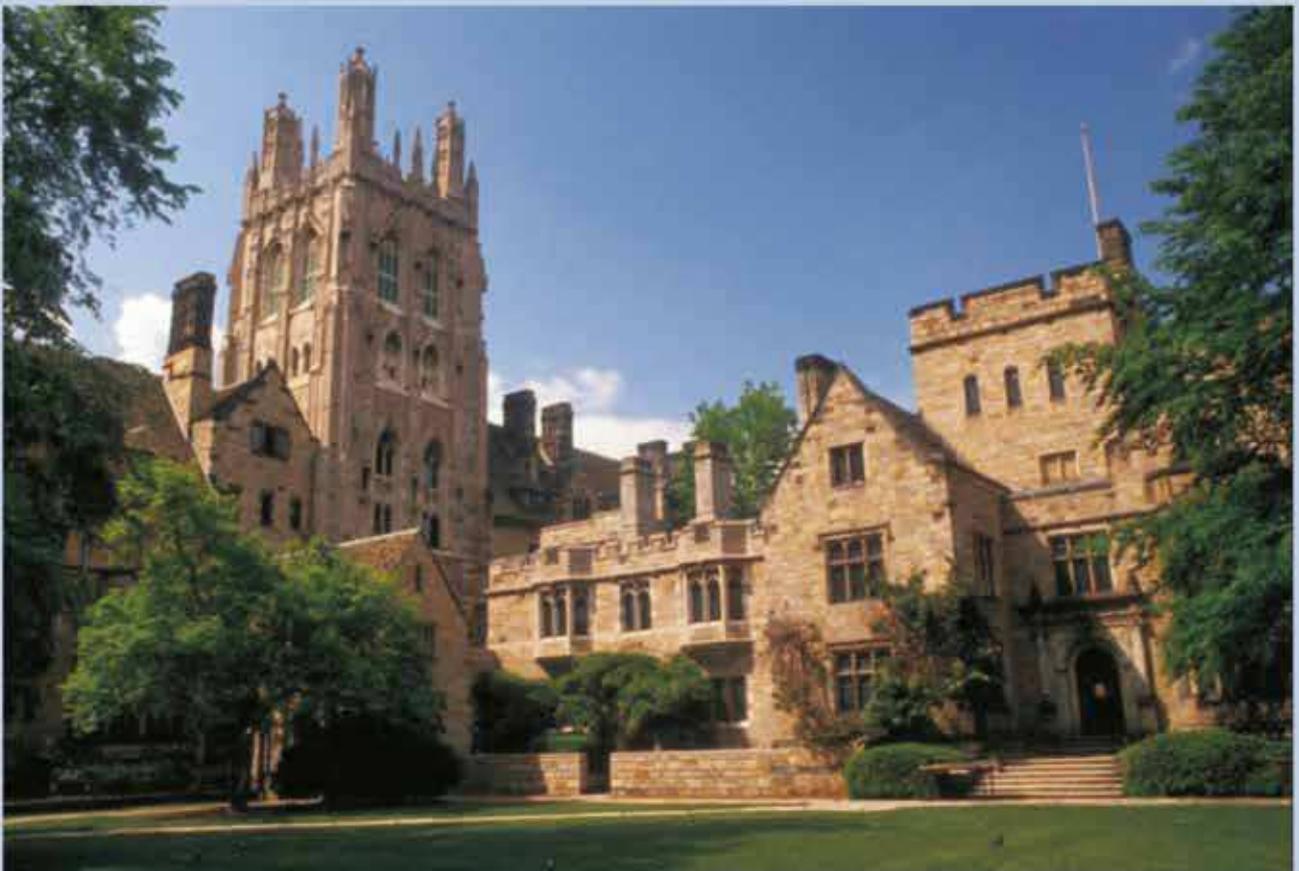


Yale Review of Education and Science



No.1. (16), January-June, 2015

*"Yale University Press"
2015*



Yale Review of Education and Science

No.1. (16), January-June, 2015

VOLUME VI

"Yale University Press"

2015

V. Matyash, L.V. Gromashevsky Research Institute
of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine, M.D., Ph.D.,

O. Grynevych, Scientific & Manufacturing Company
“Ecopharma” Ltd, Kyiv, Ukraine, M.D., Ph.D.,

O. Panasyuk, L.V. Gromashevsky Research Institute
of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine, Ph.D.,

L. Solomakha, Scientific & Manufacturing Company
“Ecopharma” Ltd, Kyiv, Ukraine

***PROTEFLAZID®: specific activity against Herpes virus
in preclinical investigations and its efficacy/safety
in clinical practice (systematic review)***

Annotation: It was shown specific antiherpes activity of medicine Proteflazid® in preclinical stage of investigations. It was proved that Proteflazid® has polypharmacologic activity: blocks DNA-polymerase and thymidine kinase in Herpes virus infected cells, induces synthesis of endogenous α - and γ -interferones, has antioxidant activity, and renders apoptose modulative effect. It was confirmed in clinical conditions etiological efficacy of antiviral medication Proteflazid® (drops) for Herpes virus infection. It was demonstrated safety and therapeutic efficacy of Proteflazid® (drops) in more than 3200 patients (adults, children, pregnant women). Continuous monitoring of therapeutic efficacy of medication was observed in 65 investigations during period since 2000 till 2015.

Keywords: Proteflazid®, antiviral efficacy, Herpes virus infection, prophylaxis, treatment.

Матяш В.И., ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
им. Л.В. Громашевского НАМН Украины, Киев, Украина, доктор мед. наук,

Гриневиц А.И., ООО НПК «ЭКОФАРМ»,
Киев, Украина, доктор мед. наук,

Панасюк О.Л., ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
им. Л.В. Громашевского НАМН Украины, Киев, Украина, канд. мед. наук,

Соломаха Л.Н., ООО НПК «ЭКОФАРМ», Киев, Украина

ПРОТЕФЛАЗИД®: специфическая активность при инфекциях, вызванных вирусами герпеса в условиях доклинического изучения и эффективность/безопасность применения в клинической практике (систематический обзор)

Аннотация: На доклиническом этапе исследований при изучении антигерпетической активности препарата Протефлазид®, было доказано, что Протефлазид® обладает полифармакологическим действием: блокирует ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в герпес-инфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных α- и γ-интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптозомодулирующее действие. В клинической практике подтверждена этиопатогенетическая эффективность препарата Протефлазид® (капли) при герпесвирусной инфекции, в том числе и на фоне микст-инфекций при пероральном и местном применении.

Настоящий систематический обзор, проведенный на основе 65 постмаркетинговых клинических исследований, в период с 2000 по 2015 г., с участием более 3200 пациентов, доказывает безопасность и терапевтическую эффективность препарата Протефлазид® (капли) у взрослых, детей и беременных при лечении герпесвирусных заболеваний.

Ключевые слова: Протефлазид®, противовирусная активность, герпесвирусная инфекция, профилактика, лечение.

Актуальность. Герпесвирусная инфекция (ГВИ) — общее название инфекционных заболеваний, вызываемых структурно однородной группой вирусов, принадлежащих к семейству *Herpesviridae* [1]. Семейство включает более 100 представителей, из которых для человека наибольшую патогенность представляют вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, вирус варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7), вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) [1, 2]. Общими патогенетическими и биологическими свой-

ствами герпесвирусов (ГВ) являются: внутриклеточное паразитирование, способность к пожизненной персистенции в организме человека, зависимость характера инфекционного процесса от состояния иммунитета вирусоносителя, склонность к рецидивированию. Именно способность ГВ к длительной персистенции, обуславливает возможность развития в организме человека нескольких форм инфекции — острой, латентной и хронической рецидивирующей, при этом, возможен переход одной формы инфекции в другую [2].

По данным многочисленных исследований установлено, что от 65 до 90% населения земного шара инфицировано одним или несколькими типами ГВ [1, 2, 3]. Инфицирование человека ГВ сопровождается клиническими симптомами соответствующего острого инфекционного заболевания в среднем не более чем у 50% людей. У остальных пациентов инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для подростков и взрослых людей. Но, несмотря на первоначальную бессимптомность клинических проявлений латентной ГВИ, вирусы даже в неактивном, в интегрированном с клеткой состоянии, могут вызывать хромосомные нарушения в генетическом материале человека и, тем самым, способствовать развитию канцерогенеза, аутоиммунных нарушений, дистрофических изменений в тканях и органах. ГВ политропны и в период реактивации способны поражать практически все органы и системы человеческого организма. Системный характер поражения обуславливают многообразие клинических форм ГВИ, особенности которых зависят не только от выше перечисленных факторов (вирулентность вируса, состояние иммунной системы), но и от типа ГВ [2].

