

Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор)

В.В. Каминский^{1,2}, М.Н. Шалько^{1,2}, Л.И. Воробьева, О.В. Ромащенко⁴, А.И. Гриневиц⁵

¹Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

²УГИР «Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика», г. Киев

³Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

⁴ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

⁵НПК «Экофарм», г. Киев

Систематический обзор посвящен анализу специфической активности, безопасности и эффективности лекарственного средства Протефлазид® (капли) в условиях доклинического исследования и на этапе клинического наблюдения, при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Независимые клинические данные (участвовало более 1500 больных) обоснованы и отображены в 20 научных литературных источниках, сопоставимых по направленности результатов проводимого лечения, подтверждают противовирусное действие препарата в отношении ВПЧ.

Ключевые слова: Протефлазид®, специфическая активность, ВПЧ, безопасность, эффективность.

В практике акушеров-гинекологов, андрологов, урологов, дермато-венерологов, сексологов заболевания половых органов, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), остаются одной из важнейших проблем, так как клинические проявления, диагностика и тактика ведения пациентов с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) противоречивы и не стандартизированы, прежде всего, по причине отсутствия лекарственных средств с действующими веществами, которые обладают механизмом прямого противовирусного действия на ВПЧ. Сложившаяся в последние годы тенденция необоснованного, а иногда и агрессивного лечения женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, рецидивированию заболеваний, особенно в период беременности [13, 20, 27].

В структуре урогенитальной инфекции заметное место занимают вирусные заболевания. ПВИ может быть причиной клинических и субклинических заболеваний половых органов. К клиническим формам относят различные типы генитальных бородавок, которые поражают половой член, наружные женские половые органы, влагалище, шейку матки и задний проход. ПВИ часто (в 60% наблюдений) сочетается с интерэпителиальной неоплазией, а отдельные (канцерогенные) типы ВПЧ, проникая в цервикальную зону, приводят к развитию карциномы шейки матки [4, 20]. Особенно это заметно у беременных, вследствие появления большого количества клеток, которые делятся с нарушением дифференцировки и гиперплазией. Это вызывает активизацию ПВИ и процессов канцерогенеза. Слизистая оболочка канала шейки матки гипертрофируется за счет увеличения в размерах клеток цилиндрического эпителия и усиления в них процессов выделения слизи. А также, в строме шейки матки

наблюдается деструкция коллагеновых волокон, образуются новые кровеносные сосуды, появляются новые клетки, похожие по морфологии на децидуальные [13, 20, 26, 27].

Генитальная ПВИ довольно распространенная во всем мире. Более 70 видов ПВИ являются возбудителями заболеваний человека. В мировом масштабе около 630 млн человек инфицированы ПВИ. При этом чаще всего выявляется 5 высокоонкогенных генотипов ВПЧ: ВПЧ-16 (3,2%), ВПЧ-18 (1,4%), ВПЧ-52 (0,9%), ВПЧ-31 (0,8%) и ВПЧ-58 (0,7%) [11, 14, 21].

У большинства пациентов инфекция развивается в результате заражения во время половых контактов с больными. Инкубационный период варьирует от 3 нед до 9 мес, иногда и больше, а в среднем составляет от 2 до 3 мес. Передача вируса сексуальному партнеру осуществляется в 46–67% случаев. Естественным резервуаром ВПЧ, как полагают, является популяция мужчин с бовеноидным папулезом при клинически выраженной форме заболевания, а также мужчины с субклинической ПВИ и больные раком полового члена. В очагах поражения на коже и головке полового члена, в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, мочеточниках, шейке матки, перианальной области определяют широкий спектр различных типов ВПЧ. С 1996 года ВОЗ приняло решение считать ВПЧ типов 16 и 18 канцерогенными для человека, ВПЧ типов 31 и 33 возможно канцерогенными, а ряд других типов условно канцерогенными [5, 14, 15, 20, 21, 27].

Есть данные, что примерно каждая третья сексуально активная женщина имеет разнообразные формы клинических проявлений ПВИ. 95% случаев ВПЧ локализуется в зоне стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, где возникают дисплазии эпителия шейки матки.

При проведении многоцентровых исследований, посвященных распространенности ВПЧ у подростков, персистенция вирусов через год оказывалась лишь в 30% случаев, через 2 года – в 9%. При этом клиническая регрессия проходила у 80% пациенток. Регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени отмечена у 90% подростков, в то время как у взрослых женщин – в 50–80% случаев. Данные цифры подтверждают представление о половом пути передачи вируса. Так, риск возникновения патологии шейки матки у женщин при первом половом контакте в возрасте до 18 лет в пять раз превышал риск у женщин, начавших половую жизнь после 22 лет [6, 11, 15, 20, 27].

К факторам риска возникновения рака шейки матки (РШМ) относят заболевания шейки матки, которые существуют длительное время (доброкачественные и предраковые), и, если их не лечить, приводят к возникновению рака. В канцерогенезе, кроме ВПЧ, участвует целый ряд других коканцерогенных агентов различной природы. К ним относят: раннее начало половой жизни (до 15 лет), частая смена партнеров (более 5), курение (более 10 сигарет в день), отсутствие половой гигиены у обоих партнеров, наличие в анамнезе ановуляторных менструальных циклов до беременности, гиперэстрогению, первичное бесплодие, влияние радиации до и во время беременности, травмы шейки матки в родах и при абортгах, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) [13, 15, 20, 27]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных с РШМ в сочетании с беременностью в начальных стадиях (I–II стадии) – составляет 68,2–77% случаев, в запущенных (III–IV стадии) – 44–55% [20, 26].

В настоящее время доказано, что вирусная инфекция может оставаться латентной на протяжении нескольких лет, при этом ее наличие повышает риск развития РШМ в среднем в 300 раз [5, 14].

Инфицирование мужчин также является важным фактором, как вследствие их заболеваемости, так и как переносчиков этих вирусов. ВПЧ может вызывать у мужчин значительное количество онкозаболеваний, включая рак анального отверстия, полового члена и орофарингеальный рак. Частота рака анального отверстия и оральной формы рака, связанных с ВПЧ, растет в общей популяции, а еще быстрее у иммунокомпрометированных пациентов, например, ВИЧ-инфицированных. ВПЧ полового члена очень распространен как среди гетеро-, так и среди гомосексуалов, независимо от возрастного диапазона. Другими заболеваниями, связанными с ВПЧ, которые клинически значимы, являются остроконечные кондиломы и рецидивирующий респираторный кондиломатоз [7, 14].

Как минимум 40 штаммов ВПЧ, принадлежащих к роду α -папилломавирусов, могут инфицировать кожу головки и ствола полового члена. В клетках кондилом, которые начинают перерождаться, чаще всего находят высокоонкогенные штаммы, такие, как ВПЧ-16, и ВПЧ-18 и низкоонкогенные – ВПЧ-6 и ВПЧ-11 [7, 15].

Одним из наиболее важных факторов риска возникновения ПВИ являются иммунные нарушения. ПВИ часто обнаруживают у пациентов с дисфункцией клеточного иммунитета, чаще у ВИЧ-инфицированных и тех, кому проводили иммуносупрессивную терапию. Клинические наблюдения, а также данные экспериментальных исследований свидетельствуют о ведущей роли иммунной системы в контроле над возникновением, течением и исходом ПВИ [5, 7, 20, 26].

ПВИ может протекать в несколько этапов:

- 1) первичное инфицирование, когда происходит локализация вируса на ограниченной анатомической области;
- 2) персистенция вирусного генома в эписомальной форме, что сопровождается продукцией вирусных частиц во время дифференцировки клеток эпителия (на этом этапе возможно вторичное инфицирование);
- 3) онкогенные процессы как результат взаимодействия вирусных онкогенов с регуляторными белками – клетки после интеграции вирусной ДНК в их геном.

Без дифференциации клеток вирус не может реплицироваться. Период между базальноклеточной инфекцией и высвобождением вируса составляет от 3 нед до 3 мес [5, 7, 11, 16, 21].

