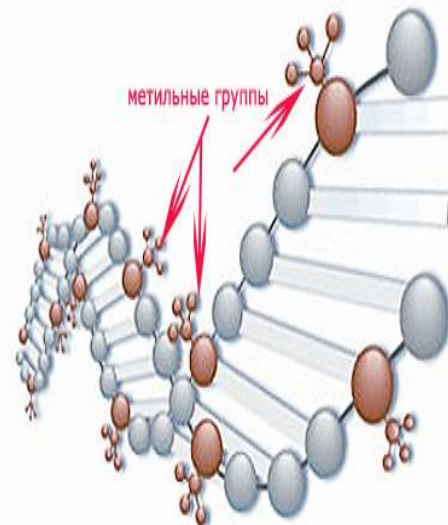
**Хрон.
интоксикации**

**Эпигенетические
нарушения**

**Метилирование
ДНК**

**Модификации
гистонов**

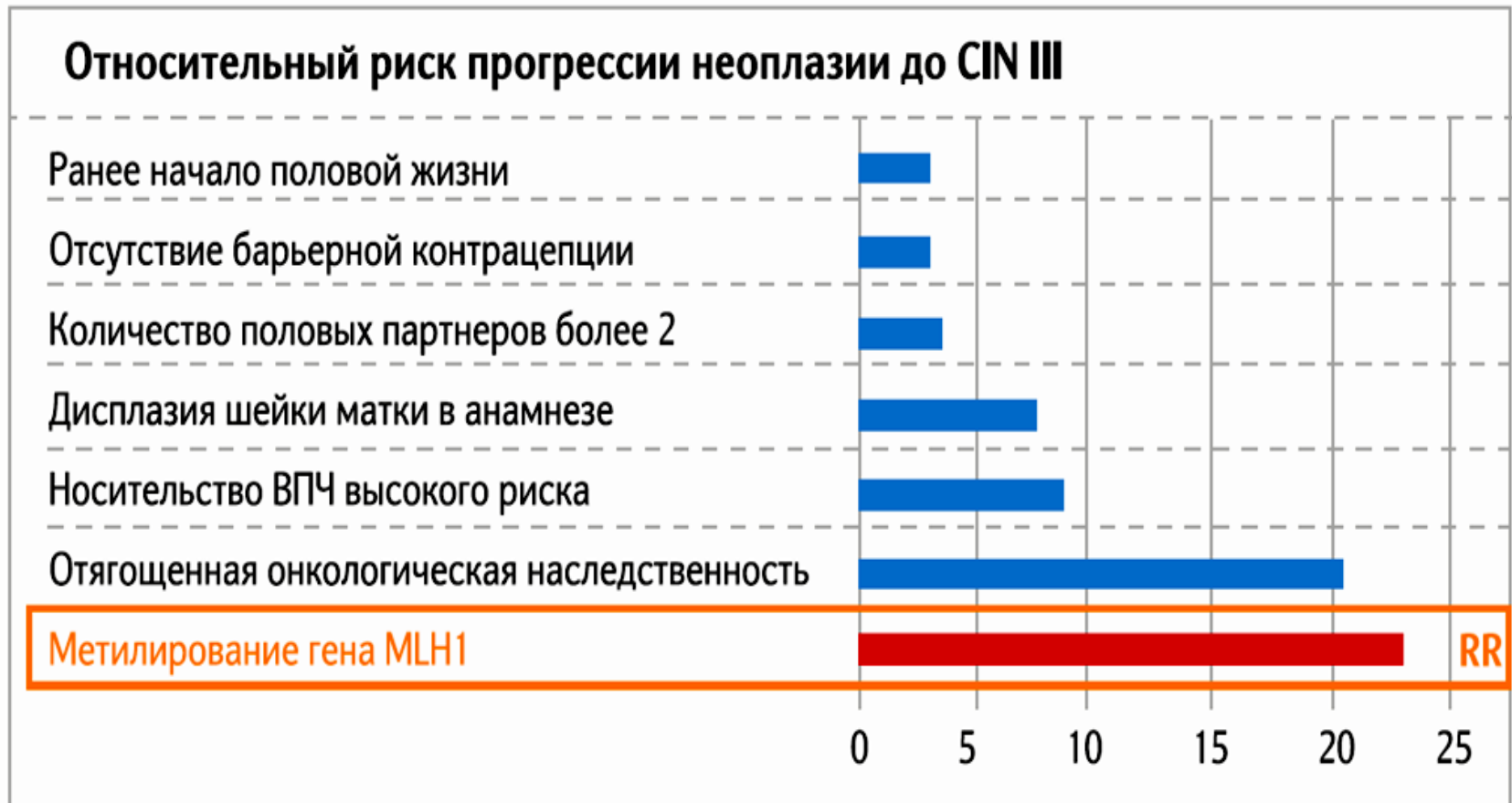
МикроРНК



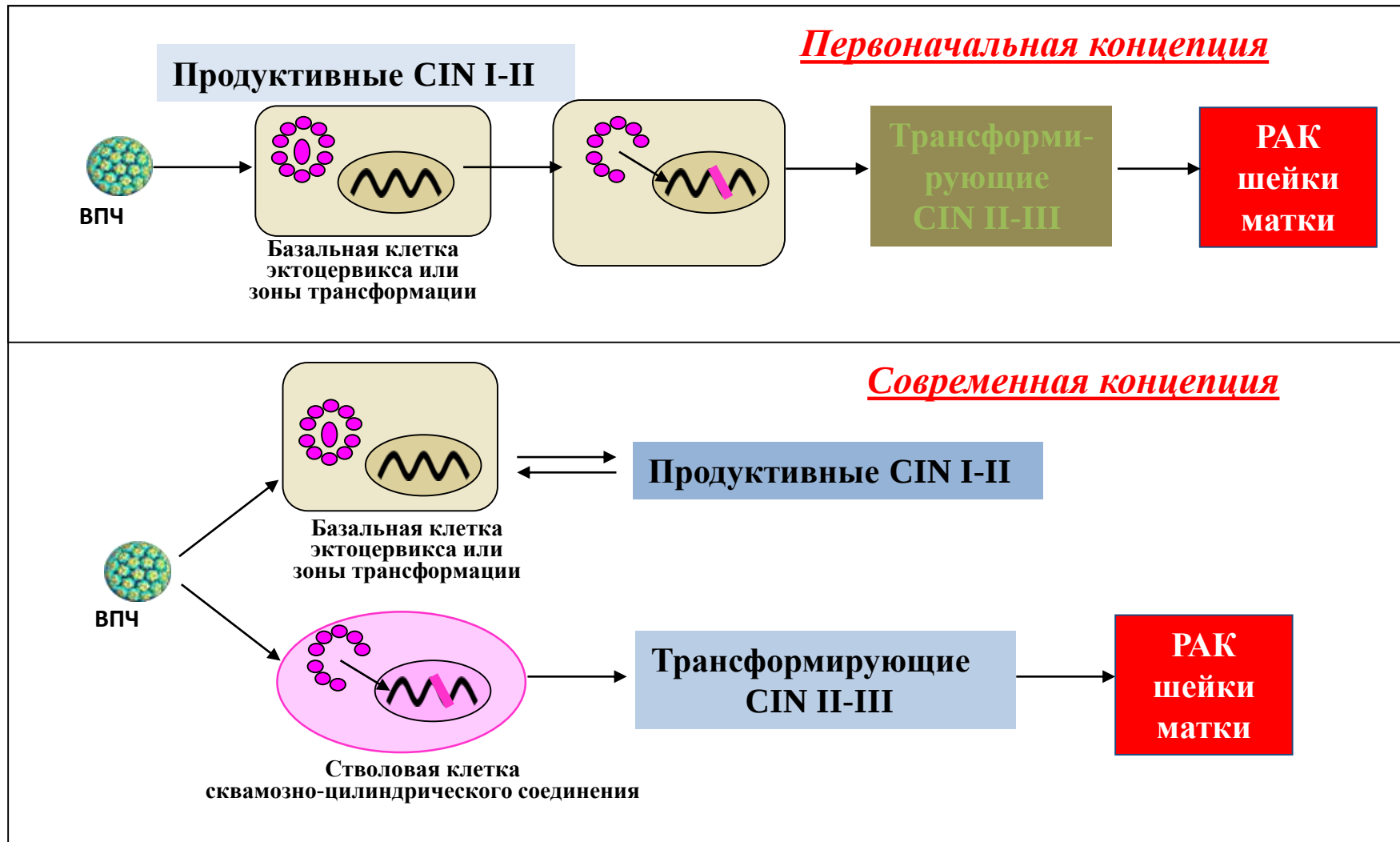
Киселев В. И, 2014-2018
Karen J. Auborn* *The Journal of Nutrition*,
Volume 136, Issue 10, 1 October 2006,
Pages 2676S–2678S,

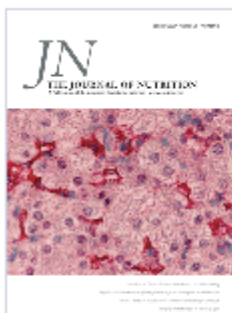
[Kari B Wisinski et al 2016i](#)

