



ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТЕФЛАЗИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

С.Г. Приймак, О.А. Андрієць, К.В. Приймак
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

Резюме

У статті наведено результати комплексного лікування хворих із клінічними проявами папіломавірусної інфекції (ПВІ) із використанням препарату Протефлазид — рідкого спиртового екстракту, отриманого з диких злакових рослин. **Висновок:** із метою оптимізації лікування в комплексній терапії хворих на ПВІ і попередження рецидивів захворювання є доцільним використання вітчизняного препарату Протефлазид.

Ключові слова

Протефлазид, папіломавірусна інфекція.

У структурі уrogenітальної інфекції помітне місце посідають вірусні захворювання [13]. Папіломавірусна інфекція (ПВІ) може бути причиною клінічних та субклінічних захворювань статевих органів. До клінічних форм відносять різні типи генітальних бородавок, які уражають зовнішні жіночі статеві органи, піхву, шийку матки і задній прохід. ПВІ часто (у 60% спостережень) поєднується з інтерепітеліальною неоплазією, а окремі типи (16 і 18) вірусів папіломи людини (ВПЛ), проникаючи в цервікальну зону, сприяють утворенню карциноми шийки матки [12, 13].

На основі клініко-морфологічних і молекулярно-біологічних результатів досліджень виділяють такі форми ПВІ: латентну інфекцію, гострокінцеві, плоскі, мікропапілярні та інвертовані кондиломи, кондиломатозний церві-

цит, вагініт, атипову кондилому або дисплазію шийки матки, асоційовану з ПВІ, рак шийки матки [7].

Передача вірусу сексуальному партнерові здійснюється в 46-67% випадків. У гомосексуалістів ПВІ виявляють у 5-10 разів частіше, ніж у гетеросексуалів [9]. Спостерігається високий ступінь інфікованості ВПЛ осіб, які ведуть безладне статеве життя, що досягає 70-80% [10].

Одним із найважливіших факторів ризику виникнення ПВІ є імунні порушення. ПВІ часто виявляють у пацієнтів із дисфункцією клітинного імунітету, частіше у ВІЛ-інфікованих, тих, кому проводили імуносупресивну терапію [11]. Клінічні спостереження, а також дані експериментальних досліджень свідчать про провідну роль імунної системи в контролі за виникненням, перебігом і результатом ПВІ [10].

© С.Г. Приймак, О.А. Андрієць, К.В. Приймак

Широкому поширенню реплікації і дисемінації вірусів у період первинної інфекції протидіють різні фактори природної противірусної резистентності організму [1, 2], серед них: здатність клітин багат шарового плоского епітелію слизової оболонки сечостатевого органів до постійного злущування та оновлення, продукція інтерферонів (ІФН), здатних обмежувати процес дисемінації вірусів у межах зони ураження, а також дія натуральних кілерів (НК-клітин) і макрофагів.

Система ІФН є найбільш важливим компонентом природної противірусної резистентності людини. В основі противірусної активності ІФН лежить здатність, з одного боку, індукувати стан резистентності до реплікації вірусів в інфікованих клітинах, які мають рецептори до ІФН, з іншого — активувати імунні клітини [1-3]. Молекулярні механізми пригнічення ІФН реплікації різних вірусів не повністю з'ясовані, проте відомо, що вони значно варіюють [3]. Зокрема, противірусна дія ІФН при ПВІ може проявлятися опосередковано, через регуляцію функціональної активності імунних клітин і продукцію цитокінів. При цьому ІФН регулюють розвиток CD4+ -лімфоцитів і секрецію ними інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) і ІФН- γ , а також активують макрофаги і НК-клітини [11]. НК-клітини є важливими регуляторними клітинами імунної системи, які контролюють інфекційний процес, викликаний вірусами. Вони руйнують вірус-інфіковані і пухлинні клітини, беруть участь у регуляції і диференціюванні нормальних клітин кісткового мозку тощо.

Активність НК-клітин не має звичайної імунологічної специфічності, проявляється ще до включення факторів специфічного імунного захисту і перебуває під контролем насамперед ІФН, ІЛ-2, β -ендорфіну і меншою мірою вірусних продуктів та імунних комплексів [1, 2]. Доведено, що при ПВІ порушується здатність природних кілерів розпізнавати на інфікованих вірусом клітинах антигенні структури, що може бути зумовлено їх маскуванням або втратою. Однак можливі й інші механізми супресії, оскільки, наприклад, хірургічне видалення пухлини та осередків кондиломатозу, спричиненого ВПЛ, або їх спонтанний регрес супроводжуються нормалізацією активності НК-клітин *in vitro* відносно клітин, що містять вірусну ДНК. Не виключено, що пригнічення активності НК-клітин при ПВІ може бути наслідком прямої інгібуючої дії заражених

ВПЛ-клітин, як це показано для інших вірусів [2], та/або зв'язано з порушенням продукції факторів, які контролюють їх активність. Оцінку рівня природної цитотоксичної активності запропоновано використовувати для прогнозу клінічного перебігу, а також результату ВПЛ-інфекції статевих органів [1].