Проблема ГВИ носит междисциплинарный характер. В зависимости от преимущественной зоны или органа поражения, клинической формы, возраста, пола пациенты с ГВИ могут проходить обследование и лечение у педиатров, гинекологов, инфекционистов, дерматологов, неврологов, урологов, онкологов и других специалистов. Терапия ГВИ сложна и часто многокомпонентна. Это связано с тем, что в настоящее время, нет единого препарата и схемы терапии, достаточно эффективных против всех ГВ и патологических состояний, которые они вызывают.

По данным современных исследований, в качестве этиотропной терапии для подавления размножения ГВ, могут применяться флавоноиды, обладающие противовирусным и иммунокорректирующим действиями.

В 2000 году арсенал противовирусных средств пополнил оригинальный препарат Протефлазид® (капли) (ООО НПК «Экофарм», Киев, Украина), обладающий противовирусным, интерфероногенным и иммуномодулирующим действиями [4, 5], что имело важное практическое значение, и сопровождалось рядом научных исследований по оценке его эффективности и безопасности при герпесвирусной патологии.

Протефлазид® — жидкий спиртовой экстракт из диких злаковых растений *Deshampsia caespitosa* L. и *Calamagrotis epigeios* L., основным биологически активным веществом которого являются флавоноиды, подобные кверцетину, основу молекулы образует флавоновый кислородсодержащий гетероцикл.

Как оказалось, наряду с безопасностью, препарат Протефлазид® (капли) терапевтически эффективен в любой стадии инфекции (а не только в момент репликации), в отличие от ациклических нуклеозидов. Кроме того, повторные и длительные курсы приема препарата не приводили к иммуносупрессии и не вызывали рефрактерности иммунной системы. Препарат подтвердил свою эффективность, влияние на разные типы ГВ и продемонстрировал способность оказывать противорецидивное действие [4, 6].

Сложность и недостаточная эффективность существующей терапии ГВ инфекции стала предпосылкой для анализа материалов, подтверждающих специфическую антигерпетическую активность препарата Протефлазид®, а также патогенетическую обоснованность выбора, эффективность и безопасность препарата в терапии различных клинических форм ГВИ как у детей, так и у взрослых в острый период и в период реконвалесценции.

Цель работы: провести анализ научно-практических данных доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность лекарственного препарата Протефлазид® (капли) на этапе доклинического изучения и в клинической практике терапии герпесвирусных инфекций.

Материалы и методы: научные публикации, отчеты по доклиническим и клиническим исследованиям, систематический анализ.

Результаты и обсуждение. В систематическом обзоре проведен анализ результатов исследований доклинического и клинического этапов изучения препарата Протефлазид® (капли) в научных и медицинских учреждениях Украины, Белоруссии, России, Узбекистана и Казахстана.

Оценка специфической антигерпетической активности препарата Протефлазид® на доклиническом этапе исследований. Рыбалко С.Л. (2002), используя культуру клеток Vero, показала выраженную противогерпетическую активность препарата Протефлазид®. *In vitro*, при профилактическом и лечебном воздействии различных концентраций препарата (от 6,8 до 0,212 мкг/мл), отмечено ингибирование репродукции вируса герпеса на 3,0–6,0 lg ТЦД₅₀ [7]. Дерябин П.Г. (2013, Россия) на аналогичной клеточной модели (ВПГ-1 в культуре клеток Vero) подтвердил, что Протефлазид® статистически значимо ингибировал цитопатическое действие ВПГ-1 в профилактической и лечебных схемах воздействия в изученных концентрациях, получено значение индекса селективности (SI — selective index) >100 [8].

In vivo продемонстрирована антигерпетическая активность препарата Протефлазид® на моделях герпетического менингоэнцефалита мышей, полового герпеса морских свинок и герпетического кератита кроликов. Индекс эффективности (ИЭ) профилактического воздействия препарата составил 50,0; лечебного – 33,3. Протефлазид® в концентрации 1,36 мкг/мл, на модели полового герпеса у морских свинок, снижал симптоматику, продолжительность заболевания до 9 дней, обуславливал 60%-й терапевтический эффект. Повышение концентрации до 6,8 мкг/мл увеличило терапевтическую эффективность препарата до 95%. На модели герпетического кератита, обработка препаратом Протефлазид® в дозе 0,68 мкг/мл полностью предотвращает развитие герпетического кератита у кроликов [7, 9].

В исследовании механизмов противовирусного действия препарата Протефлазид® Рыбалко С.Л. (2002, 2010) доказано, что действующее вещество препарата способно подавлять в инфицированных клетках вирусспецифичные ферменты – тимидинкиназу (ТК) и ДНК-полимеразу, что приводит к снижению способности или полному блокированию репликации вирусов. В системе «мозговые клетки – вирус герпеса 1 типа» при воздействии разных концентраций препарата Протефлазид®, показано, что препарат в дозе 10 мкг/мл ингибирует ТК-активность на 30%, в дозе 25-50 мкг/мл – на 50%, в дозе 75-100 мкг/мл – на 70%. ДНК-полимеразная активность, в той же системе, при концентрации препарата Протефлазид® от 10 до 75-100 мкг/мл, снижалась от 20 до 28% [7, 11].

Поскольку препарат Протефлазид® является многокомпонентной смесью природных соединений, с целью определения специфической активности отдельных соединений, было выделено биологически активное вещество препарата Протефлазид® (БАВП). БАВП представлено в виде устойчивых молекулярных комплексных соединений агликонов флавоноидов: трицина, апигенина, лютеолина, кверцитина и рамнозина в виде О- и С-гликозидов (находящихся в матрице вспомогательных природных веществ). Химическая чистота БАВП равна 93,8%. Рыбалко С.Л. и соавт. (2010) провели изучение противовирусной активности БАВП на перевиваемой культуре клеток ВНК. Авторами отмечено, что БАВП ингибирует репродукцию вируса герпеса в диапазоне разведений от 1:40 до 1:1280 (концентрации от 12 мкг/мл до 0,37 мкг/мл). Показано ингибирование инфекционного титра вируса герпеса более чем на 4,5 lg ID₅₀. Значения максимально переносимой концентрации БАВП для клеток ВНК, равное 825 мкг/мл, а минимально активной концентрации БАВП по отношению к ВПГ2, равное 0,37 мкг/мл, позволили установить значение SI, равное 2230, что свидетельствует о высокоселективном действии БАВП на ВПГ2 [11].

Изучение антигерпетической активности БАВП в опытах *in vivo* проводили на модели герпесвирусного менингоэнцефалита у белых мышей, вызванного ВПГ1. Показано, что защитное действие БАВП в дозе 0,48 мг/кг, при профилактическом введении и при введении по лечебной схеме по ИЭ и по ингибции инфекционного титра в ткани мозга мышей, равны эффективности действия ацикловира в дозе 10 мг/кг. Антигерпетическую активность (ВПГ-2) изучали также на модели генитальной герпетической инфекции морских свинок. Исследуемые препараты (БАВП и ацикловир в форме мази) наносили на скарифицированную зараженную кожу морской свинки 1 раз в сутки в течении 5 дней. Опыты показали, что БАВП проявляет противовирусное действие с более выраженным терапевтическим эффектом (индекс лечебного действия 93,5%), чем мазь ацикловира (индекс лечебного действия 56,0%) [11].

Таким образом, в доклинических исследованиях показано наличие у БАВ Протефлазид® высоких показателей SI и ИЭ [7-12].

Одним из механизмов противовирусного действия препарата Протефлазид® является интерферогенная активность. Данные М.П. Завелевич и соавт. (2002) свидетельствуют о том, что препарат *in vitro* дозозависимо стимулирует

продукцию интерферона (ИФН) в лейкоцитах человека и в перевиваемой культуре клеток MDBK. Типирование показало, что препарат является индуктором α - и γ -ИФН [13]. Проведенные исследования подтвердили, что Протефлазид® может индуцировать синтез ИФН как *in vitro*, так и *in vivo* уже спустя 3 часа после введения [10-12].

В дополнение к противовирусной активности лекарственный препарат Протефлазид® проявляет и антиоксидантные свойства: повышает устойчивость клеток к свободнорадикальному стрессу при инфекциях, уменьшает негативные последствия лекарственной химиотерапии, способствует адаптации организма к неблагоприятным окружающим условиям. В эксперименте *in vitro* доказано, что препарат более чем в 2 раза угнетает интенсивность свободнорадикальных процессов, индуцированных пероксидом водорода [10].