Блокада (метилование) генов противоопухолевой защиты в 21 раз повышает риск прогрессирования CIN



Новая концепция развития РШМ





Volume 136, Issue 10

October 2006

Can Indole-3-Carbinol–Induced Changes in Cervical Intraepithelial Neoplasia Be Extrapolated to Other Food Components? FREE

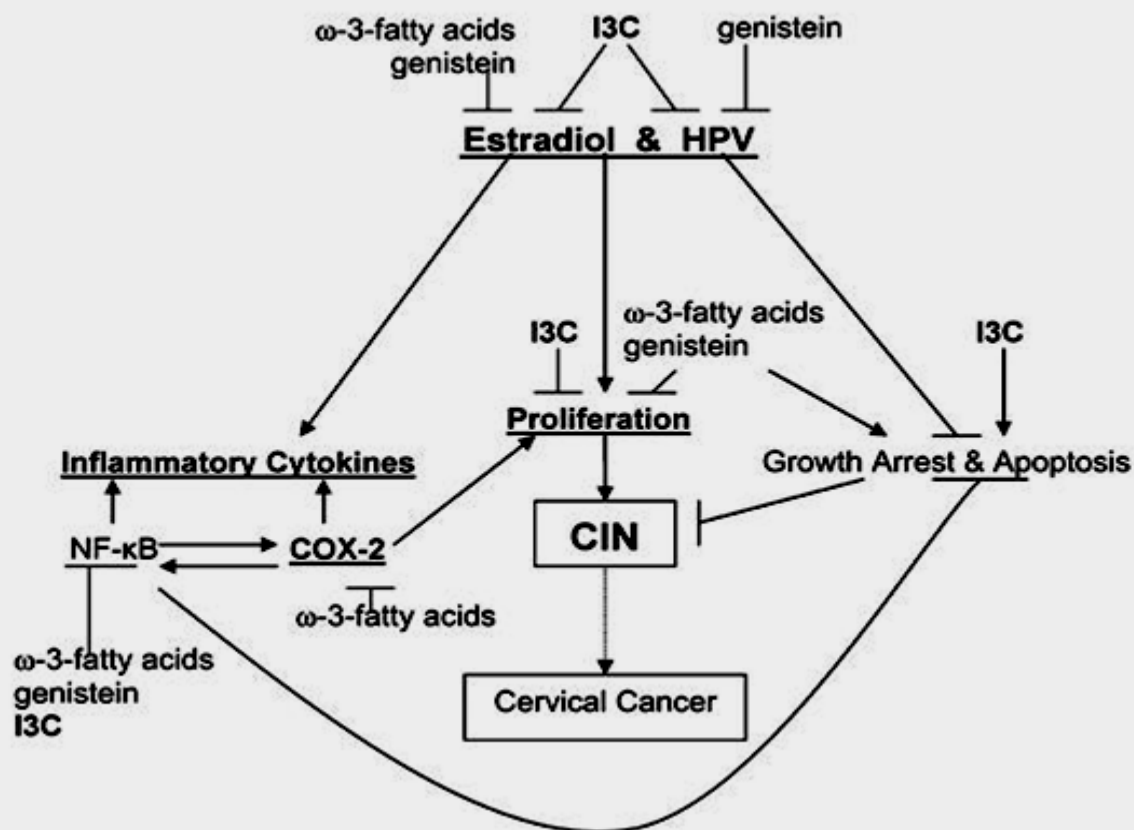
Karen J. Auborn

The Journal of Nutrition, Volume 136, Issue 10, 1 October 2006, Pages 2676S–2678S,

<https://doi.org/10.1093/jn/136.10.2676S>

Published: 01 October 2006

Figure 1



**Индол 3 карбинол –
вызывает остановку
клеточного цикла
Восстанавливает
метаболизм
эстрадиола
Повышает апоптоз**

**Блокирует COX 2 и
останавливает
воспаление**

Препараты эпигенетической терапии(доза в одной капсуле)