Дисфункція системи імунітету, яка спостерігається при ПВІ, ідентифікована на рівні системної імунної відповіді. Проте ВПЛ-інфекція, яка передається через епітелій статевих органів, індукує також порушення імунної відповіді на рівні поверхні слизової оболонки статевих органів [11]. Місцевий імунітет при ПВІ вивчено недостатньо, хоча він є механізмом, залученим у передачу ВПЛ статевим шляхом. Основну роль у місцевій імунній відповіді при ПВІ відіграють інтерепітеліальні лімфоцити, кератиноцити, а також клітини Лангерганса [11].

Діагностика типових проявів ПВІ не викликає труднощів, проте важким є визначення їх на ранніх стадіях. Основним методом діагностики атипичних різновидів є гістологічне дослідження (з виявленням койлоцитарних клітин у біоптаті), а також метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням типу вірусу [2, 3].

Загальноприйнятим лікуванням ПВІ за наявності клінічних проявів є хірургічний метод, у тому числі з використанням електрокоагуляції, хірургічних лазерів, кріодеструкції. У терапевтичних цілях при ВПЛ-інфекції використовують також препарати, що викликають хімічно індукований некроз екзофітних проявів ПВІ (солкодерм, ферезол, колломак тощо). Для попередження рецидиву захворювання на сьогодні застосовують рекомбінантні форми інтерферонів, індуктори ендогенного інтерферону, мазі з противірусними препаратами [4, 8, 10]. Водночас стійкого клінічного ефекту домогтися вдається не у всіх хворих.

Нами в комплексному лікуванні хворих із клінічними проявами ПВІ використаний препарат Протефлазид. Протефлазид — це рідкий спиртовий екстракт, отриманий із диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L. Основними біологічно активними речовинами Протефлазиду є флавоноїди, подібні кверцетину (рутину), основу молекули яких становить флавоновий кисневмісний гетероцикл. Флавоноїди відносяться до природних фенольних сполук. Відмінність спектра флавоноїдів, що містяться



в Протефлазиді, від кверцетину полягає в наявності різних радикалів в ароматичній частині молекули. Від рутину речовини Протефлазиду відрізняються ступенем глікозилювання, місцем приєднання вуглеводних залишків і їх природою, конфігурацією глікозидних зв'язків. Специфічні властивості препарату визначаються тим, що у фармакологічному плані в умовах організму діє не один флавоноїд, але спостерігається ефект системи біохімічних перетворень за наявності високоактивних проміжних продуктів-радикалів.

При застосуванні внутрішньо препарат всмоктується частково в шлунку, в основному в тонкому кишечнику. Невелика кількість флавоноїдів піддається розпаду при первинному проходженні через печінку, основна частина розподіляється в органах і тканинах, проникає в інфіковані вірусом клітини. При введенні всередину флавоноїди препарату метаболізуються повністю, ні в сечі, ні в калі слідів флавоноїдів не виявляють. У дорослих остаточний період напіввиведення становить 5-9 год, що обумовлює призначення препарату тричі на добу. Протефлазид має антивірусну дію внаслідок блокування вірус-специфічних ферментів (тимединкіназа, ДНК-полімераза). Препарат є індуктором синтезу ендogenous α - і γ -ІФН, має апоптозомодулюючу й антиоксидантну активність [8].

Під спостереженням перебували 24 хворих із різними проявами ПВІ. Групу контролю становили 15 пацієнтів з аналогічним захворюванням, яким не призначали Протефлазид. У жінок кондилома локалізувалась у 15 (62,5%) — у ділянці зовнішніх статевих органів, у 9 (37,5%) — у ділянці зовнішніх статевих органів і піхви.

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження, що включало бактеріоскопічне дослідження виділень із сечостатевих шляхів, імуноферментний аналіз сироватки крові на наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, ультразвукове дослідження органів малого таза, кольпоскопію. При цьому в 14 (58,3%) пацієнтів виявлені інші урогенітальні інфекції: хламідіоз, трихомоніаз, а також їх поєднання. Цим пацієнтам проводили загальноприйняте етіотропне лікування. У всіх обстежених виявлено різні захворювання сечостатевої системи: хронічний сальпінгофорит — у 8, із них у 2 — цервіцит.