Препарат Протефлазид®, проявляя апоптозмодулирующую активность, способствует первичной профилактике возникновения онкологических заболеваний на фоне хронических (латентных) вирусных инфекций. Действующее БАВ препарата, посредством активации каспазы 9, восстанавливает способность клеток, пораженных вирусами, к апоптозу, снижая активность пролиферативных процессов в мутировавших клетках [11].

В 2015 г. опубликован систематический обзор, посвященный эффективности препарата Протефлазид® при Эпштейна-Барр вирусной инфекции в условиях доклинического изучения и в клинической практике (Гриневич А.И. и соавт., 2015). В обзоре, на основании публикаций результатов доклинических и клинических исследований, доказана эффективность препарата Протефлазид® при этой разновидности герпесвирусной инфекции у детей и взрослых [14].

Терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Протефлазид® (капли) при различных клинических вариантах ГВИ у взрослых и детей. Генитальный герпес (ГГ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. По данным зарубежных исследователей ГГ занимает 3-е место по частоте встречаемости среди заболеваний, передающихся половым путем. У большинства больных, на фоне иммунологических нарушений, течение ГГ принимает хронический рецидивирующий характер, резко снижая качество жизни пациентов, увеличивая риск развития бактериальных, неврологи-

ческих нарушений, бесплодия. Повторные курсы химиотерапевтических противовирусных препаратов не гарантируют прекращение рецидивов ГГ. Поиск новых препаратов и совершенствование имеющихся схем лечения продолжаются.

В 2000 году Венцовский Б.М. представил результаты клинического исследования “Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид® (капли) в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis*”. Установлено, что Протефлазид® (капли) обладает высокой эффективностью в лечении первичного и рецидивирующего ГГ, не вызывает серьезных побочных эффектов, в сравнении с эффективностью и переносимостью ацикловира [15].

Одними из первых также опубликовали данные об эффективности применения препарата Протефлазид® в гинекологической практике Вовк И.Б. и соавт. (2002). В их исследовании приняли участие женщины с хроническими воспалительными процессами гениталий вирусно-хламидийной этиологии. Отмечено значительное улучшение клинической картины заболевания, нормализация основных факторов защитной функции цервикальной слизи (sIgA, лизоцим и C3-компонент комплемента), снижение обсеменения половых путей патогенной микрофлорой [16].

Андриец О.А., и соавт. (2004, 2005) изучали роль ГВ в развитии воспалительных процессов половых органов и терапевтические особенности данных заболеваний у девочек препубертатного и пубертатного возраста. Протефлазид® назначали только тем девочкам, у которых в мазках выявлялся антиген HSV2, курсом до 4 недель. Установлено, что после 1-й недели приема препарата у 40% пациенток значительно уменьшались клинические проявления и жалобы, после 2-х недель приема препарата у 85% больных полностью исчезали высыпания на половых органах и субъективные ощущения. В процессе терапии наблюдалось повышение уровней IL-1 β , IL-2, ФНП- α в периферической крови и IL-1 β , sIgA в секрете влагалища, данный эффект сохранялся и после проведенного курса терапии, что свидетельствовало о процессе восстановления и репарации [17, 18].

В этот же период Кишакевич И.Т., Ромащенко О.В. и соавт. (2005) обосновали целесообразность назначения и подтвердили эффективность применения препарата Протефлазид® в лечении воспалительных заболеваний гениталий, в том числе и на фоне микст-инфекций. В результате исследований были получены сходные положительные данные. Назначение препарата сопровождалось

позитивными изменениями со стороны местного иммунитета – нормализовались уровни иммуноглобулинов, лизоцима в цервикальной слизи, достоверно возросли уровни sIgA при параллельном снижении уровня IgM, что свидетельствовало об активации гуморального иммунитета и уменьшении антигенной нагрузки, вследствие уменьшения генитального инфицирования. У части больных в первые дни приема препарата наблюдалось обострение, которое затем быстро купировалось. Положительная динамика отмечена более чем у 83,3% больных. Частота возникновения рецидивов снижалась до 5,0% [19, 20].

В 2003-2005 годах Гринкевич Т.М. провела серию исследований по изучению эффективности различных схем терапии ГГ. Подтверждено, что Протефлазид® устраняет дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета, оказывает положительный клинический эффект, снижает частоту рецидивов на 19%, способствует нормализации микробиоценоза влагалища, ускоряет реэпителизацию при герпетических эндоцервицитах [21, 22].

Другой автор (Гопчук О.М., 2006) разрабатывал комплексные лечебно-профилактические мероприятия для коррекции нейрогуморальных нарушений менструального цикла у пациенток с ГВИ на основе препарата Протефлазид®. На фоне терапии он наблюдал нормализацию менструального цикла, отсутствие обнаружения ГВ при специфических исследованиях и восстановление микробиоценоза влагалища [23]. Продолжив исследования, Герасимова Т.В., Гопчук О.М., в 2007 году представили результаты применения препарата Протефлазид® в терапии ГВ и папилломавирусной инфекции. Протефлазид® назначался в комбинации с Вифероном. Длительность противорецидивной терапии составляла 3-6 мес. Клиническая эффективность предложенной схемы лечения составляла 82,8%, частота рецидивов герпетической инфекции снижалась в 2-3 раза, ВПЧ – в 1,5-2 раза [24].

Запольский М.Э. в публикациях 2006 и 2012 годов представил данные о клинических особенностях и терапевтической эффективности препарата Протефлазид® у пациентов с ГГ, осложненным многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ). Было отмечено, что в случаях неосложненного течения ГГ позитивная динамика, на фоне терапии, отмечается уже на 4-5 день лечения, полное исчезновение проявлений – на 5-6 день. В случаях развития МЭЭ эпителизация эрозий и буллезных элементов у 96,9% пациентов основной группы завершилась к 9–10-му дню лечения. Повторные рецидивы МЭЭ в течение года отмечены только

у 12,5% больных. В иммунологических показателях отмечалась позитивная динамика по соотношению к основным элементам клеточного звена иммунитета, снижению содержания ЦИК [25, 26].

Подобные исследования были проведены и другими авторами. Так, Лесовой В.Н., Яковлева Е.В. (2006), Шиманская И.Г. (2007, Беларусь) оценивали эффективность препарата Протефлазид® в комплексной терапии пациентов с ГГ, в том числе, как в клинически выраженных, так и в асимптомных формах. Отмечено, что на фоне приема препарата у 95% больных наблюдался положительный клинический результат; 28,1% пациентов отметили сокращение длительности и активности клинических проявлений рецидивов [27, 28].

По данным Айзятулова Р.Ф. (2008), на фоне применения препарата Протефлазид®, в ходе лечения смешанной мочеполовой инфекции у мужчин, наблюдалась позитивная клиническая динамика уже на 3-5 день терапии; на 6-8 день – прекращались выделения, у большинства пациентов наблюдалась элиминация возбудителя [29].

Флакс Г.А. (2008, Россия) подтвердил высокую эффективность препарата Протефлазид® у пациентов с ГВИ, в виде уменьшения частоты обострений, нормализации лабораторных показателей (исчезновения вируса в мазках ПЦР, снижения и/или исчезновения титра антител при ИФА) в острый период проявлений ГГ и, что особенно важно, в период ремиссии [30].

Попова Т.В. (2008) изучала особенности дифференцированных схем лечения женщин (в том числе ВИЧ-инфицированных) с воспалительными заболеваниями шейки матки. 68 ВИЧ-инфицированным женщинам в комплекс пролонгированной терапии был назначен Протефлазид® (внутри и местно). Было установлено, что общая эффективность данного курса терапии составляет 93,8%, у большинства пациенток наблюдается стойкий регресс симптомов воспаления, нормализация микрофлоры влагалища [31].

Тогда же, исследователи Сундуков А.В. и соавт. (2008, Россия) провели клиническое испытание препарата Протефлазид® в комплексном лечении некоторых ГВИ у взрослых. В исследование было включено 75 пациентов, которых разделили на 4 группы в зависимости от нозологии (генитальный герпес – 22 пациента, герпес зостер – 18 пациентов; герпес симплекс – 19; ИМ – 2 пациента). Доказано, что препарат обладает хорошей переносимостью, минимальными по-

бочными эффектами. В терапии ГГ препарат обладает высокой эффективностью, сокращает число рецидивов в 8,2-8,4 раза, увеличивает межрецидивный период более чем в 2,5 раза. В терапии герпес зостер максимальная лечебная эффективность отмечена у комбинации препарата Протефлазид® с ацикловиром. В терапии простого герпеса эффективность препарата сравнима с ацикловиром. В терапии ИМ также была отмечена эффективность препарата, которая проявлялась в положительной клинической динамике и стабилизации гематологических показателей [6].