Широкому распространению репликации и диссеминации вирусов в период первичной инфекции противодействуют различные факторы естественной противовирусной рези-

стентности организма, в том числе: способность клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки мочеполовых органов к постоянному слущиванию и обновлению, продукция интерферонов (ИФН), способных ограничивать процесс диссеминации вирусов в пределах зоны поражения, а также действие натуральных киллеров (НК-клеток) и макрофагов [4, 14].

Так как вирус является нелихическим, воспалительный ответ на ВПЧ значительно менее выраженный, чем на другие инфекции, например, *S. trachomatis*. На ранних стадиях инфицирования ВПЧ организм остается, образно говоря, иммунологически не знающим о вирусе, так как вирионы высвобождаются только во внешнем эпителиальном слое, далеко от подслизистой, то есть, первичного места иммунной защиты. В то же время, первичная ПВИ запускает врожденный иммунный ответ через активацию Толл-подобных рецепторов (ТПР), которые распознают патоген-ассоциированные мембранные протеины или через активацию натуральных киллеров. Считается, что врожденный иммунный ответ отвечает за быстрое очищение организма от антигенов – в течение нескольких недель [4].

Хроническая ПВИ также вызывает активацию приобретенного иммунного ответа, связанного с презентацией вирусных антигенов антиген-презентирующими клетками (АПК), такими, как клетки Лангерганса и дендритные клетки. Для успешного приобретенного иммунного ответа необходимо от нескольких месяцев до нескольких лет, тем более, онкогенные типы ВПЧ, особенно ВПЧ-16, могут подавлять как врожденные, так и приобретенные иммунные ответы через различные механизмы. Так как ПВИ локализуется преимущественно в эпителии, считается, что иммунные ответы в данном случае являются мукозными. Все эти иммунные параметры нужно учитывать при выборе иммуномодулирующей и противовирусной терапии у пациентов с ВПЧ [4, 15].

Диагностика типичных проявлений ПВИ не составляет труда, однако трудным является определение их на ранних стадиях. Основным методом диагностики атипичных разновидностей ПВИ является цитологическое и гистологическое исследования (с выявлением койлоцитарных клеток в биоптате), а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением типа вируса [4].

В литературе более 30 лет идет постоянная дискуссия по поводу наиболее адекватного лечения тяжелых форм дисплазии, внутриэпителиального рака (СIN-III) и начальных форм РШМ у молодых женщин. Обнадешивающие результаты лечения ранних форм опухоли при постепенном уменьшении объема хирургических вмешательств стали поводом для разворота нового направления в онкогинекологии – органосохраняющего лечения (Е.Г. Новикова, 1998). Учитывая то, что злокачественная опухоль в прединвазивной и микроинвазивной стадиях имеет локальный характер и удаление первичного очага может привести к излечению, все чаще применяют щадящие хирургические методы лечения [8, 26, 27].

Общепринятым лечением ПВИ при наличии клинических проявлений является хирургический метод, в том числе с использованием электрокоагуляции, криодеструкции и др. В терапевтических целях при ВПЧ используют также препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзодермальных проявлений ПВИ (Солкодерм, Ферезол, Колломак и др.). Для предупреждения рецидива заболевания в настоящее время применяют рекомбинантные формы ИФН, индукторы эндогенного ИФН, мази с противовирусными препаратами. Вместе с тем, устойчивого клинического эффекта добиться удается не у всех больных [4, 15, 27].

Для подавления репликации ВПЧ необходимо использовать противовирусные препараты. Представителем группы прямых противовирусных препаратов является препарат

Протефлазид® (капли) (НПК «Экофарм», Киев, Украина), проявляющий выраженную противовирусную активность в отношении ДНК-вирусов, к которым относятся вирусы рода Papillomavirus (семейство Papovaviridae).

Протефлазид® (капли) – жидкий спиртовой экстракт, полученный из диких злаковых растений Щучка дернистая (Herba Deschampsia caespitosa L.) и Вейник наземный (Herba Calamagrostis epigeios L.). Действующее вещество препарата – флавоноиды. Флавоноиды – группа природных биологически активных соединений – производных бензопирона, в основе которых лежит фенилпропановый скелет, состоящий из С6-С3-С6-углеродных единиц с атомом кислорода в гетероциклическом кольце. В зависимости от степени окисления и гидроксильирования пропанового скелета и расположения фенильного радикала флавоноиды разделяются на несколько групп: флавоны, изофлавоны, флавонолы, флавононы и флавононолы. Флавоноиды относятся к природным фенольным соединениям. Специфические свойства препарата определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма действует не один флавоноид, а наблюдается эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных радикалов [3, 4, 15, 20, 22].

Цель исследования: проанализировать специфическую активность препарата Протефлазид® (капли) на этапе доклинического изучения; оценить эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях половых органов, вызванных ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы научные публикации, отчеты по доклиническим и клиническим исследованиям, систематический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, подверженные систематическому анализу, проведены на этапах доклинического и клинического изучения препарата Протефлазид® (капли) на базах НИИ НАНУ, НАМНУ и МЗ Украины (ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Харьковский областной нефро-урологический центр имени В.И. Шаповала, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Черновицкий, Винницкий, Днепропетровский, Запорожский, Ивано-Франковский, Киевский, Луганский, Тернопольский, Харьковский медицинские университеты и др.) а также Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ Республики Узбекистан, Минздрав Казахстана, Минздрав России.

Изучение специфической активности препарата Протефлазид® (капли) на доклиническом этапе исследований. Специфическая активность действующего вещества препарата Протефлазид® при инфекции, вызванной ВПЧ, на доклиническом этапе исследований установлена с помощью модели культивирования ВПЧ (С.В. Рыбалко, 2010). Продуцирующую ВПЧ культуру клеток получали методом трансфекции ДНК, выделенной из инфицированных клеток больных людей, суспензионных культур клеток МТ-4 (суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека) и перевиваемых клеток ВНК (клетки почки хомяка). Тестирование ВПЧ осуществляли методом ПЦР по цитопатическому действию вируса и цитологической характеристике – митотическому индексу и аномальным митозам. Изоляты ВПЧ тестировали праймерами к ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59-го и 67-го генотипов. Установлено, что Протефлазид® при культивировании перевиваемой культуры клеток ВПЧ оказывает цитопатическое действие, характерной чертой которого было

образование фокусов трансформации. В эксперименте *in vitro* установлена способность препарата Протефлазид® угнетать репродукцию ВПЧ в культуре клеток на 2 lg ID₅₀ [1].

Цитологическими исследованиями подтверждено, что при действии препарата Протефлазид® уровень аномальных митозов, инфицированных ВПЧ клеток был такой же, как и у неинфицированных клеток. Протефлазид® существенно уменьшает митотическую активность и уровень аномальных форм митозов, клеток, инфицированных ВПЧ. Указанные результаты свидетельствуют о достаточно высоком угнетении пролиферативного и деструктивного действия ВПЧ на клетки, чтобы предполагать клиническую эффективность специфического влияния препарата Протефлазид® на онкогенные ПВЧ (С.Л. Рыбалко и соавт., 2011). Протефлазид® ингибирует также синтез вирус-специфических ферментов: тимидинкиназу, ДНК- и РНК-полимеразы и обратную транскриптазу в вирусинфицированных клетках, что имеет особое значение при вирусной микс-инфекции [2].

В ингибции трансформации клеток участвуют три механизма: ингибция клеточной пролиферации, индукция дифференциации клеток, индукция апоптоза клеток. Протефлазид® стимулирует апоптоз, следовательно, может ингибировать репродукцию ВПЧ и пролиферацию клеток. Протефлазид® в инфицированных клетках способен поражать ДНК и РНК полимеразы вирусов. Этот механизм выявлен при тестировании препарата Протефлазид® в модельных системах: транскрипционной (ДНК-зависимая РНК-полимераза бактериофага Т7) и репликативной (Тақ ДНК-полимераза) [1].