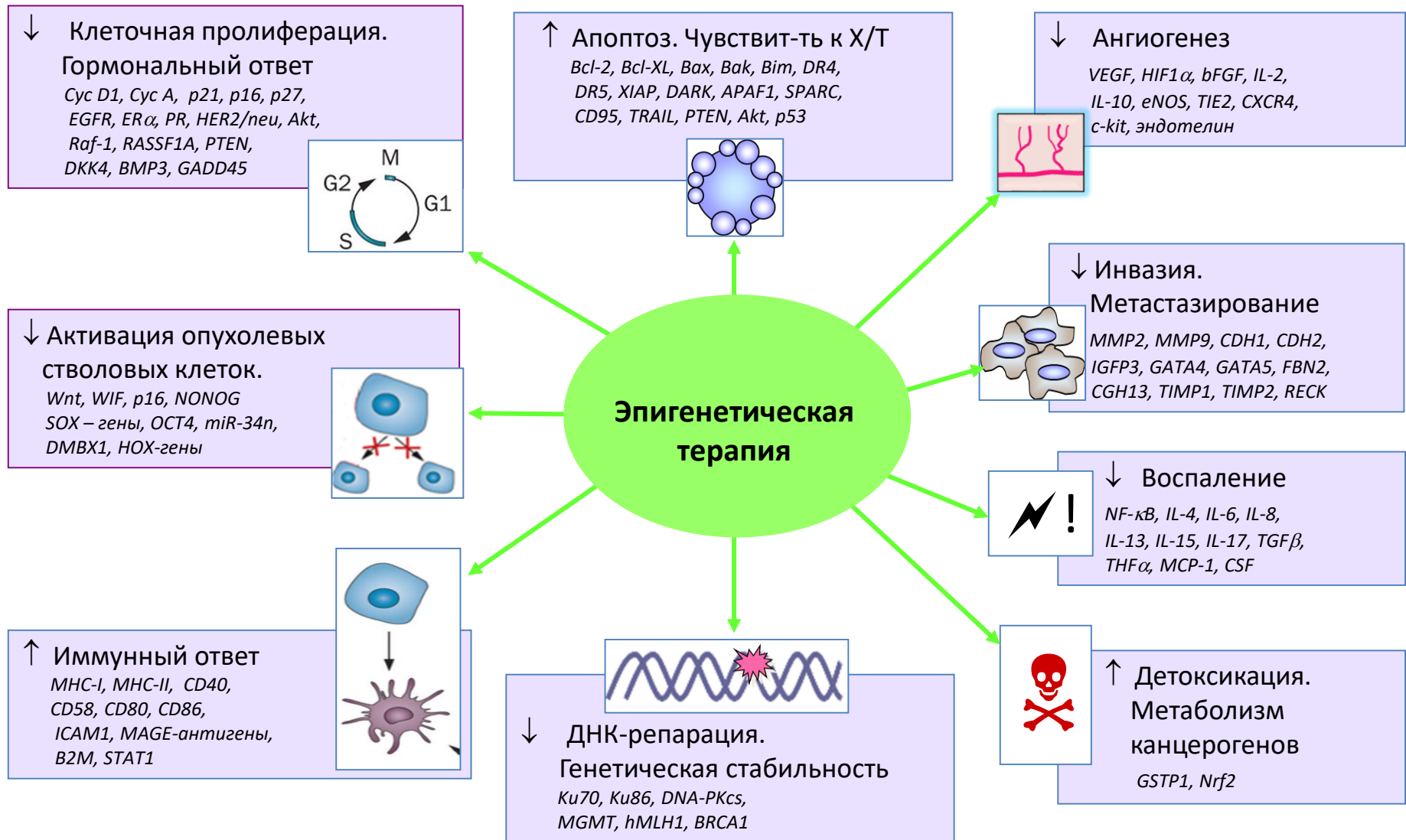
- Эпигаллокатехин-3-галлат 45мг (Эпигаллат)
- Индол-3-карбинол 200 мг(Индинол форто)
- Промисан(90 мг индол-3-карбинола и 45 мг эпигаллокатехин-3-галлата)-по 2 кап 2 раза,

индинол форто по 1 кап 2 раза

Цервикон- ДИМ (дииндолилметан) –вагинальные свечи)



Эпигенетическая терапия – усиливает действие антибиотиков и противовирусных препаратов и снижает риск развития рака





**Naturopathic Physicians:
Natural Medicine. Real Solutions.**

Search
Use
Pas
Not a member?
Forgot?

[Home](#) > [Natural Health](#) > [Women's Health](#) > [Management of Cervical Dysplasia and Human Papillomavirus](#)

Management of Cervical Dysplasia and **in vivo**

International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research

[HOME](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [PAST ISSUES](#) | [SUBSCRIBE](#) | [ALERTS](#) | [IIAR JOURNALS](#) | [CONFERENCES](#) | [CONTACT US](#) | [HELP](#)



Evaluation of 3,3'-Diindolylmethane with Gardasil Quadrivalent HPV Vaccine in K14- HPV16-Transgenic Mice Cervical Histology



[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

This Article

In Vivo **May–June 2013**
vol. 27 no. 3 **299–304**

DANIEL W. SEPKO

BJC
British Journal of Cancer

Clinical Study | [OPEN](#) | Published: 10 November 2011

Effect of diindolylmethane on the
supplemental
cytological abnor
randomised, c

A Castañón, A Tristram, D Mesia
Fiander & P Sasieni

British Journal of Cancer **106**, 4

PNAS

Proceedings of the
National Academy of Sciences
of the United States of America

[Home](#)