Исаков В.А., Ермоленко Д.К. (2009, Россия) провели открытое контролируемое клиническое исследование с целью определения эффективности препарата Протефлазид® в терапии пациентов с рецидивирующим течением ГГ. Доказана высокая клиническая эффективность препарата: частота рецидивов уменьшалась в 7,5 раз, у 32% больных не было рецидивов в течение года. Средние показатели межрецидивного периода возрастали в 2,8 раза. Позитивная динамика отмечалась и в иммунологических показателях. После курса лечения, методом прямой иммунофлюорисценции, у 92% больных вирусы герпеса в течение 6 мес. не обнаруживались [32].

В 2011 году Романюк М.Г. и соавт. провели комплексное исследование по изучению особенностей терапии пациентов с ГГ. На фоне терапии позитивная клиническая динамика, эпителизация наблюдались, в среднем, на 6 день терапии. Среднее число рецидивов у пациентов с 6 раз в год, снижалось до 3. Авторы сравнили эффективность препарата Протефлазид® с эффективностью фамцикловира, но частота побочных явлений на фоне приема препарата Протефлазид® была значительно ниже [33].

В том же году исследователи Баев А.И. и соавт. (2011, Казахстан) опубликовали серию сообщений о результатах исследований клинико-патогенетических особенностей и дифференцированных подходов терапии микст-инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По результатам их наблюдений было установлено, что применение препарата Протефлазид®, в комплексном лечении микст-ИППП, является эффективным и безопасным методом терапии, что подтверждалось клиническим улучшением, нормализацией иммунологических и биохимических показателей, отсутствием побочных эффектов и нежелательных реакций [34].

В последующем исследования Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. (2012), Клименко П.М. и соавт. (2012), Рак Л.М., Юзько О.М. (2013) также отметили позитивную динамику при применении препарата Протефлазид® в виде регресса клинических проявлений, стабильного терапевтического ответа и уменьшение частоты рецидивов ВГ в 1,5 раза с сокращением длительности их течения [35-37].

В 2015 году Корнацкая А.Г. [38] и Бенюк В.А. [39] предоставили результаты двух независимых клинических исследований по сравнительной оценке эффективности и переносимости препарата Протефлазид® (суппозитории) и препарата Протефлазид® (капли в виде вагинальных тампонов) у пациенток с герпетической и урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией.

В исследовании, представленном Корнацкой А.Г. (2015) приняли участие 70 женщин с верифицированным диагнозом генитальный герпес (ВПГ-1, ВПГ-2) в стадии обострения. Пациентки на основе метода простой рандомизации были распределены в основную (n=35) и контрольную (n=35) группы. Больные контрольной группы получали референтный препарат Протефлазид® (капли) в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. К окончанию курса лечения и в течение 8-недельного периода наблюдения произошло значительное, по сравнению с исходным, увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный Ig A, лизоцим, C₃ компонент комплемента). В частности, уровень секреторного Ig A повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высоким на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (с 990,45 до 1825,24 мкг/л); уровень лизоцима повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (с 28,39 до 41,31 мкг/л); уровень C₃ компонента комплемента – увеличился к 10-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 8-ми недельного периода наблюдения (с 17,68 мкг/г белка на скрининге до 81,17 мкг/г белка на 10-й день и 20,37 мкг/г белка на 8-й неделе). После завершения 10-дневного курса лечения и 8-недельного периода наблюдения, произошло по сравнению с исходным уровнем, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ и значительное уменьшение уровня маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) [38].

У всех, участвующих в исследовании женщин наблюдалось купирование клинических проявлений генитального герпеса, эффективность лечения препаратом Протефлазид® (капли), составила 100%, при этом не отмечалось проявлений рецидивов герпетической инфекции. В ходе проведения исследования было

показано, что препарат Протефлазид® (капли) обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, в процессе лечения серьезных или непредвиденных побочных реакций не отмечалось, лабораторные показатели не выявили негативных изменений [38].

Схожие результаты показал Бенюк В.А. (2015) в сравнительном клиническом исследовании с участием женщин с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией [39].

Однако, проблему хронической рецидивирующей урогенитальной инфекции у взрослых следует рассматривать не только с позиции сложности терапии, но и с учетом неблагоприятного ее влияния на зачатие, беременность и плод.

Так, по данным современной литературы [40], одной из наиболее частых причин материнской, а также перинатальной заболеваемости и смертности плода является интраамниальная инфекция, в частности, различные формы ГВИ. Основными осложнениями у пациенток с ГВИ являются угроза прерывания беременности, многоводие и хроническая гипоксия плода, а в родах – преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности. Наиболее высокая частота угрозы прерывания беременности при рецидивирующей форме герпетической инфекции (73,3%). Развитию инфекции способствует угнетение клеточного и гуморального иммунитетов во время беременности, обусловленное физиологической иммуносупрессией за счет снижения количества и активности Т- и В-лимфоцитов, повышенной продукции кортикостероидов, эстрогенов и прогестерона. Первичная ГВИ приводит к самопроизвольному прерыванию беременности в ранние сроки, возникновению аномалий развития у плода, а после 20 недель – является одной из основных причин преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности [40, 41].

Своевременная профилактика рецидивов ГВИ у пациенток из группы риска является приоритетным направлением, однако применение токсичных противовирусных препаратов во время беременности имеет свои ограничения. Протефлазид®, по данным доклинических исследований, имеет высокую степень безопасности, в связи, с чем был разрешен к применению у беременных и детей.

Вдовиченко Ю.П. и соавт. (2003), одними из первых, провели комплексные исследования лечебно-профилактической эффективности препарата Протефлазид® у беременных пациенток. Препарат принимали женщины с латентной и ре-

цидивирующей формами ГВИ. Длительность курса составляет 21 день. При латентной форме герпетической инфекции был назначен 1 курс препарата Протефлазид[®], а при рецидивирующей – от 2 до 3 курсов. Наблюдения за женщинами осуществляли в динамике беременности, начиная с 16-17 недель и до родоразрешения с интервалом в 2-3 недели. Установлено, что терапия, включающая Протефлазид[®], позволила снизить частоту 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 плодных оболочек (с 46,7 до 20,0%) и аномалий родовой деятельности (с 26,7 до 10,0%). У новорожденных было отмечено уменьшение частоты асфиксии различной степени тяжести (с 43,3 до 23,3%), проявлений интраамниального инфицирования (с 23,3 до 10,0%), отсутствие случаев генерализованной инфекции [42].

Симрок В.В., Гордиенко Е.В. (2003) изучали эффективность применения препарата Протефлазид[®] в лечении вирусной инфекции у 34 (20 случаев ГИ и 14 – ЦМВИ) женщин фертильного возраста с перинатальными потерями в анамнезе. Установлено, что Протефлазид[®] оказывает хорошее клинико-иммунологическое действие. Беременность протекает со значительно меньшим числом осложнений, в том числе развития фетоплацентарной недостаточности, и заканчивается, как правило, своевременными родами с рождением плодов в удовлетворительном состоянии [43].

Нагорная Н.Ф., Николаева С.В. (2006, 2007) провели серию исследований по изучению лечебно-профилактической и иммуномодулирующей эффективности препарата Протефлазид[®] как в монотерапии, так и в сочетании с ацикловиром у пациенток с ГВИ, страдающих невынашиванием беременности. Было установлено, что проведение дифференцированной прегравидарной подготовки и терапии во время беременности с включением препарата Протефлазид[®] способствует снижению рецидивов герпетической инфекции и риска перинатальных потерь на 35%. Длительность рецидива сокращалась в 1,6-2 раза, частота рецидивов снизилась до 1-2 случаев за 8 месяцев. В иммунологических показателях наблюдалось увеличение общего количества Т- и В-лимфоцитов, нормализовался популяционный состав Т-клеток, уменьшилась концентрация ЦИК [44-47].

Данные Долгова Г.В., Абашина В.Г. (2009, Россия) подтверждают целесообразность и эффективность назначения препарата Протефлазид® семейным парам репродуктивного возраста с потерей беременности в анамнезе [48].