Анализируя указанные выше доклинические исследования, можно утверждать наличие у препарата Протефлазид® специфической противовирусной активности в отношении ДНК-содержащих ВПЧ.

Протефлазид® индуцирует синтез эндогенных α- и γ-ИФН, что является одним из механизмов противовирусного действия и подтверждается выявленными уровнями экспрессии генов ИФН-α, ПКР, РНК-азы L. Препарат индуцирует синтез ИФН до физиологического уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекциям. Кроме этого, препарат стимулирует тканевые макрофаги (повышая захватывающую, поглощающую и переваривающую способность макрофагов), что является важным звеном в неспецифической защите организма от инфекционных агентов, препарат может влиять как на ранний, так и на поздний иммунный ответ при ПВИ путем восстановления уровней показателей местного иммунитета [1].

Изучение эффективности и безопасности применения препарата Протефлазид® (капли) в клинических условиях при заболеваниях, обусловленных ПВИ.

В клинической практике препарат Протефлазид® (капли) используется с 2001 года. Систематический обзор проведен на базе имеющихся постмаркетинговых сравнительных клинических исследований и наблюдений в ходе лечения различных заболеваний половой сферы, обусловленной ВПЧ включительно до 2015 года.

Значительная часть литературных публикаций посвящена опыту клинического применения препарата Протефлазид® (капли) при оппортунистических инфекциях, развитие которых происходит в условиях иммунодефицита. Среди них видное место принадлежит герпетической, цитомегаловирусной инфекции и хламидиозу, которыми сегодня инфицировано, по данным отечественных и зарубежных литературных источников, более 90% женского населения, как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в последние годы проводят все больше исследований направленных на предупреждение развития онкопатологии, в связи с ее омоложением, для обеспечения органосохранения у репродуктивной части человечества. То есть, адекватно подобранное этиотроп-

Схема применения препарата Протефлазид® (капли)

Этапы лечения	Доза (капли) и кратность приема в сутки
1-я неделя	7 капель 2 раза в сутки
2-я, 3-я недели	15 капель 2 раза в сутки
4-я неделя	12 капель 2 раза в сутки

ное лечение противовирусным препаратом является достаточно эффективным и может снизить пролиферативную активность опухолей, что позволяет применять органосохраняющее лечение [8].

При лечении ПВИ препарат Протефлазид® (капли) применяют перорально на протяжении 3 мес в соответствии со схемой, приведенной в табл. 1.

Протефлазид® (капли) можно использовать также по 12–15 капель 2 раза в сутки, начиная с первого дня применения. Одновременно проводят местную терапию препаратом Протефлазид® (капли): применяют вагинальные тампоны с раствором препарата. Для приготовления раствора необходимо 3,0 мл (72–75 капель) препарата развести в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции тампонов – 30–40 мин. Местную терапию применяют дважды в день в течение 2 нед [6, 10, 23].

Учитывая, что одним из основных этиологических факторов в развитии рака половых органов является ВПЧ, особое значение имеет наличие противовирусных препаратов, обладающих специфическим антивирусным механизмом в отношении ВПЧ. Так, по данным исследования В.Г. Радионова и соавторов в 2002 году, наблюдения за больными с различными проявлениями ВПЧ на фоне назначения препарата Протефлазид® (капли), с активным обследованием пациентов в течение 6 мес установлено, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 мес после терапии возник у 4 из 15 больных контрольной группы (26,7%) и у 3 из 24 больных основной группы (8,3%). Положительное влияние препарата на естественную резистентность организма было подтверждено проведенным анализом лейкограммы [4].

Так, 599 больным, которые были разделены на три группы по принципу преобладания этиологического фактора возникновения патологии шейки матки, Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич и А.В. Базарная в 2003 году [8] назначали курс лечения препаратом Протефлазид® (капли) как местно (в форме вагинальных тампонов в разведении 1:4 с физиологическим раствором), так и пер ос по схеме: 1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки, 2–3-я недели по 10 капель 3 раза в сутки, 4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки в течение 1,5–2 мес.

В результате этиотропного лечения у больных отмечено уменьшение субъективных и объективных изменений. В кольпоцервикоскопической картине у 96% больных уменьшилась площадь очага воспаления, уменьшились или исчезли признаки воспалительного процесса. У 3 больных, у которых имело место распространение процесса на своды влагалища, после местного применения препарата Протефлазид® (капли) процесс остался только в I и II зонах эктоцервикса. В одном случае кольпоскопические признаки характеризовались полями дисплазии без полиморфизма; при цитологическом исследовании материала с поверхности шейки матки и канала шейки матки обнаружены признаки дисплазии умеренной степени [8].

При повторном бактериоскопическом контроле выявлено отсутствие патогенной микрофлоры в 93,7% больных. Частота выявления ДНК ВПЧ с помощью ПЦР уменьшилась с 69,2% (до лечения) до 5,4% (после лечения). Иммунологический дисбаланс уменьшился у 74% пациентов этой группы, но нормализации всех исследованных иммунологических показателей достичь не удалось [8].

По результатам исследования В.В. Макагонова, Н.Г. Корниец, Н.А. Удовика (2003) с участием 48 женщин с доброкачественной патологией шейки матки в возрасте от 20 до 45 лет, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении 2-го роддома г. Луганска, свидетельствуют, что у 21 женщины (43,8% от общего числа обследованных) по данным ПЦР был установлен диагноз ПВИ и/или герпетической инфекции (ГПИ). Из числа 48 обследованных, 41 женщине (85,4%) в качестве лечения была выполнена СО₂-лазерная обработка шейки матки. На этапе предоперационной подготовки проводили противовоспалительную и иммуномодулирующую терапию. Лазерную вапоризацию выполняли на 6–7-й день менструального цикла [9].

Наилучшие результаты получены у пациенток основной группы с ВПЧ и/или ГПИ, в состав терапии которых входил препарат Протефлазид® (капли): уже на 21-й день лечения в 88,88% случаев зарегистрировано исчезновение репликации указанных вирусов в клетках многослойного эпителия. В группе сопоставления на 21-й день лечения эффект зарегистрирован только в 58,34% пациенток. СО₂-лазеровапоризация патологических участков во всех случаях привела к полной эпителизации шейки матки, что подтверждено результатами кольпоскопии. Репаративные процессы во всех случаях заканчивались на 5-й неделе после хирургического вмешательства. При контрольном осмотре пациенток основной группы, рецидивов болезни не отмечалось [9].

Анализируя опыт Л.М. Маланчук, Т.В. Зайкова, В.М. Флехнера и Н.И. Багний, полученный в 2003 году в результате обследования и лечения 22 женщин с диагностически подтвержденной дисплазией шейки матки легкой степени, приходим к выводу, что применение противовирусных препаратов, индукторов α- и γ-ИФН, в частности современного препарата Протефлазид® (капли), является эффективным в комплексной терапии дисплазии шейки матки. Одновременный пероральный и внутривагинальный прием препарата повышает эффективность терапии на 30%, чем только при пероральном приеме, что дает возможность обеспечить эффективную вторичную профилактику РШМ [12].