[Articles](#)

[Front Matter](#)

[News](#)

[Podcasts](#)

[Auth](#)

NEW RESEARCH IN

[Physical Sciences](#)

[Social Sciences](#)

Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists

Chung and Paul F. Lambert

ar 17, 2009 106 (46) 19467–19472; <https://doi.org/10.1073/pnas.0911436106>

by Paul Ahlquist, University of Wisconsin, Madison, WI, October 2, 2009 (received for review Aug



Clinics in Laboratory Medicine
Volume 20, Issue 2, June 2000, Pages 407–422

Treatment of Human Papillomavirus Gynecologic Infections

Karen J. Auborn PhD , Timothy H. Carter PhD

[Show more](#)

[https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30068-4](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30068-4)

Get right

Обсуждается

- Эффективность применения индол 3 карбинола при лечении ВПЧ и дисплазии шейки матки.
- Сравниваются дозировки индинола и сроки элиминации ВПЧ.
- Совместное применение эпигаллата и индинола при лечении ВПЧ поражений шейки.
- Возможность локального , вагинального лечения DIM(дииндолил метан)
- Вакцинация Гардасилом у ВПЧ инфицированных женщин+ лечение индинолом в эксперименте для элиминации ВПЧ.

ATTENUATION OF MULTI-TARGETED PROLIFERATION-LINKED SIGNALING BY 3,3'-DIINDOLYLMETHANE (DIM): FROM BENCH TO CLINIC

[Sanjeev Banerjee](#), [Dejuan Kong](#), [Zhiwei Wang](#), [Bin Bao](#), [Gilda G Hillman](#), and [Fazlul H Sarkar](#)

Table 1

Clinical trials elucidating the value of DIM in cancer clinic (* [Clinicaltrials.gov](#))

[NCT00212381](#) Unknown Cervix DIM for the treatment of cervical dysplasia

End Points:

1. To determine if oral DIM is effective in promoting the regression of CIN in women.
2. To correlate the response to DIM with HPV colonization.
3. To assess for any adverse effects of oral DIM in women

Заключение: DIM в дозе 2 мг/кг/сут внутрь в течение 12 недель, улучшали CINII-III в 47% случаев либо с уменьшением на 1-2 степени, либо с возвратом к нормальной стадии.

Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia.

Del Priore G¹, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Stęga J, Arslan AA.

 **Author information**

- **64 женщины в возрасте 18-64 года**
- **CIN2-58%**
- **CIN3-42%**
- **6 мес. лечения DIM 2 мг/кг внутрь**
- **Заключение**

**При медианном
наблюдении в течение 6
месяцев 85% испытуемых
не нуждались в LEEP на
основе рутинной
клинической практики**

Placebo-Controlled Trial of Indole-3-Carbinol in the Treatment of CIN

Maria C. Bell,* Peg Crowley-Nowick,† H. Leon Bradlow,‡ Daniel W. Sepkovic,‡ Delf Schmidt-Grimminger,* Patti Howell,* E. J. Mayeaux,* Angela Tucker,* Elba A. Turbat-Herrera,* and J. Michael Mathis*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Louisiana State University Medical Center-Shreveport, 1501 Kings Highway, Shreveport, Louisiana 71130-3932; †Department of Obstetrics and Gynecology, Harvard Medical School, Fearing Laboratory, P.O. Box 701, Boston, Massachusetts 02081; and ‡Strang Cancer Research Laboratory, Murray Rayburn Laboratory for Biochemical Endocrinology, Box 231, The Rockefeller University, 1239 York Avenue, New York, New York 10021

Gynecologic Oncology 78, 123–129 (2018)

30 женщин с CINII иCIN III в течении 12 недель получали Индол 3 карбинол внутрь :