Бенюк В.О. и соавт. (2012) проводили анализ профилактики и лечения ГВИ у беременных с метаболическим синдромом. 30 пациенток получали Протефлазид® по базовой схеме в предгравидарный период (в течение 3-6 мес.) и во время беременности. На фоне приема препарата отмечено значительное уменьшение клинических проявлений и сокращение сроков рецидива ГВИ (более чем 1,4 раза). Определялась позитивная динамика в иммунологических показателях, реже (на 50%) регистрировалась акушерская и перинатальная патология. Частота прерывания беременности в ранние сроки снизилась с 73,3% до 36,7%, фетоплацентарная недостаточность с 46,7 до 23,3%. Применение препарата позволило в 2 раза уменьшить частоту развития патологии у новорожденных [49].

Подобные позитивные клинико-иммунологические результаты применения препарата Протефлазид® у беременных, на фоне активной вирусно-бактериальной микст-инфекцией для снижения перинатальной патологии, были получены Азимовой Э.И. и соавт. (2011, Узбекистан) и Резниченко Н.А. (2013) [50, 51].

В случаях отсутствия адекватной терапии и мониторинга за внутриутробными инфекциями прогноз для жизни новорожденных с ГВИ крайне неблагоприятный. Летальность при врожденной ГВИ у новорожденных может достигать 30%, а у выживших детей отмечаются тяжелые поражения нервной системы, полиорганная недостаточность. Если инфицирование ГВ детей произошло после рождения, то клинические симптомы соответствующего острого инфекционного заболевания неспецифичны и многообразны: детская эритема (ВГЧ-6), афтозный стоматит — «молочница» (ВПГ-1, ВПГ-2), ветряная оспа (ВВЗ), инфекционный мононуклеоз (ИМ) (ВЭБ), мононуклеозоподобный синдром (ЦМВ). У детей процесс инфицирования часто протекает бессимптомно, но, способность вирусов к длительной персистенции может потенцировать развитие патологических процессов в различных органах и системах — бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и др. на протяжении ряда лет. В связи с этим, от своевременности и адекватности назначения противовирусной терапии зависит физиологическая и психическая гармоничность развития ребенка. Протефлазид®, в связи с его высокой степенью безопасности, является препаратом выбора в терапии ГВИ у детей, начиная с рождения [2, 41, 52].

Крючко Т.А., Несина И.Н. и соавт. (2002), одними из первых, изучали эффективность препарата Протефлазид® в лечении нейроинфекций у 20 детей. Препарат назначался детям в возрастной дозировке длительностью до 4 мес. На фоне терапии у больных отмечался отчетливый и стойкий эффект в динамике клинико-лабораторных показателей: снижение явлений интоксикации, улучшение общего самочувствия, быстрое купирование менингеального синдрома, коррекция иммунологических нарушений [52].

Продолжили данное направление исследований Ершова И.Б., Гончарова Т.А., Скородумова Н.П. (2003). Авторы отметили, что применение комбинации экзогенного интерферона alfa-2b и препарата Протефлазид® способствует предупреждению развития рецидивов и ускоряет функциональную активность детей с вирусными менингоэнцефалитами [53].

По данным Овчаренко Л.С. с соавт. (2004, 2006) у детей с цитомегаловирусной и хламидийной инфекцией, а также частыми ОРВИ назначение препарата Протефлазид® позволяет снизить число бактериальных осложнений ОРВИ, способствует коррекции иммунологических показателей, что связано с эрадикацией патогенной микрофлоры [54, 55].

Усачова О.В. и соавт. (2005) провели серию исследований по оценке клинической эффективности и переносимости препарата Протефлазид® в лечении внутриутробной ЦМВ-инфекции у 23 детей первого года жизни и инфекционного мононуклеоза (ИМ) у 38 детей. На фоне терапии, у детей с ИМ, выздоровление было достигнуто у 35,3%. У 78,5% отмечалось постепенное уменьшение проявлений гепатомегалии, динамично снижался уровень АЛТ. У пациентов с ЦМВИ отмечено нивелирование цитолитического синдрома, позитивная динамика в неврологическом статусе, подавление репликации вирусов [41, 58].

В 2005 году Чернышева О.Е. опубликовала данные по изучению эффективности препарата Протефлазид® в лечении детей с ГВИ. Показано, что на фоне проводимого лечения острые проявления инфекции купировались у 67% больных, у 64% - удалось перевести хроническое рецидивизирующее течение ГВИ в латентное, в 2,5 раза уменьшились количество и длительность ОРВИ и частота осложнений [57]. Далее, продолжив исследования, автор отметила высокую эффективность препарата относительно ЭБВИ [58].

Комбинированную схему терапии ЦМВ-инфекции (сочетание препаратов Виферон и Протефлазид®) исследовала Турлибекова С.С. (2006, Казахстан).

Под ее наблюдением находилось 48 детей в возрасте до года. На фоне комбинированной терапии у детей на 12 день отмечалась позитивная динамика всех клинических симптомов с полной элиминацией вирусов [59].

Нагорная Н.В., Виноградов К.В. в 2007 году на базе отделения детской кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины изучали эффективность препарата Протефлазид® при различном течении ГВИ у 27 детей с врожденными пороками сердца (ВПС). Длительность наблюдения составляла 12 месяцев. По результатам исследования через 3, 12 месяцев после завершения лечения у детей отсутствовали лабораторные маркеры активного течения ГВИ, а титры специфических IgG снижались. Реже регистрировались острые респираторные заболевания и бронхиты [46].

Терапевтическую эффективность применения препарата Протефлазид® у детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами на фоне рецидивирующей ГВИ показали исследования Шамсиева Ф.М., Мирсалихова Н.Х. и соавт. (2011, Узбекистан) [60].

Билецкая Г.А. и соавт. (2011) также изучали эффективность препарата Протефлазид® в терапии ИМ у 72 детей. Их данные подтверждают, что использование препарата в комплексной терапии детей с ИМ, сокращает длительность манифестации проявлений болезни и сроков пребывания детей в стационаре, уменьшает возможность возникновения рецидивов [61].

В 2013 году Знаменская Т.К. и соавт. опубликовали данные об однонаправленной позитивной терапевтической эффективности препарата Протефлазид® в лечении внутриутробной инфекцией у новорожденных от матерей с вирусно-бактериальной инфекцией. Препарат назначался в течение месяца. На фоне терапии достоверно сокращалось время пребывания пациентов в реанимации и применения искусственной вентиляции легких, быстрее регрессировала желтуха, менее выраженными были нейросонографические изменения (вентрикулодилатация), улучшилась внутримозговая гемодинамика [40].

По результатам представленных исследований, можно сделать вывод, что в педиатрической практике в ходе лечения ГВИ препарат Протефлазид® применяется с высокой терапевтической эффективностью.

Как известно, ГВ обладают высокой тропностью к эпителию слизистой ротовой полости и носа, в связи с чем, они могут вызывать как острые, так и хронические рецидивирующие гингивостоматиты, хейлиты, фарингиты, терапию которых необходимо проводить с учетом вирусной составляющей заболевания.

Яковец В.В., Беличенко Ю.Н. (2004) изучали эффективность препарата Протефлазид® в лечении герпетических поражений слизистой ротовой полости. Пациентам с гингивостоматитом слизистая ротовой полости обрабатывалась препаратом Протефлазид®. Положительная клиническая динамика наблюдалась с первых дней терапии, эпителизация афт – на 3 день, выздоровление на 6 день лечения. Появление повторных высыпаний в острый период зафиксировано было только у 8% больных. При длительном применении препарата наблюдалось снижение частоты повторных рецидивов [62]. Эффективность применения препарата Протефлазид® в лечении герпетического гингивостоматита у детей раннего возраста подтвердили данные, полученные в исследованиях, проведенных Герасимовым С.В. и соавт. (2006) [63].

В обширной структуре нейроинфекций ГВ поражения нервной системы (НС) занимают особое место. По тяжести течения, многообразию и особенностям клинических проявлений ГВ нейроинфекции могут варьировать от легких субклинических форм, до тяжелых некротических энцефалитов, сопровождающихся высокой летальностью (до 80%). ГВ поражение глаз (герпетический кератит, ГК) может быть изолированным проявлением ГВИ, а может предшествовать развитию тяжелых энцефалитов. ГК нередко рецидивирует и вызывает развитие тяжелых осложнений, таких как помутнение роговицы, вторичная глаукома, катаракта и др. Исход ГВ поражения НС и глаз, в данных случаях, зависит от своевременности и адекватности противовирусной терапии как в острый период, так и в период реконвалесценции [2].