Исследование 27 женщин с ПВИ на фоне атрофического кольпита с постовариоэктоимическим синдромом, проведенное в 2003 году С.А. Галынкиной, выполненное на базе лечебно-диагностического центра (г. Тернополь), было направлено на изучение влияния препарата Колломак при местном применении, в сочетании с препаратом Протефлазид® (капли) путем перорального и местного применения в комплексе с гормонзаместительной терапией на клиническое течение ПВИ у женщин с постовариоэктоимическим синдромом, состояние липидной пероксидации и системы клеточного и гуморального иммунитета, учитывая значительную роль этих нарушений в ходе патологического процесса [18]. Установлено, что до лечения в организме обследуемой группы женщин возникали постоянные изменения иммунорегуляторных взаимосвязей системы клеточного и гуморального иммунитета, которые нельзя назвать адекватными. Так, наблюдалась недостаточность клеточного иммунитета, о чем свидетельствовало снижение количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов. Количество Т-супрессоров/киллеров была достоверно выше контрольных показателей, соответственно уменьшалась иммунорегуляторный индекс. Назначенная те-

рапия препаратом Протефлазид® (капли) ликвидировала выявленную иммуносупрессию. То есть, на 30-е сутки от начала лечения, частично ликвидирован дефицит общей популяции Т-лимфоцитов (CD3); появилась четкая тенденция к уменьшению Т-к/с CD8, число которых достигло нормализации на 10-е сутки; физиологическая стабилизация количества Т-лимфоцитов (CD3) и нормализация регуляторного индекса, сопровождались восстановлением адекватной реакции показателей гуморального иммунитета – В-лимфоцитов (CD19) [18].

Следовательно, у женщин с ПВИ на фоне атрофического кольпита в результате постовариоэктомического синдрома, получавших препараты Протефлазид® (капли) и Колломак (препарат для цитодеструктивного воздействия на остроконечные кондиломы вульвы и влагалища), уменьшилась избыточная антигенная напряженность и иммунодефицитное состояние, улучшились процессы антиоксидантной системы, уменьшились показатели липидной перекисидации, что способствовало нормализации патогенетических механизмов, нарушенных ПВИ, что свидетельствует о высокой клинической эффективности назначенной терапии [18].

В исследованиях И.Т. Кишакевич (2003) было обследовано 60 женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки (из которых 28 женщин имели вирусную инфекцию (HSV – 1,2-го типов, и ВПЧ 6–11-го типов, 16–35-го типов, 18–59-го типов), 16 женщин имели микст-инфекцию (сочетание вирусной инфекции с хламидиозом, уреаплазмозом или микоплазмозом), в соответствии с обнаруженными генитальными инфекциями, женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа – женщины с вирусной инфекцией, 2-я группа – женщины с вирусной инфекцией в сочетании с другими генитальными инфекциями. 1-я группа женщин получала в комплексной терапии противовирусный препарат – Протефлазид® (капли), 2-я группа женщин – акридоуксусную кислоту [19].

Анализируя данные, полученные в процессе применения назначенных препаратов, выявлено увеличение уровня лизоцима, как в сыворотке крови, так и в цервикальном содержимом, по сравнению с показателями уровня лизоцима до лечения, которые практически приблизились к нормальному уровню. Следует заметить, что активность лизоцима в цервикальном содержимом при применении препарата Протефлазид® (капли) у женщин 1-й группы была несколько выше $12,85 \pm 0,24$ мкг/мл, чем при использовании акридоуксусной кислоты у женщин 2-й группы $12,54 \pm 0,18$ мкг/мл, а анализ содержания лизоцима сыворотки крови демонстрирует большую эффективность препарата Протефлазид® (капли), который применяли у женщин 1-й группы $8,87 \pm 0,35$ мкг/мл, по сравнению с акридоуксусной кислотой, которую применяли у женщин 2-й группы $8,64 \pm 0,12$ мкг/мл [19].

Уровни лизоцима сыворотки крови и цервикального содержимого способны служить одним из критериев для установления диагноза фоновых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусными инфекциями, которые при иммуномодулирующем лечении испытывают полное восстановление своей активности [19].

По данным И.Т. Кишакевич (2004) в результате обследования 120 женщин, наличие ВПЧ выявлено у 45 женщин (37,5%). В подавляющем большинстве случаев ВПЧ диагностировали в составе бактериально-вирусных ассоциаций, что значительно влияло на состояние микробиоценоза влагалища и способствовало прогрессированию фоновой патологии шейки матки, проявляясь патологическими изменениями эпителия шейки матки кольпоскопическими и цитологическими признаками вирусной инфекции в 30,7% исследуемых. Установлено, что терапевтическое действие препарата Протефлазид® (капли) при псевдоэрозиях шейки матки на фоне ПВИ и ГПИ, обусловлено клиническими и лаборатор-

ными эффектами и обеспечивает: ускорение эпителизации слизистой оболочки шейки матки с нормоплазией плоского многослойного эпителия; восстановление микробиоценоза влагалища, вследствие образования гуморальных антител против патогенных микроорганизмов; сбалазирует показатели местного иммунитета, за счет индукции ИФН; нивелирует вирусы, что подтверждается ПЦР-исследованиями; уменьшает площадь патологического очага и купирует воспалительный процесс; улучшает репродуктивную функцию; уменьшает частоту рецидивов [11, 24].

Медикаментозное лечение отечественным фармацевтическим препаратом Протефлазид® (капли) способствовало нормализации кольпоскопической картины у 62,4% больных. Следует отметить, что самая высокая эффективность была у больных с небольшой площадью поражения шейки матки, умеренно выраженным рельефом и у пациенток, у которых не было экстрагенитальных заболеваний [11].

Через 8–10 нед после завершения курса противовирусного лечения проведена повторная диагностика ПВИ методом ПЦР, у 85,8% больных данные обследований были отрицательными [11].

Итак, одновременное применение препарата Протефлазид® (капли) внутрь и местно способствует уменьшению площади поражения и степени тяжести процесса, что позволяет у 62,4% больных лечить эту патологию консервативно [11].

Анализируя опыт комплексного обследования 11 женщин в возрасте 22–39 лет с диагностированным РШМ (8 – in situ, 3 – стадии IA1), которым были проведены органосохраняющие операции (диатермокоагуляция и ампутация шейки матки с последующей лазерной деструкцией) в кабинете патологии шейки матки Черкасского областного онкологического диспансера А.В. Палийчуком в 2004 году, после комплексного лечения противовирусными, антибактериальными и иммунокорректирующими препаратами с использованием препарата Протефлазид® (капли), доказано, что использование комплексной противовирусной и иммунной терапии, у больных с начальными формами РШМ с наличием инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВПЧ, дает возможность провести органосохраняющее хирургическое вмешательство. Лечение дисрегуляторных нарушений функции иммунной системы и вторичной дисфункции клеточного звена иммунитета, возникающих в послеоперационный период, возможно, лечить иммунокорректирующими и иммуномодулирующими лекарственными средствами, в том числе с включением в схемы лечения отечественного препарата Протефлазид® (капли) [6].

Исследование А.А. Мамон (2004), проведенное у больных с ПВИ кожи, давность заболевания которых превышала один год, с одной или многими полиочаговыми клиническими формами, доказывает, что методика индивидуализированного комплексного лечения с применением препарата Протефлазид® (капли) по сравнению с общепринятой терапией, повышает качество лечения, позволяет предотвратить и уменьшить количество осложнений, получить результаты у больных, которые были резистентны к терапии, а также значительно уменьшает количество рецидивов [25].

Д.Д. Курбанов и соавторы в 2004 году доказали, что адекватно подобранное этиотропное лечение препаратом Протефлазид® (капли) в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и веществами, которые нормализуют биоценоз влагалища, является весьма эффективным и может уменьшать пролиферативную активность опухолей, что позволяет применять органосохраняющее лечение. А также доказали не только положительное влияние препарата на инфекционный компонент у беременных, но и его комплексный эффект на течение самой беременности. То есть, применение Протефлазида® (капли) позволяет снизить час-

тоту угрозы прерывания беременности с 73,3% до 36,7%, фетоплацентарной недостаточности с 46,7% до 23,3%, преэклампсии различной степени тяжести с 23,3% до 10,0%, преждевременных родов с 16,7% до 6,7%, преждевременного разрыва околоплодных оболочек с 46,7% до 20,0% и аномалий родовой деятельности с 26,7% до 10,0%. Кроме того, к позитивным аспектам на фоне приема данного препарата также относится уменьшение асфиксии новорожденных различной степени тяжести – с 43,3% до 23,3%, проявлений интраамниального инфицирования – с 23,3% до 10,0% [26].