Протефлазид призначали за схемою, рекомендованою виробником: по 3 краплі 3 рази

Таблиця

Показники лейкограми у хворих до і після лікування

Показник	Величина показника в групах (М \pm т)			
	До лікування		Через 3 тижні	
	основна	контрольна	основна	контрольна
Лейкоцити, 10 ⁹ в 1 л	5,2 \pm 0,5	5,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,6	5,7 \pm 0,3*
Еозинофіли, %	1,5 \pm 0,4	1,3 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4*	1,1 \pm 0,3*
Паличкоядерні, %	1,7 \pm 0,5	1,5 \pm 0,5	1,5 \pm 0,3*	1,6 \pm 0,4
Сегментоядерні, %	48,6 \pm 1,3	47,5 \pm 1,7	52,9 \pm 0,6*	49,4 \pm 1,1*
Лімфоцити, %	40,6 \pm 2,6	42,3 \pm 3,7	32,4 \pm 2,2*	39,3 \pm 1,2*
Моноцити, %	2,4 \pm 1,2	2,1 \pm 0,7	4,5 \pm 1,4*	2,6 \pm 0,8*

Примітка: * — відмінності показників достовірні при порівнянні з такими до лікування ($p < 0,05-0,001$).

на день — протягом 3 діб, по 5 крапель 3 рази на день — протягом 3 діб, по 7 крапель 3 рази на день — протягом 3 діб, далі по 8 крапель 3 рази на день — протягом 2 міс. На тлі застосування препарату проводили електрокоагуляцію гострих кондилом. На кондиломи, розміщені в піхві в жінок, проводили аплікації фerezолу. Хворим групи контролю проводили тільки електрокоагуляцію. Результати лікування оцінювали за клінічним ефектом і даними лейкограми (табл.).

Переносимість препарату була доброю. Однак у 2 хворих із 7-ї доби лікування (у дозі по 7 крапель 3 рази на день) відзначені скарги, що свідчили про загострення хронічного гастродуоденіту. Це зумовлено активною жовчогінною дією біофлавоноїдів, що містяться в препараті Протефлазид, і, як наслідок, явищами рефлюкс-гастриту. Цим пацієнтам надалі препарат призначали по 5 крапель 3 рази на день протягом наступних 2 міс.

Ознаки загострення хронічного гастродуоденіту зникли протягом 7-10 діб.

Спостереження з активним запрошенням пацієнтів протягом 6 міс. показало, що рецидив кондиломатозних проявів у найближчі 3 міс. після терапії виник у 4 (26,7%) хворих контрольної групи і 3 (8,3%) — основної.

Позитивний вплив препарату на природну резистентність організму підтверджено проведеним аналізом лейкограми.

Висновок

Таким чином, у комплексній терапії хворих на ПВІ і з метою попередження рецидивів захворювання є доцільним використання вітчизняного препарату Протефлазид.

Список використаної літератури

1. Вирусология / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. — М.: Мир, 1989. — Т. 2. — 494 с.
2. Вирусология. Итоги науки и техники. — 1989. — Т. 17. — 164 с.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
4. Жуков Н.А. Лечение остроконечных кондилом // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1983. — № 9. — С. 65-66.
5. Киселев Ф.Л. Итоги науки и техники. Сер. Вирусология. — М., 1988. — Т. 15. — С. 4-36.
6. Кривошеев Б.Н., Криницына Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек // Рос. журн. кож. и вен. болезней. — 2001. — № 3. — С. 10-13.
7. Лакатош В.П., Ляненко Л.О., Лазаренко Л.М. Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування папіломавірусних уражень статевих органів жінок // Лік. справа. — 1999. — № 3. — С. 29-37.
8. Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. — К., 2002. — 69 с.
9. Роговская С.И. Клини. лекции. — М., 1997. — С. 46-51.
10. Ульянов В.И., Муратова М.О. Выбор метода хирургического лечения периаанальных кондилом // Хирургия. — 1990. — № 4. — С. 76-78.
11. Arany I., Stephen K., Tying S. // Sexually Transmitted Diseases. — 1999. — Vol. 23, № 6. — P. 475-480.

Надійшла до редакції 16.03.2020 р.

Using of Proteflazid for treatment of papillomavirus infection

S. Pryimak, O. Andriets, K. Pryimak

Abstract

Papillomavirus infection is one of the prevalent pathologic disorders among the diseases of the urogenital system in humans. To optimize the course of treatment in patients with papillomavirus infection, homemade drug Proteflazid application is recommended.

Keywords: Proteflazid, papillomavirus infection.