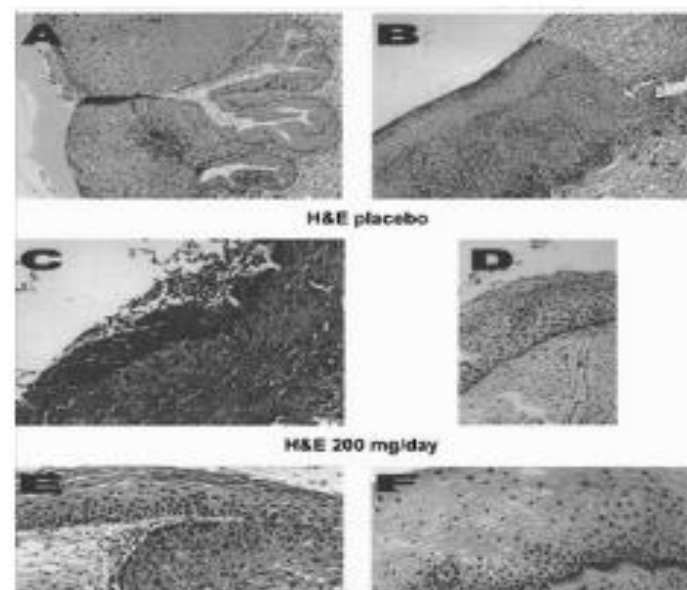
10 женщин 200 мг в день

10 женщин 400 мг в день

10-находились под наблюдением

Среди получавших 400 мг индинола у 50 % произошла полная регрессия CIN(доказано морфологически).

В группе не получавших- 0



H&E staining of cervical biopsies before and after therapy.

Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia.

Del Priore G¹, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Stega J, Arslan AA.

➤ Author information

Abstract

OBJECTIVE: Standard surgical treatment for CIN may impair fertility generating a need for alternative treatment options. We tested the efficacy and toxicity of oral DIM in the treatment of CIN 2 or 3 lesions.

METHODS: Patients with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or 3 scheduled for loop electrosurgical excision procedure (LEEP) were randomized 2:1 to receive diindolylmethane (DIM) (BioResponse-DIM, BioResponse, Boulder, CO) orally at approximately 2 mg/kg/day for 12 weeks or placebo (defatted rice bran, BioResponse). Subjects were evaluated every 3-4 months for 1 year. Analysis of data up to 1 year was assessed including Pap smear, HPV, colposcopy, biopsy and physical examination were performed at follow-up. Central pathology review confirmed all histology diagnoses.

RESULTS: To date, 64 subjects (mean age 28 years, range 18-61) have been enrolled (45 in the DIM arm, 19 in the placebo arm), with 60 available for analysis. Average follow-up was 6 months. At enrollment, 58% were diagnosed with CIN 2 and 42% with CIN 3, 57% of subjects were Caucasian, 15% African American, 12% Hispanic and 17% Asian. During treatment 2 subjects (3%) complained of nausea (grade 2) at the 3- to 4-month visit. No systemic toxicities were observed (normal CBC, LFTs, comprehensive metabolic). Forty-six subjects had biopsies at first follow-up (77%). Twenty-one subjects (47%) in the DIM group had improved CIN with a decrease by 1-2 grades or a normal result. Median time to improvement was 5 months. Improved Pap smear was seen in 49% (22/45) with either a less severe abnormality or normal result. Colposcopy improved in twenty-five subjects in the DIM group (56%). Of these 25 subjects, 21 (84%) had improved colposcopic impression, 13 (52%) had a decrease in involved quadrants and 18 (72%) had a decrease in lesion number. Complete colposcopic response was observed in 4 subjects (9%). Stratifying by level of dysplasia, age, race, HPV status, tobacco use, contraceptive used did not alter the results. At median follow-up of 6 months, 85% of subjects have not required LEEP based on routine clinical triage of improving global assessment. There was no statistically significant difference in any outcome between the DIM and placebo group.

CONCLUSION: Oral DIM at 2 mg/kg/day is well tolerated with no significant toxicity. We observed a high rate of clinically significant improvement in confirmed CIN 2 or 3 lesions among both treatment groups in this randomized clinical trial.

**DIM 2 мг/кг/с может быть профилактическим и
терапевтическим средством против рака шейки
матки**

Кого можно лечить консервативно?

- Малые формы поражений ВПЧ- латентная персистирующая инфекция
- ASCUS, CIN I, CINII шейки матки
- Хронический цервицит бактериальный и ВПЧ ассоциированный
- После хирургического лечения CINII и CINIII шейки матки для профилактики рецидива

Противомикробные и противовирусные свойства эпигаллата при лечении хронического цервицита(по 2 кап 2 раза в день), при ВПЧ цервиците и CIN совместно с цервиконом 3 мес).



Эпигаллокатехин-3-галлат обладает прямой противомикробной и противовирусной активностью

Staphylococcus aureus, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli* Герпесвирусы

Аденовирусы

Вирусы гепатита

Вирусы гриппа

Энтеровирусы

Ikigai et al., 1993, Kumazawa et al., 2004;
Uekusa et al., 2007; Kajiya et al., 2008; Kamihira et al., 2008; Sirk et al., 2008;
J Steinmann, J Buer, T Pietschmann and E Steinmann, Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea, British Journal of Pharmacology
aki, 2005.