Опираясь на работу харьковских ученых О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкого, С.А. Пак (2005), можно утверждать, что Протефлазид® (капли) является препаратом выбора для проведения этиопатогенетической терапии у беременных, в виду отсутствия тератогенных эффектов препарата, и его способности тормозить репликацию вирусной ДНК. Вследствие применения препарата Протефлазид® (капли) у пациентов основной группы был получен регресс генитальных кондилом через 5–7 дней после начала лечения, полное исчезновение кондилом наблюдалось у 76,2% пациенток, у остальных 23,8% женщин регрессия кондилом выражалась в уменьшении размеров образований на коже и слизистых оболочках. Рецидивов процесса или прогрессирования его не наблюдалось у пациенток основной группы, эффективность препарата Протефлазид® (капли) составила 100%. У пациентов контрольной группы, которые получали местное лечение препаратом Колломак без проведения системной иммуномодулирующей терапии, у 41,7% больных отмечались рецидивы наружных проявлений заболевания в виде повторного образования кондилом или появления новых высыпаний в виде мелких бородавок [10].

Данная терапия была использована у 21 пациентки в сроке гестации от 30 до 41 нед, которые получали системное противовирусное лечение препаратом Протефлазид® (капли) по рекомендованной производителем схеме: 5 капель 3 раза в день в течение двух дней, 8 капель 3 раза в день в течение двух дней, затем по 10 капель 3 раза в день в течение 2–3 мес во время беременности повторными циклами и после родов (минимальный курс – 1,5 мес). Продолжительность приема препарата до 3 мес обусловлена предотвращением рецидивирования заболевания и достижением устойчивого клинического эффекта. Кондиломы обрабатывали препаратом Колломак, а затем наносили раствор Протефлазида® (капли) в виде аппликаций (примочек) [10].

Клиническое исследование В.В. Бодян (2005), в котором участвовали 45 женщин с кондиломами шейки матки, влагалища и наружных половых органов, инфицированных ВПЧ, получавших Протефлазид® (капли) внутрь и местно, подтверждает, что данная терапия обеспечивает значительное уменьшение площади поражения на наружных половых органах, влагалище и шейке матки [22].

Анализ клинического исследования, проведенного В.М. Лесовым и А.В. Яковлевой (2006), в Харьковском областном нефроурологическом центре, у 34 пациентов (8 женщин и 26 мужчин) с ПВИ высокоонкогенных штаммов, 20 из которых получали Протефлазид® (капли) в сочетании со специфической терапией, позволяет утверждать, что такая терапия существенно влияет на элиминацию возбудителей из организма, а положительный эффект носит более стойкий характер [5].

Опираясь на полученные результаты ПЦР-анализов, можно утверждать, что у больных, получавших Протефлазид® (капли), значительно снижается риск передачи инфекционного агента половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов (на 47–50%) [5].

По данным проведенного клинического исследования сотрудниками Запорожской МАПО (Н.Н. Волошиной и со-

авт., 2007) на базе Запорожского областного клинического онкодиспансера у 136 беременных женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ПВИ, которые во II триместре получали лечение препаратом Протефлазид® (капли) путем орального и местного применения, не отмечалось прогрессии предраковых заболеваний в инвазивный рак, что дало основание для проведения отложенного лечения после завершения беременности [13].

При выявлении клинических, субклинических форм ПВИ и CIN I и II прерывание беременности не показано, но необходимо проводить динамическое наблюдение и противовирусное лечение [13].

Проведенное в 2007 году Т.В. Герасимовой, А.Н. Гопчук исследование с участием 50 женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ) и ВПЧ при назначении Протефлазида® (капли) внутрь и местно на фоне симптоматической терапии, показало, что клиническая эффективность предложенной методики составляла 82,8% (нормализация менструального цикла). Отсутствие возбудителя при проведении ПЦР отмечено у 32 (64,0%) женщин. Лимфоцитарное звено системного иммунитета является информативным относительно прогноза возможных системных нарушений. Полученные результаты изучения влияния предложенной методики на показатели гуморального иммунитета (динамика изменений содержания основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови, а также нормализация уровня ИФН- α и ИФН- γ) свидетельствуют об улучшении процессов иммуногенеза. Полученные результаты изменений иммунитета подтверждают клиническую эффективность предложенной методики и объясняют основные моменты изменений состояния микробиоценоза половых путей и иммунного статуса у пациенток с НМЦ на фоне вирусной инфекции. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста на фоне вирусной инфекции, позволяет снизить частоту НМЦ в 5,3 раза, в том числе гипоменструального синдрома – в 2,2 раза, гипоэстрогении – в 3,5 раза, а также восстанавливался гормональный баланс, иммунологический статус и микробиоценоз половых путей. Использование противовирусного и иммунокорректирующего препарата Протефлазид® (капли) в комплексном лечении с симптоматической терапией позволило снизить количество рецидивов заболевания, в случае ВПЧ – в 1,5–2 раза, в случае герпетической инфекции – в 2–3 раза [17].

Н.Н. Волошина в 2007 году опубликовала данные о том, что Протефлазид® (капли) при инфицировании ПВЧ следует применять в течение 6 мес на фоне цитоморфологического и ПЦР-исследований, а также тот факт, что препарат не вызывает осложнений, хорошо переносится, обладает выраженным антиоксидантным действием [27].

Анализируя исследование, проведенное в 2010 году И.И. Горпинченко и О.В. Ромащенко на базе отдела секспатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», при обследовании 32 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с ПВИ (латентной формой) и давностью заболевания от 2 до 5 лет, с последующим назначением системного и местного лечения лекарственным препаратом Протефлазид® (капли) отмечалось улучшение общего самочувствия и уменьшение выделений (по интенсивности) и гиперемии половых путей у 59,4% пациенток уже через неделю назначенной терапии и в дальнейшем сочеталось с нормализацией титров ИФН, продукцией фактора некроза опухолей (ФНО), функциональной активностью фагоцитарных клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета после окончания лечения. Эффективность такого лечения по данным генетического исследования с использованием ПЦР составила 81,3%. До-

стигнут стойкий терапевтический эффект кольпоскопической картины у 24,9% женщин в виде полной эпителизации шейки матки и мозаичной эпителизации эрозированной поверхности у 32,2% пациенток [15].

Е.И. Лилянцы, Н.Р. Сафронникова, Л.А. Редько, В.М. Мерабишвили в 2010 году на базе городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга провели исследование с участием 625 пациентов с вирус-ассоцированными видами патологии. Всех пациентов разделили на две группы: пациентам первой группы проводили лечение препаратом Панавир – внутривенно и местно, второй – Протефлазид® (капли) per os и местно. В результате исследования был получен отрицательный результат ПЦР у 70% больных, получавших препарат Панавир и у 89% больных, которые принимали Протефлазид® (капли) [16].

В 2011 году для оценки воздействия препарата Протефлазид® (капли) на ВПЧ у мужчин в отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено исследование, в котором принимали участие 187 мужчин, инфицированных ВПЧ. М.Г. Романюк, А.М. Корниенко и П.В. Аксенов доказали, что курсовой прием препарата приводит к уменьшению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза, а также степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективным является комбинация перорального курсового приема Протефлазид® (капли) и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства, а также снижает частоту рецидивирования по сравнению только с пероральным приемом [7].

На базе женской консультации Винницкого роддома № 1 в 2012 году сотрудниками Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова – Н.А. Годлевской и А.В. Старовер были обследованы 32 женщины с патологией шейки матки, ассоциированной с ПВЧ и пролечены препаратом Протефлазид® (капли) в качестве монотерапии с системным и местным его назначением. Вследствие такого лечения установлено уменьшение вирусной нагрузки по результатам ПЦР на $3,6 \lg \text{ПВЛ}/10^5$ клеток, нормализация состояния шейки матки в 68,8% женщин, а в 31,2% значительное улучшение, т.е. терапевтическая эффективность составила 100%, что позволило исследователям избежать или уменьшить площадь деструкции пораженного участка шейки матки, что особенно важно для женщин, планирующих рожать [14].