Первые исследования, в плане совершенствования схем противовирусной терапии на основе препарата Протефлазид® у пациентов с ГВ поражениями НС были проведены Матяшем В.И. и соавт. (2002). Авторами предложена двухэтапная терапия: 1 этап – селективная противовирусная терапия: ациклические нуклеозиды (до 12 дней) и Протефлазид® (до 3 мес.); 2 этап – длительная восстановительная терапия с применением эфферентной терапии. Установлено, что предложенные схемы позволяют снизить необходимую дозу ацикловира в 2 раза

(по отношению к рекомендуемой) и достичь устойчивого эффекта по восстановлению функции пораженных органов и систем [64].

Эффективность и целесообразность применения препарата Протефлазид® в лечении ГК одними из первых обосновали в 2003 году Петруня А.М., Воротников С.В. Курс лечения ГК препаратом Протефлазид® повторялся при необходимости 2-3 раза в год. На фоне терапии длительность роговичного синдрома сокращалась, по сравнению с группой сопоставления, в среднем на $3,5 \pm 0,6$ дня, перикорнеальной инъекции – на $3,1 \pm 0,8$ дня, отека роговицы – на $2,8 \pm 0,4$ дня. Повышение остроты зрения после лечения в основной группе отмечено у 77,3% больных. Развитие гнойно-воспалительных осложнений ГК в группе, принимавших препарат не наблюдалось. При диспансерном наблюдении в течение 1 года рецидивы ГК в основной группе наблюдались у 9,1% пациентов [65].

В офтальмологической практике представлены также данные исследователей Рикова С.О., Знаменской М.А. (2010) и Камилова Х.М. с соавт. (2011, Узбекистан), которые подтвердили отмеченную ранее эффективность препарата Протефлазид® в лечении рецидивирующего ГК. Авторами было установлено, что включение препарата в схему терапии ГК способствует более быстрому уменьшению интенсивности корнеального синдрома, выделений в конъюнктивальной полости, инъекции глазного яблока, отека роговицы, воспалительной инфильтрации. Лизис преципитатов наблюдался в течение 1-1,5 мес. Частота рецидивов снижалась до 5%, по сравнению с 16,6% у получавших традиционную терапию [66, 67].

Особенности влияния препарата Протефлазид® на иммунный и интерфероновый статус пациентов с ГВ поражением НС представили в публикации Гошко (Панасюк) Е.Л. и соавт. (2005). Показано, что на фоне приема препарата отмечается более выраженная тенденция к нормализации клеточного звена иммунитета (повышение общего числа лимфоцитов (CD3), натуральных киллеров (CD16), функциональной активности мононуклеаров и нейтрофилов). Динамика индукции интерферонообразования в процессе лечения характеризовалась превалированием активности γ -ИФН с 2 по 9 сутки приема препарата, с последующим повышением α -ИФН на 10 сутки. Время интерфероноконверсии совпадало со сроками наступления положительной клинической динамики. На фоне длительного (до 3 мес.) ежедневного употребления препарата угнетения активности α - и γ -ИФН не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии рефрактерности иммунотропных клеток к индукции ИФН [68]. Годом позже были опубликованы

данные Панасюк Е.Л. (2006), представляющие эффективность этиопатогенетической терапии препаратом Протефлазид® пациентов с ГВ поражением НС. Показано, что Протефлазид® в монотерапии среднетяжелых и неосложненных форм ГВИ имеет умеренную клинико-иммунологическую эффективность, что проявляется регрессом сомато-неврологической симптоматики на $8 \pm 2,6$ день лечения; сероконверсией специфических противовирусных антител на $2,0 \pm 0,8$ мес. лечения; повышения количества НК-клеток на 17%, функциональной активности мононуклеаров на 20%, нейтрофилов на 10% и снижением выраженности нейроаутоиммунных реакций в 1,5 раза. Использование препарата в период реконвалесценции позволяло уменьшить частоту повторных клинико-вирусологических рецидивов (вирус «+») в 1,9 раза, клинических (вирус «-») рецидивов — в 1,3 раза, а также уменьшить тяжесть течения болезни и ускорить достижение терапевтического эффекта во время повторной терапии рецидива [69].

Чопьяк В.В., Потемкина Г.О. (2008) изучали влияние препарата Протефлазид® на клиническое течение, иммунологические и вирусологические показатели пациентов с хронической ЭБВ-инфекцией у взрослых в стадии реактивации. В ходе исследования было установлено, что у 80% пациентов применение препарата способствовало значительному улучшению общего самочувствия. В иммунологических показателях наблюдалось увеличение массы килининговой субпопуляции лимфоцитов за счет Т-цитотоксических лимфоцитов, функциональной способности НК-клеток к синтезу интерферонов, уменьшалась супрессивная активность регуляторных CD4+/CD25+-лимфоцитов, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов, активировался приобретенный и врожденный противовирусный иммунитет [70].

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют о патогенетической обоснованности и эффективности назначения препарата Протефлазид® (капли) в терапии ГВ поражений НС и глаз.

Как известно, ГВИ играют важную роль в развитии разнообразной соматической патологии, как в результате прямого воздействия вирусов на органы и ткани, так и опосредованного, за счет развития иммунологических нарушений. В связи с этим, назначение препарата Протефлазид® с иммуномодулирующей и противовирусной целью может потенцировать действие комплексной терапии данной категории больных.

Сидоренко Е.В., Дриянская В.Е (2007, 2010) проводили исследования по изучению клинико-микробиологических (60 больных) и иммунологических (25 бо-

льных) эффектов препарата Протефлазид® у больных хроническим неосложненным пиелонефритом, в крови которых обнаружено диагностическое повышение титров антител (IgG) к *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii* и/или *Chlamydia trachomatis*. Было отмечено достоверное снижение содержания провоспалительных цитокинов в крови и в моче, что свидетельствовало о более активном купировании воспаления. Нормализовывались показатели системы перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), клинически наблюдалось уменьшение частоты рецидивов и предупреждалось нарушение функции почек [71, 72].

Эффективность применения препаратов Протефлазид® и Виферон у детей с гематурической формой хронического пиелонефрита и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией исследовали Борисова Т.П., Толченникова Е.Н. (2013). Отмечено, что на фоне лечения у большинства пациентов нивелировались признаки вирусной активности, уменьшилась частота регистрации гематурии, улучшилось функциональное состояние почек, наблюдалась коррекция интерферонового статуса, в 2,7 раза повышался уровень α -ИФН, в 3,6 раза уровень γ -ИФН при снижении уровня провоспалительных цитокинов [73].

Колесник М.О. и соавт. (2014) продолжили исследования в данном направлении. Под их наблюдением находились взрослые пациенты с пиелонефритом. Часть пациентов в дополнение к антибактериальной терапии получали Протефлазид®. Установлено, что Протефлазид® способствует нормализации цитокинового фона в крови и моче; обеспечивает эрадикацию возбудителей (особенно вируса простого герпеса и уреаплазм) [74].

Как видно из представленных выше результатов наблюдений, в настоящее время препарат Протефлазид® (капли) широко применяется практикующими врачами Украины, России, Казахстана, Узбекистана и входит в различные схемы лечения и профилактики герпесвирусной и вирусно-бактериальной инфекции у детей и взрослых. С момента получения разрешения на использование препарата Протефлазид® в клинической практике, за последние 15 лет было проведено более 65 клинических исследований и наблюдений, посвященных изучению эффективности и безопасности препарата в отношении герпесвирусных и вирусно-бактериальных инфекций, с участием более 3200 пациентов, которые принимали препарат Протефлазид® (капли), в том числе беременные и дети. Основные результаты данных наблюдений представлены в таблице.

Таблица

Основные результаты клинических исследований эффективности и безопасности препаратов Протефлазид® (капли) у детей и взрослых в период с 2000 по 2015 гг.