Мультитаргетные эффекты действующих субстанций Индинола® и Промисана®



Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention.

Ashrafian L¹, Sukhikh G², Kiselev V³, Paltsev M⁴, Drukh V³, Kuznetsov I⁵, Muyzhnek E⁶, Apolikhina I², Andrianova E⁷.

 Author information

- 78 женщин репродуктивного возраста с CIN-II

Лечение DIM 100 или 200 мг вагинально в течении 90-180 дней.

Эффективность-100% при дозе 200 мг в течении 6 мес.



Аномалии расположения
и прикрепления плаценты
Синдром диссеминированного
внутрисосудистого свертывания
Инфекции мочевыводящих путей
Ведение пациенток
с гиперплазией эндометрия
Консервативное лечение
нейромиомы матки



<http://aku-gin-mio.geotar.ru>

Г.Т. СУХИХ¹, Л.А. АШРАФЯН¹, В.И. КИСЕЛЕВ¹, И.А. АПОЛИХИНА^{1,2},
Л.И. МАЛЬЦЕВА³, Л.В. СУТУРИНА⁴, С.П. СЕЛИВАНОВ⁵, Т.Н. ЛЕОНИДОВА⁶,
В.Б. ЦХАЙ⁷, В.Е. РАДЗИНСКИЙ⁸, И.М. ОРДИЯНЦ⁸, Т.Н. БЕБНЕВА⁸,
И.Д. ЕВТУШЕНКО⁹, В.В. УДУТ⁹, Н.В. КУЛАГИНА¹⁰, А.Н. БАРАНОВ¹¹,
Р.Ш. ХАСАНОВ¹, В.А. ГУРЬЕВА¹², И.В. ШАМИНА¹³, Л.Ю. КАРАХАЛИС¹⁴, Е.Л. МУЙЖНЕК¹⁵

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА
НА ОСНОВЕ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК
С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ (CIN 1–2)**

- Рандомизированное , слепое
плацебоконтролируемое исследование
160 женщин в возрасте 18-45 лет
с CIN I и CIN II

Цервикон назначался по схеме 3 мес

Результаты:Элиминация ВПЧ у 70% женщин,
полный или частичный регресс CIN- у 73%

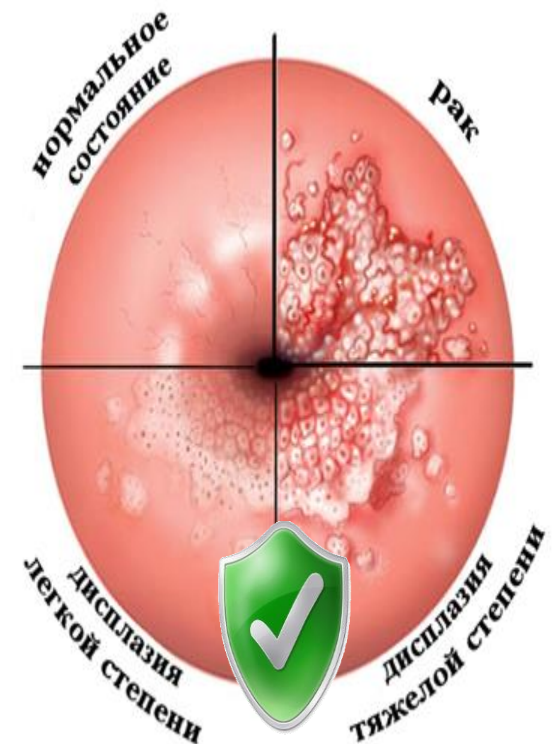
ЦЕРВИКОН-ДИМ: механизм действия¹



¹. Из инструкции по медицинскому применению препарата Цервикон-ДИМ

Цервикон-ДИМ показания к применению¹ :

- Лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР)



1. Из инструкции по медицинскому применению препарата Цервикон-ДИМ

Цервикон-ДИМ способ применения:

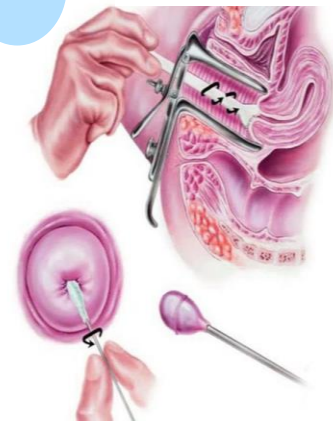
- Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3-6 месяцев.
- Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей

Рекомендации по способу введения препарата:

- Препарат вводится во влагалище 2 раза в сутки (утром и вечером) по 1 суппозиторию.
- Препарат не следует применять во время менструации, лечение целесообразно начинать после менструации.