В 2010–2013 гг. на базе Одесской областной клинической больницы В.Н. Запорожан, В.Г. Маричередой, Л.И. Димчевой было проведено исследование с целью оценки клинической эффективности производных флавоноидных гликозидов при лечении доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки. В исследовании принимали участие 80 женщин репродуктивного возраста с верифицированной эпителиальной дисплазией шейки матки легкой и средней степени (основная группа) и 30 практически здоровых женщин, обследованных в порядке диспансеризации. Основная группа была рандомизированно разделена на две клинические подгруппы в зависимости от методов лечения. В I подгруппе (n=40) применяли стандартную медикаментозную терапию, а во II подгруппе (n=40) использовали прямой противовирусный препарат с иммуномодулирующим действием Протефлазид® (капли) перорально (4–8 нед) и местно (вагинальные тампоны) по 14 дней 2 раза с перерывом 10 дней [28].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что стандартная медикаментозная терапия уступала по вирусостатическим и противорецидивным эффектам лечению с применением Протефлазида® (капли). У пролеченных по

обычной схеме пациентов вирусная нагрузка практически не изменялась, тогда как во II группе было достигнуто существенное снижение количества ВПЧ на $3,0 \lg \text{D50}$. В то же время под действием препарата Протефлазид® (капли) увеличивается количество антигенпрезентирующих клеток. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразном использовании препарата Протефлазид® (капли) в составе комплексной терапии у всех пациентов с ПВИ [28].

Р.Б. Абдираимова и соавторы (2013) установили у 12 женщин с клиническими характеристиками ПВИ, что после проведения лечения препаратом Протефлазид® (капли) per os по схеме, на фоне местного применения препарата Солкодерм (до полной мутификации ткани с последующим отторжением струпа и хирургическим удалением расположенных во влагалище кондилом), в 91,7% (11 человек) случаев произошло полное клиническое выздоровление, а через 3 мес после лечения у всех больных отсутствовали рецидивы, результаты ПЦР были отрицательными у 83,3% (10 человек), при отсутствии клинических проявлений. Установлено, что назначение препарата Протефлазид® (капли) способствует ликвидации лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, что подтверждено анализами периферической крови. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции при приеме препарата Протефлазид® (капли) не отмечались [21].

Анализ результатов клинических исследований свидетельствует, что препарат Протефлазид® (капли) обладает противовирусным и иммунокорректирующим действием, является высокоэффективным средством этиопатогенетической терапии больных с папилломавирусной урогенитальной инфекцией, так как он существенно (до $3,6 \lg$) снижает вирусную нагрузку по результатам ПЦР в организме и успешно предупреждает рецидивы заболевания [21].

Для оценки эффективности и безопасности местного применения препарата Протефлазид® (капли) при лечении больных с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной ПВИ, в 2014–2015 годах было проведено исследование на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика на базе Киевского городского центра репродуктивной и перинальной медицины под руководством чл.-корр. НАМН Украины, д-ра мед. наук, профессора В.В. Каминского. В исследовании принимали участие 76 женщин с верифицированным диагнозом дисплазии эпителия шейки матки, обусловленной ПВИ. Пациентки на основе метода простой рандомизации были распределены в основную (n=38) и контрольную (n=38) группы. Пациенткам контрольной группы назначали препарат Протефлазид® (капли) производства ПАО «Фитофарм» в форме вагинальных тампонов с раствором препарата (по 3,0 мл препарата в 20 мл физиологического раствора натрия хлорида) на 30–40 мин 2 раза в день [29].

По данным результатов исследования после 14-дневного курса применения тампонов с раствором препарата Протефлазид® (капли) и по завершении 8-недельного периода наблюдения отмечалась нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшалась выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, происходило значимое, по сравнению с исходными показателями, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ. Указанное изменение особенно было выражено после 8-недельного периода наблюдения (с 2,37 до 0,71 балла), что свидетельствовало об отсроченном противовирусном эффекте препарата. Применение препарата устраняет дисбиотические состояния микрофлоры влагалища и восстанавливает нормальный биотоп половых путей [29].

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата Протефлазид® (капли) при ПВИ, проведенных с 2002 по 2015 г.

№	Авторы, год, источник	Количество пациентов		Результаты использования препарата Протефлазид® (капли) в клинической практике
		Общее	Принимали перорально/местные аппликации	
1	В.Г. Радионов и соавт., 2002 [4]	39	24 / 0	Наблюдение в течение 6 мес показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 мес после терапии препаратом Протефлазид® возник у 8,3%, принимавших препарат, против 26,7% у больных контрольной группы. Положительное влияние препарата на естественную резистентность организма подтверждено проведенным анализом лейкограммы.
2	Г.А. Вакуленко и соавт., 2003 [8]	599	533 / 533	Протефлазид® в составе этиотропного лечения (в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и средствами, нормализующими биоценоз влагалища) является весьма эффективным и уменьшает пролиферативную активность опухолей шейки матки, что позволяет применить органосохраняющее лечение. Частота выявления методом ПЦР ДНК ВПЧ у больных РШМ уменьшилась с 69,2% (до лечения) до 5,4% (после лечения).
3	В.В. Макагонова и соавт., 2003 [9]	48	9/9	У пациенток с ВПЧ и/или ВПГ, в состав терапии которых входил Протефлазид®, уже на 21-й день лечения в 88,88% случаев зарегистрировано исчезновение репликации указанных вирусов в клетках многослойного эпителия. В группе сопоставления – только у 58,34% пациенток. СО ₂ -лазеровапоризация патологических участков привела к полной эпителизации шейки матки, что подтверждено результатами кольпоскопии. Репаративные процессы во всех случаях заканчивались на 5-й неделе после хирургического вмешательства. При осмотре рецидивов болезни не отмечено.
4	Л.М. Маланчук и соавт., 2003 [12]	22	22 / 12	В группе, принимавшей Протефлазид® перорально, регресс дисплазии наступил в 60% случаев, в группе, где, помимо перорального приема, применяли еще и вагинальные тампоны с препаратом – в 83,3% случаев соответственно. Следовательно, одновременный пероральный и вагинальный прием препарата повышает эффективность терапии на 30%.
5	И.Т. Кишакевич, 2003 [19]	44	28 / 28	Противовирусная терапия с применением препарата Протефлазид® при лечении фоновых заболеваний шейки матки обеспечивает полное восстановление активности лизоцима (фактора специфического и неспецифического иммунного ответа) как в сыворотке крови, так и в цервикальном содержимом.
6	И.Т. Кишакевич, 2004 [11]	120	45/45	Протефлазид® способствует нормализации клинических, лабораторных показателей и элиминации ВПЧ у 85,8% больных, что подтверждено методом ПЦР.
7	О.В. Палийчук, 2004 [6]	11	11 / 0	У больных с начальными формами РШМ с наличием вирусного инфицирования ВПГ и ВПЧ использование комплексной терапии противовирусными, антибактериальными и иммунокорректирующими препаратами с использованием препарата Протефлазид® позволяет провести органосохраняющее хирургическое вмешательство. Также рекомендуется включение препарата в комплекс по устранению дисрегуляторных нарушений функции иммунной системы и вторичной дисфункции клеточного звена иммунитета, возникающих в послеоперационный период.
8	О.С. Галныкина, 2004 [18]	53	27 / 27	Протефлазид® уменьшает избыточную антигенную напряженность и иммунодефицитное состояние, улучшает процессы антиоксидантной системы, уменьшает показатели липидной перекисидации, что способствует нормализации патогенетических механизмов, нарушенных ПВИ, что является патогенетически значимым в лечении. Препарат позволяет ликвидировать несостоятельность иммунной системы. Отмечено, что на 30-е сутки от начала лечения частично был ликвидирован дефицит общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) – 58,3±2,9%, появилась четкая тенденция к уменьшению Т-к/с CD8 – 23,1±1,7%, число которых достигает нормализации на 10-е сутки. Физиологическая стабилизация количества Т-лимфоцитов (CD3) и нормализация регуляторного индекса сопровождались восстановлением адекватной реакции показателями гуморального иммунитета В-лимфоцитов (CD19) – 9,5±1,0%.
9	О.В. Грищенко, 2005 [10]	33	21 / 21	Регрессия генитальных кондилом в группе принимавших препарат Протефлазид® наблюдалась через 5-7 дней после начала лечения. Полное исчезновение наблюдалось у 16 пациенток из 21, у 5 беременных регрессия кондилом выражалась в уменьшении размеров образований на коже и слизистых оболочках. Рецидивов или прогрессирования процесса не наблюдалось. У пациенток контрольной группы в 5 случаях из наблюдаемых 12 отмечали рецидивы наружных проявлений заболевания в виде повторного образования кондилом или появления новых высыпаний.
10	В.В. Бодян, 2005 [22]	45	45 / 45	Через 8-10 нед после курса лечения у 48% больных ВПЧ в пробах не определялся. Отмечена тенденция к уменьшению площади папилломатозного поражения половых органов.
11	В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева, 2006 [5]	34	20 / 0	Препарат повышает эффективность терапии на 15-17%. Кроме того, положительный эффект носит более стойкий характер. Снижается риск передачи инфекции половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов на 47-50%.

ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

12	Н.Н. Волошина и соавт., 2007 [13]	136	136 / 136	У беременных с ВПЧ-инфекцией, которые принимали Протефлазид®, не отмечено прогрессии предраковых заболеваний в инвазивный рак, что дает основание для проведения отсроченного лечения, после завершения беременности.
13	Т.В. Герасимова, О.М. Голчук, 2007 [17]	150	50 / 0	Протефлазид® в комплексном лечении НМЦ вирусной этиологии позволяет снизить количество рецидивов заболевания в случае ВПЧ-инфекции – в 1,5-2 раза. Протефлазид положительно влияет на регенерацию функции репродуктивной системы и иммуногенеза.
14	И.И. Горпинченко, О.В. Ромашенко, 2010 [15]	32	32 / 32	Протефлазид® у 32,2% женщин приводит к мозаичной эпителизации эрозированной поверхности, у 24,9% – к полной эпителизации. Методом ПЦР доказан терапевтический эффект в 81,3% случаев. Улучшение самочувствия на фоне приема препарата сочеталось с восстановлением до нормы титров сывороточного ИФН, функциональной активностью фагоцитарных клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета после окончания лечения.
15	Э.И. Лилянци и соавт., 2010 [16]	625	307 / 48	Протефлазид® имеет высокую эффективность лечения вирус-ассоциированных вульвовагинальных патологий (89% против 70% у принимавших препарат сравнения Панавир).
16	М.Г. Романюк и соавт. 2011 [7]	187	108 / 30	При курсовом приеме Протефлазид® приводит к снижению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза (52,8%, по сравнению с 35,5% (p=0,025) в группе, не принимавших препарат), а также уменьшает степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективной является комбинация перорального курсового приема препарата и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства.
17	Н.А. Годлевская, А.В. Старовер, 2012 [14]	32	32 / 32	Сочетание системного и местного применения препарата Протефлазид® в качестве монотерапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, способствовало уменьшению вирусной нагрузки до клинически малозначимых уровней, нормализации состояния шейки матки в 68,8% случаев, у 31,2% женщин произошел частичный регресс заболевания. Это позволяет избежать деструктивного лечения или уменьшить площадь деструкции патологически измененного участка шейки матки, что особенно важно у нерожавших женщин.
18	В.М. Запорожан и соавт., 2014 [28]	80	40 / 40	Протефлазид® на 3,0 Ig D50 уменьшает вирусную нагрузку при ВПЧ инфекции, способствует росту количества антигенпрезентирующих клеток. Отмечен сильный виростатический и противорецидивный эффекты препарата.
19	Р.Б. Абдираимова и соавт., 2013 [21]	12	12 / 0	Показано, что сразу после окончания лечения в 91,7% (11) случаев произошло полное клиническое выздоровление. Через 3 мес после лечения у всех больных отсутствовали рецидивы, результаты ПЦР были отрицательными у 83,3% (10) при отсутствии клинических проявлений. Протефлазид® способствует ликвидации лейкопении и нейтропении, а также тромбоцитопении, что подтвердилось в картине периферической крови. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции на прием препарата отсутствовали.
20	В.В. Каминский, 2015, [29]	76	38 / 38	После 14-дневного курса применения тампонов с раствором препарата Протефлазид® и по завершении 8-недельного периода наблюдения, отмечалась нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшалась выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, происходило значимое, по сравнению с исходными показателями, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ. Отмечен отсроченный противовирусный эффект препарата. Препарат устраняет дисбиотические состояния микрофлоры влагалища По данным иммунологического обследования отмечено увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA – с 1553 до 2234 мкг/л; лизоцим – с 26,73 до 45,33 мкг/л; C ₃ компонент комплемента – с 15,41 до 40,29 мкг/г белка)

По данным иммунологического обследования к окончанию курса лечения препаратом Протефлазид® (капли) отмечалось увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA – с 1553 до 2234 мкг/л; лизоцим – с 26,73 до 45,33 мкг/л; C₃-компонент комплемента – с 15,41 до 40,29 мкг/г белка) [29].

Основные результаты клинических наблюдений приведены в табл. 2.

ВЫВОДЫ

Систематический анализ имеющихся литературных источников, посвященных результатам доклинического изучения, свидетельствует о наличии у действующего вещества лекарственного средства Протефлазид® (капли) прямого

противовирусного действия в отношении ДНК-содержащих ВПЧ. Наряду с этим, Протефлазид® (капли) обладает способностью повышать синтез интерферонов, что играет важную роль в непрямом противовирусном эффекте препарата.

Систематический анализ имеющихся литературных источников, посвященных результатам клинического применения лекарственного средства Протефлазид® (капли), подтвердил наличие противовирусной активности препарата в отношении ВПЧ, что подтверждает результаты доклинического этапа исследований и доказывает эффективность препарата при заболеваниях, вызванных ВПЧ у женщин (в том числе и во время беременности) и мужчин репродуктивного возраста. Высокий клинический эффект получен при использовании терапии препаратом Протефлазид® (капли) бо-

лее чем у 1500 пациентов. Безопасность подтверждена отсутствием побочных явлений. Информация основана на результатах 20 независимых клинических наблюдений с совпадением направленности результатов проведенного лечения.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что препарат Протефлазид® (капли) обладает полифармакологическим действием, а именно: противовирусным, иммунокорригирующим, антиоксидантным и апоптозодулирующим, что способствует достижению стойкого терапевтического эффекта, эрадикации ВПЧ, устранению дисбиотического состояния микрофлоры влагалища, восстановлению нормального биотопа половых путей, уменьшению частоты рецидивов и инфицирования ВПЧ, а также нормализации состояния шейки матки, уменьшению пролиферативной активности новообразований, что позволяет применять органосохраняющее лечение у репродуктивной части населения как залог будущего родительства.

Препарат Протефлазид® (капли) в ходе местной, интравагинальной терапии, нормализует цитологическую картину и способствует переходу цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к

классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшая выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, способствуя значимому, по сравнению с исходными показателями, уменьшению вирусной нагрузки ДНК ВПЧ.

Препарат Протефлазид® (капли) в ходе терапии заболеваний, ассоциированных с ПВИ, способствует нормализации клинических, лабораторных показателей и элиминации ВПЧ более чем на 3,6 lg у 80% больных, что подтверждено методом ПЦР.

Доказана эффективность препарата Протефлазид® (капли) на этапе прекоцепционной подготовки инфицированных женщин к беременности и снижения частоты перинатальных осложнений гестационного периода. В течение длительного времени применения препарата у беременных не было зарегистрировано побочных реакций.