№	Авторы, год, источник	Количество пациентов		Основные результаты использования препаратов Протефлазид® в клинической практике
		Общее	Принимавших препарат	
1	Венцовский Б.М., 2000, [15]	60 взрослых	40	Протефлазид® в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной <i>Herpes genitalis</i> характеризуется высокой эффективностью, при отсутствии серьезных побочных эффектов. Полная ликвидация клинических проявлений заболевания к 5-7 дню лечения отмечалась в 60% пациентов, излечение у всех пациентов наступало до 10 дня применения препарата.
2	Вовк И.Б. и соавт., 2002, [16]	68 взрослых	68	Отмечена нормализация основных факторов защитной функции цервикальной слизи (sIgA, иммуноглобулины, лизоцим и С ₃ -компонент комплемента), снижение обсеменения половых путей микрофлорой, что благоприятно влияет на состояние местного иммунитета женского полового тракта в целом. У 85,3 % женщин, по данным ПЦР, вирус не выявлялся, у 91,2% отсутствовал Ig.
3	Крючко Т.А. и соавт., 2002, [52]	20 детей	20	Отмечено снижение явлений интоксикации, улучшение самочувствия, быстрое купирование менингеального синдрома, восстановление соотношения CD4±/CD8+(1,3±0.32), повышение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови Tg G (8,4±1,8); Tg A (3.3±0,05); Tg M (0,4±0,03).
4	Матяш В.И. и соавт., 2002 [64]	25 взрослых	25	Протефлазид® с эфферентными методами лечения позволяет снизить необходимую дозу ацикловира в 2 раза (по отношению к рекоммендуемой) и достичь устойчивого эффекта по восстановлению функции пораженных органов и систем.

5	Вдовиченко Ю.П. и соавт., 2003 [42]	120 беременных	30	Протефлазид® позволяет существенно снизить частоту угрозы прерывания беременности (с 73,3 до 36,7%), фетоплацентарной недостаточности (с 46,7 до 23,3 %), приэклампсии различной степени тяжести (с 23,3 до 10,0 %), преждевременных родов (с 16,7 до 6,7%), преждевременного разрыва плодных оболочек (с 46,7 до 20,0%) и аномалий родовой деятельности (с 26,7 до 10,0%).
6	Гринкевич Т.М., 2003 [21]	20 женщин	20	Протефлазид® облегчает течение болезни, сокращает частоту рецидивов, удлиняет межрецидивный период. Повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, стабилизирует клеточное звено иммунитета.
7	Ершова И.Б. и соавт., 2003 [53]	86 детей	86	Снижение частоты рецидивов, осложнений, сокращение периода восстановления детей после перенесенного менингоэнцефалита.
8	Луцик Б.Д. и соавт., 2003 [75]	25 взрослых	25	После проведенного лечения отметили клиническое заживления эрозии шейки матки у 15 больных из 25. У всех 35 пациенток после лечения находили только отдельные клетки, инфицированные вирусами. У 7 пациенток исчезли симптомы хронической усталости, дискомфорт внизу живота, часто возникающий перед менструацией
9	Петруня А.М., Воротников С.В., 2003 [65]	47 взрослых	22	В процессе лечения у больных основной группы выявлена позитивная динамика клинических показателей. В основной группе длительность роговичного синдрома сокращалась в среднем на $3,5 \pm 0,6$ дня по сравнению с группой сопоставления ($P < 0,05$), перикорнеальной инъекции – на $3,1 \pm 0,8$ дня ($P < 0,05$), отека роговицы – на $2,8 \pm 0,4$ дня ($P < 0,05$).
10	Симрок В.В., Гордиенко Е.В., 2003 [43]	34 взрослых	19	Протефлазид® у женщин в комплексе лечения ГИ и ЦМВИ накануне беременности способствовал стабилизации уровня антител к специфическим IgG на уровне нормы у преимущественного числа обследованных (у 8 беременных из 11 пациенток) на фоне отсутствия Ig M у всех 11 беременных. У всех обследованных беременных женщин основной группы произошли роды в срок плодами средней массой 3340 ± 55 г при показателе в группе сопоставления 2096 ± 30 г.
11	Федотов В.П. и соавт., 2003 [76]	34 взрослых	34	Уже на 2-3-й день лечения прекращалось появление новых высыпаний, наблюдалась тенденция к эпителизации эрозий и уменьшению выраженности субъективных ощущений. Полное разрешение клинических проявлений заболевания при использовании Протефлазида,

				отмечалось на 5-7-й день приема препарата у 23 (69,1 %) наблюдаемых больных, на 8-9 день - у 11 (30,9 %). Клиническое выздоровление отмечалось у 25 (70,9 %) больных, в комплекс лечения которых входил Протефлазид, значительное улучшение у 9 (29,1 %). Отсутствие эффекта или ухудшение течения заболевания при использовании Протефлазида не отмечены
12	Шведюк С.В., 2003 [77]	22 взрослых	11	В группе больных, получавших наряду с комплексной терапией Протефлазид®, положительная клиническая картина наблюдалась у 81,8% (в группе контроля – 72,7%), стабильный микробиологический эффект излеченности хламидиоза имел место в 90,9% (против 63,6% в контроле), частота рецидивов герпетических высыпаний отмечена у 18,2% наблюдаемых. Побочных эффектов от применения препарата как местно, так и внутрь, не выявлено.
13	Андриец О.А. и соавт., 2004 [17]	20 детей	10	После 1-й недели приема препарата у 40% пациенток значительно уменьшались клинические проявления и жалобы, после 2-х недель приема препарата у 85% больных полностью исчезали высыпания на половых органах и субъективные ощущения.
14	Овчаренко Л.С. и соавт., 2004 [54]	60 детей	60	Протефлазид® проявляет активность в отношении внутриклеточных возбудителей (цитомегаловирус, хламидии), что позволяет рекомендовать его для использования в программе лечения детей, как с острой так и хронической формами данной патологии. Повторный курс лечения резистентных форм через 1,5-2 месяца позволяет добиться нормализации лабораторных показателей в 100% случаев.
15	Кишакевич И.Т., 2004 [19]	170 взрослых	31	Нормализовались уровни иммуноглобулинов, лизоцима в цервикальной слизи, достоверно возросли уровни SIgA при параллельном снижении уровня IgM, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета и уменьшении антигенной нагрузки вследствие уменьшения генитального инфицирования.
16	Никифорова Т.О. и соавт., 2004 [78]	26 взрослых	14	Препарат Протефлазид® обладает выраженной эффективностью в лечении больных на EBV-инфекцию. При его применении быстрее исчезает интоксикация, лимфопролиферативные явления, восстанавливается функция печени, достоверно снижается уровень IgG в крови.

				Повышение температуры тела и общее состояние нормализовались у 76,8% больных, получавших препарат, против 50,0% лиц, группы контроля. Уменьшение лимфаденопатии отмечалось у 35,7% больных против 25,0% - группы контроля.
17	Андриец О.А., 2005 [18]	279 детей	42	Повышение уровней IL-1 β , IL-2, ФНП- α в периферической крови и IL-1 β , sIgA в секрете влагалища в процессе лечения и после проведенного курса терапии, что свидетельствует о процессе восстановления и репарации.
18	Глей А.И., 2005 [79]	47 взрослых	27	Описана четкая положительная динамика в виде быстрого уменьшения в размерах лимфатических узлов и селезенки, улучшение показателей гемограммы (уменьшение количества лейкоцитов, исчезновение или уменьшение количества атипичных мононуклеаров) и биохимических показателей (нормализация или уменьшение активности трансаминаз). Через 2 месяца вирусемия отмечалась у 48% больных, принимавших препарат и у 98% в группе контроля.
19	Ромашенко О.В., Руденко А.В., 2005 [80]	60 женщин	30	Протефлазид [®] в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией отличается большей клинической, микробиологической, иммунологической эффективностью в сравнении с традиционными методами лечения данной патологии. Частота возникновения рецидивов заболевания при проведении базисной терапии составляла 16,6%, а при использовании препарата Протефлазид [®] – 5,0% (p<0,05).
20	Усачова О.В. и соавт., 2005 [81]	38 детей	17	При применении препарата Протефлазид [®] выздоровление было достигнуто у 35,3% (в контрольной группе – 19,1%). У 78,5% детей, принимавших препарат, отмечалось постепенное уменьшение проявлений гепатомегалии, а у 75% детей с цитолитическим синдромом динамично снижался уровень АЛТ.
21	Усачова О.В., 2005 [41]	23 ребенка	23	На фоне лечения препаратом Протефлазид [®] во всех случаях, не зависимо от клинической формы заболевания, был достигнут позитивный серологический результат. Это проявлялось в исчезновении иммуноглобулинов М против ЦМВ и снижении содержания антиЦМВ IgG. Была достигнута положительная динамика у детей с внутриутробной ЦМВИ со стороны клинических симптомов заболеваний и стабилизация специфических иммунологических показателей.