Цитология



Клинический случай

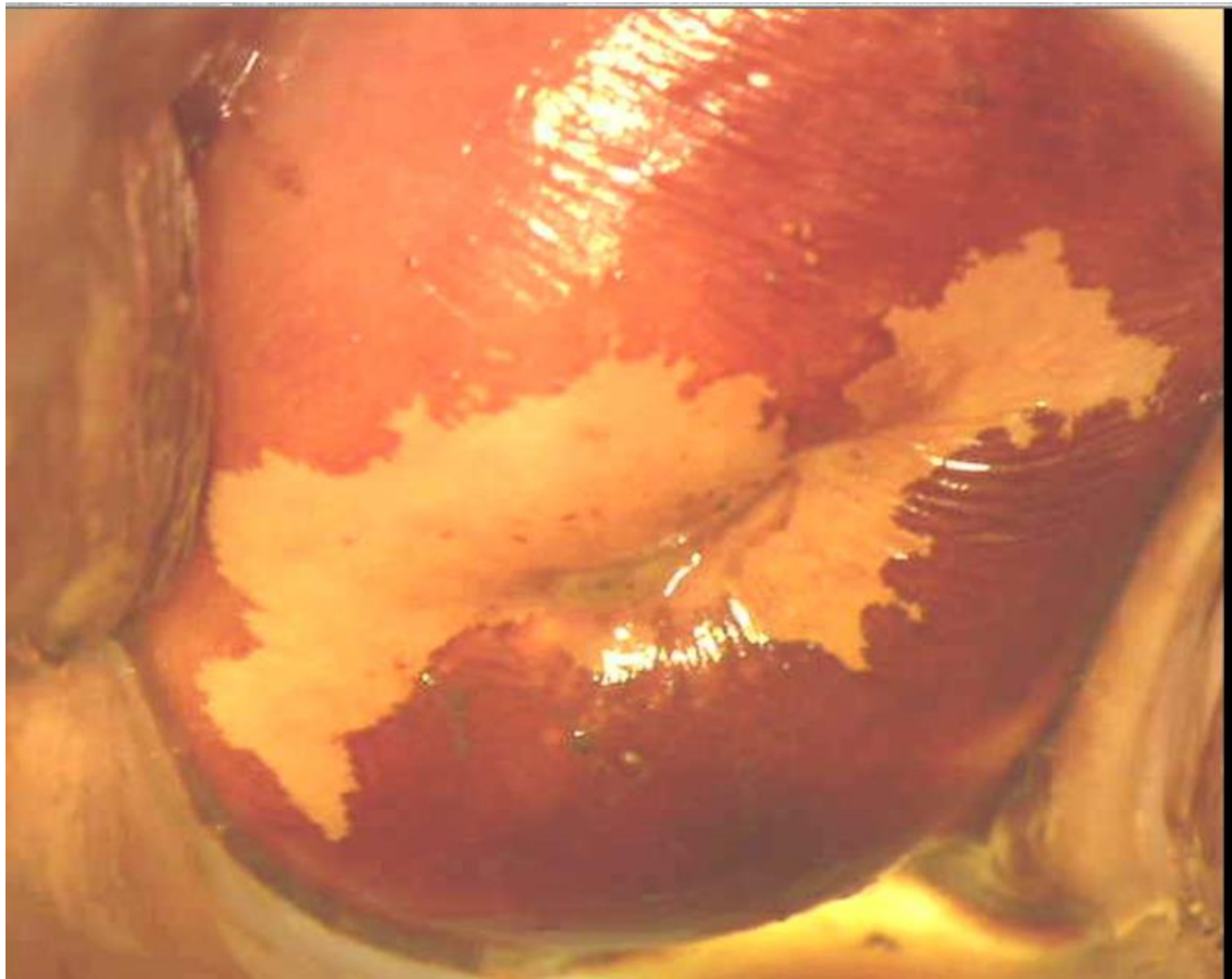
- Пациентка К. 16 лет.
- Половая жизнь с 12 лет, с 13 лет – регулярная. Два года-носитель ВПЧ 16,18,45 типов.
- При жидкостной цитологии- HSIL- CIN II.
- выскабливание цервикального канала- патологии нет.
- Результаты кольпоскопии:



Кольпоскопия
неадекватная
Зона трансформации
2 типа Признаки
цервицита



После
противовоспалительной
терапии- АБЭ, ЗТ - 3





Метаплазия
эпителия после 3
мес лечения
цервикомом. ВПЧ
16 тип



5 мес лечения цервиконном



Loaded in 10 s

6 мес лечения цервикомом ВПЧ отр.





Благодарю за внимание