Учитывая высокую эффективность и безопасность лекарственного препарата Протефлазид® (капли) при лечении ПВИ, его применение обосновано и внедрено в ряде методических рекомендаций и информационных писем в Украине и за рубежом [23–26, 29, 30, 34].

Протефлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність і безпечність застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд)

В.В. Камінський, М.Н. Шалько, Л.І. Воробйова, О.В. Ромащенко, О.І. Гриневич

Систематичний огляд присвячено аналізу специфічної активності, безпечності та ефективності лікарського засобу Протефлазид® (краплі) на етапі доклінічних досліджень та в умовах використання в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ). Аналіз здійснено на основі незалежних клінічних спостережень (брали участь понад 1500 хворих), результати яких обґрунтовані та відображені в 20 літературних джерелах, співставних за спрямованістю результатів лікування, які підтверджують протівірусну дію препарату у відношенні до ВПЛ.
Ключові слова: Протефлазид®, ВПЛ, специфічна активність, безпечність, ефективність.

Proteflazid®: efficacy and safety in clinical practice for diseases caused by human papillomavirus (systematic review)

V.V. Kaminsky, M.N. Shalko, L.I. Vorobyova, O.V. Romaschenko, O.I. Grynevych

Systematic review is devoted to the analysis of specific activity, safety and efficacy of the medicinal agent Proteflazid® (drops) in conditions of pre-clinical investigation and at the stage of clinical observation, in case of diseases caused by human papilloma virus. Independent clinical data (more than 1500 patients participated) is substantiated and reflected in 20 scientific literary sources that could be compared by goals to results of conducted treatment, and confirm antiviral influence of medicinal agent regarding human papilloma virus.

Key words: Proteflazid®, human papilloma virus, specific activity, safety, efficacy.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Шалько Мирослава Назаровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Воробьева Людмила Ивановна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Ромащенко Оксана Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-98-90

Гриневич Александр Иосифович – ООО «НПК» Экофарм», 03045, г. Киев, ул. Набережно-Корчеватская, 136-б; тел.: (044) 594-05-95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклиническое изучение препарата Протефлазид® на модели папилломавирусов [Отчет] / ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМНУ». – К., 2010. – 33 с.
2. Моделирование папилломавирусной инфекции in vitro и изучение влияния Протефлазида на репродукцию вируса папилломы / С.Л. Рыбалко, Ю.И. Порва, Д.Б. Старосила, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко // Материалы симпозиума (7–9 июня 2011 г.). – СПб. – 2011. – С. 29–31.
3. Протефлазид: антиретровирусная активность / Т.Ю. Трохимчук, М.П. Завелевич, А.А. Фильченков, С.Л. Рыбалко, А.И. Гриневич, Н.В. Иванская, В.П. Атаманюк // Biological science [Materials of the International Scientific and Practical Conference "Prospects of World Science; Sheffield, Science and Education Ltd.] – 2014. – July 30-August 7. – Volume 7. – P. 30–38.
4. Применение Протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции / В.Г. Радионов, С.В. Шведюк, Ю.В. Семиряд, Д.В. Радионов, И.Е. Шедания, Ю.Л. Коротин // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
5. Эффективность препарата Протефлазид в комплексной терапии больных с урогенитальной папилломавирусной инфекцией / В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева // Здоровье мужчины. – 2006. – № 2. – С. 230–232.
6. Клінічний досвід використання препарату Протефлазид у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки / О.В. Палійчук // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 49–50.
7. Использование Протефлазида для лечения папилломавирусной инфекции для мужчин / М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов // Здо-

- рове мужчини. – 2011. – № 3. – С. 124–126.
8. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки / Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич, А.В. Базарная // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 50–52.
9. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності Протекфлазиду в комплексі лікування / В.В. Макагонова, Н.Г. Корнієць, Н.О. Удовіка // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 241–251.
10. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных // О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая, С.А. Пак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 112–115.
11. Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І.Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 116–118.
12. Застосування препарату Протекфлазид у комплексному ліванні дисплазій шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції / Л.М. Маланчук, Т.В. Зайкова, В.М. Флехнер, Н.І. Багній // Науково-практичний журнал «Вісник наукових досліджень». – 2003. – № 4 (33). – С. 77–78.
13. Мониторинг шейки матки у беременных / Н.Н. Волошина, О.Ю. Петрова, Т.П. Кузнецова, Л.И. Елизарова, Е.С. Кошлакова // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63–67.
14. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протекфлазид у ліванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
15. Оцінка клінічної ефективності Протекфлазиду в терапії хронічних запальних захворювань геніталій, ускладнених папіломавірусною інфекцією [Звіт] / ДУ «Інститут урології НАМН України» відділ сексопатології і андрології. – Київ, 2010. – 29 с.
16. Эффективность натуральных иммуномодуляторов в лечении заболеваний, вызванных онкогенными вирусами: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Э.И. Лилянц, Н.Р. Сафронникова, Л.А. Редько, В.М. Мерабишвили // (2–3 сентября 2010). – СПб. – 2010. – С. 57–60.
17. Застосування Протекфлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т.В. Герасимова, О.М. Голчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 76–79.
18. Галнікіна С.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування патології шкіри та слизових оболонок у жінок з постоваріоектомічним синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.10.10 «Акушерство та гінекологія» / О.С. Галнікіна. – К., 2004. – 39 с.
19. Кишакевич І.Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 58–60.
20. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных (клиническая лекция) / Н.Н. Волошина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3 (28). – С. 82–85.
21. Протекфлазид в лечении папилломавирусных урогенитальных инфекций / Р.Б. Абдираимова, М.Е. Мамбетова, З.А. Абдурасимова, Х.М. Сатанова, У.Е. Тлеубергена, А.Ж. Исабекова. // Вестник ЮКГФА «Хабаршысы». – 2013. – № 1 (62). – С. 129–131.
22. Бодян В. В. Нові методи медикаментозного лікування кондилом шийки матки, піхви та зовнішніх статевих органів / В.В. Бодян // Всеукраїнський медичний журнал «Хист» [під ред. чл.-кор. АПН України, д-ра мед. наук, професор В.П. Пішака]. – 2005. – № 7. – С. 15.
23. Протекфлазид в терапії урогенітальної патології [рекомендації для лікарів]. – Київ, 2004. – 15 с.
24. Методика застосування препарату «Протекфлазид» в терапії фонових захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичній інфекціях / Кишакевич І. Т., Кучеренко К. В. // Інформаційний лист. – К., 2003. – № 129. – 3 с.
25. Комплексна терапія хворих папіломатозно-вірусною інфекцією шкіри / А.А. Мамон // Інформаційний лист. – Київ, 2004. – № 125. – 3 с.
26. Курбанов Д.Д., Мусабаев Э.И., Арипджанова Д.С. Протекфлазид – новое в лечении вирусных инфекций (ВПЧ, ВПГ, ЦМГ) в акушерстве, гинекологии и перинатологии [Методические рекомендации] / Д.Д. Курбанов, Э.И. Мусабаев, Д.С. Арипджанова. – Ташкент, 2004. – 14 с.
27. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье, 2007. – 36 с.
28. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок / В.М. Запорожан, В.Г. Маричереда, Л.І. Дімчева / Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (12). – С. 93–104.
29. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протекфлазид®, суппозитории производства ООО «Фармакс Групп» и препарата Протекфлазид®, капли, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией [Отчет] / Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – К., 2015. – 78 с.
30. Диагностика, лечение и профилактика предраковых заболеваний шейки матки [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье, 2003. – 24 с.
31. Предраковые заболевания шейки матки [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье. – 2005. – 8 с.
32. Методика застосування Протекфлазиду у ліванні дисплазій шийки матки // Інформаційний лист МОЗ України. – К., 2004. – 4 с.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015