22	Чернышева О.Е., 2005 [57]	199 детей	199	На фоне проводимого лечения удалось купировать острые проявления инфекции у 67% больных, перевести хроническое рецидивизирующее течение герпесвирусной инфекции в латентное – у 64%. У всех наблюдаемых детей в 2,5 раза уменьшились количество и длительность повторных респираторных заболеваний и частота осложнений.
23	Гошко Е.Л., и соавт., 2005 [68]	68 взрослых	35	У больных основной группы на фоне приема протезфлазида отмечалась более выраженная тенденция к нормализации клеточного звена иммунитета (повышение общего числа лимфоцитов (CD3), натуральных киллеров (CD16), функциональной активности мононуклеаров и нейтрофилов). Динамика индукции интерферонообразования характеризовалась превалированием активности γ -ИФН со 2 по 9 сутки приема препарата, с последующим повышением α -ИФН на 10 сутки. Время интерфероноконверсии совпадало со сроками наступления положительной клинической динамики.
24	Гринкевич Т.М., 2005 [21]	120 взрослых	49	Под влиянием лечения устранен дисбаланс между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, отмечен положительный клинический эффект у 82,7% случаев, снижение частоты рецидивов на 19%; нормализует микробиоценоз влагалища у 83,6% женщин, ускоряет реэпителизацию при герпетических эндоцервицитах, уменьшает психо-эмоциональное напряжение, не вызывая побочных явлений.
25	Билык Н.М., 2005 [80]	40 беременных	20	У больных, получавших комбинированную терапию, количество срочных родов была вдвое больше, а количество замерших беременностей и самопроизвольных выкидышей - вдвое меньше по сравнению с группой больных, получавших только сохраняющую терапию.
26	Лесовой В.Н., Яковлева Е.В., 2006 [27]	54 взрослых	30	Назначение препарата Протезфлазид® больным с генитальной формой герпеса позволяет значительно повысить эффективность проводимого лечения на 15-20%. Кроме того, положительный эффект является более пролонгированным. Значительно улучшается общее состояние организма пациентов, нормализуются иммунологические показатели, компенсируются клинические проявления герпетического простатита.
27	Герасимов С.В., и соавт., 2006 [63]	38 детей	17	Отмечена более быстрая динамика исчезновения афтозных элементов (в среднем на 5 день терапии), нормализация температуры, исчезновение слюнотечения и болевого синдрома. Применение препарата Протезфлазид® уменьшало рецидивы заболевания: в контрольной группе частота повторного обращения по поводу гингивостоматита составила

				3/10, тогда как в группе принимавших Протефлазид® ни один ребенок не имел рецидивов – 0/10 (p=0,077).
28	Гопчук О.М., 2006 [23]	70 взрос- лых	35	У женщин, которые получали предложенную терапию наблюдалось достоверное увеличение количества CD4+ лимфоцитов и NK-клеток к нормальным величинам, увеличение количества ИФН-γ та ИФН-α, более выраженные позитивные показатели в иммунограмме женщин, нормализация менструального цикла, отсутствие рецидивов генитального герпеса и нормализация микробиоциноза влагалища.
29	Запольский М.Э., 2006 [25]	30 взрос- лых	30	Положительный ответ у всех пациентов уже на 4-5 день лечения, полное разрешение – на 5-6 день у 70% больных. Подтверждена высокая эффективность при лечении генитального герпеса.
30	Панасюк Е.Л., 2006 [69]	236 взрос- лых	159	Отмечен регресс сомато-неврологической симптоматики на 8±2,6 день лечения; сероконверсия специфических противовирусных антител на 2,0±0,8 мес. лечения; повышения количества NK-клеток на 17%, функциональной активности мононуклеаров на 20%, нейтрофилов на 10% и снижением выраженности нейроаутоиммунных реакций в 1,5 раза. Препарат позволяет уменьшить частоту повторных клинико-вирусологических рецидивов (вирус «+») в 1,9 раза, клинических (вирус «–») рецидивов — в 1,3 раза.
31	Нагорная В.Ф., Николаева С.В., 2006, [44]	60 взрос- лых	30	Протефлазид® у пациенток с привычным невынашиванием на фоне ГИ способствует снижению рецидивов и риска перинатальных потерь. Длительность рецидива сократилась у большинства пациенток в 1,6-2 раза, частота рецидивов – до 1-2 случаев за 8 месяцев.
32	Айзятулов Р.Ф., 2006 [29]	30 взрос- лых	30	Комплексная терапия смешанной инфекции мочеполовой сферы с применением препарата Протефлазид является эффективной, не вызывает побочных явлений, хорошо переносится пациентами. Позитивная клиническая динамика наблюдалась уже на 3-5 день лечения; на 6-8 день – прекращались выделения, у большинства пациентов наблюдалась элиминация возбудителя.

33	Нагорная В.Ф., Николаева С.В., 2007 [45]	80 беременных	40	Протефлазид® для прегравидарной подготовки и коррекции во время беременности у пациенток с хронической ГВИ и НБ в анамнезе способствует коррекции функции иммунной системы и снижению уровня антигенной нагрузки.
34	Нагорная В.Ф., Виноградов К.В., 2007 [46]	27 детей	27	После проведенного лечения препаратом Протефлазид® спустя 3 и 12 месяцев у $26,0 \pm 9,1$ % детей, имевших острое и/или обострение хронического течения ГИ, отсутствовали лабораторные маркеры активности процесса, у $73,9 \pm 7,0$ % пациентов с латентным течением выявлено достоверное снижение титров специфических IgG. Изучение катамнеза свидетельствовало о достоверном ($p < 0,05$) уменьшении частоты ОРВИ на протяжении 1-го года у $47,8 \pm 10,4$ % обследованных, острых бронхитов — у $34,7 \pm 9,9$ %, а также достоверном снижении частоты и тяжести осложнений инфекций дыхательных путей — у $39,1 \pm 10,1$ % пациентов.
35	Николаева С.В., 2007 [47]	140 беременных	100	Отмечена коррекция иммунологических нарушений, улучшение функции фетоплацентарного комплекса. Снижение рецидивов герпетической инфекции на 70%, частоты угрозы прерывания на 55%, плацентарной дисфункции на 35%, преждевременных родов на 29,5% и суммарных перинатальных потерь на 35%.
36	Сидоренко Е.В., Дриянская В.Е., 2007 [71]	40 взрослых	25	Отмечено достоверное снижение содержания провоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о более активном купировании воспаления. В крови нормализовывались показатели ПОЛ-АОЗ, что расценивалось как потенцированное влияние препарата на антибактериальную терапию.
37	Шиманская И.Г., 2007 [28]	32 взрослых	32	В результате проведенного лечения у 15 пациентов (46,9%) эпизоды рецидивов герпеса отсутствовали на фоне терапии, 9 (28,1%) отметили сокращение длительности и активности клинических проявлений, у 28 (87,5%) после проведенного лечения генитальный герпес не выявлялся методом ПЦР, а также, вирус не идентифицировался у 7 пациенток с асимптомным течением генитального герпеса.
38	Герасимова Т.В., Гопчук О.М., 2007 [24]	150 взрослых	150	Клиническая эффективность предложенной схемы лечения составляла 82,8%. В период лечения обострений воспалительного процесса не наблюдалось, нормализовался биоценоз, у 64% женщин ПЦР в отношении ВПГ была отрицательной; частота рецидивов герпетической инфекции снижалась в 2-3 раза.

39	Глей А.И., 2008 [81]	258 взрос- лых	112	Протефлазид [®] , в качестве монотерапии, за разработанной схемой достоверно сокращает продолжительность вирусемии в течении 2 месяцев, по сравнению с больными, которые не получали противовирусной терапии
40	Сундуков А.В. и соавт., 2008 [6]	75 взрос- лых	75	Протефлазид [®] сокращает число рецидивов в 8,2-8,4 раза, увеличивает межрецидивный период более чем в 2,5 раза. В терапии герпес зостер максимальная лечебная эффективность отмечена в комбинации с ацикловиром. В терапии простого герпеса эффективность препарата Протефлазид [®] сравнима с ацикловиром. В терапии инфекционного мононуклеоза также была отмечена эффективность препарата, которая проявлялась в положительной клинической динамике и стабилизации гематологических показателей.
41	Флакс Г.А., 2008 [30]	55 взрос- лых	35	Достигнуто уменьшение частоты обострений, нормализация лабораторных показателей (исчезновение вируса в пробах ПЦР, снижение и/или исчезновение титра антител методом ИФА в острый период проявления ГГ и что особенно важно в период ремиссии.
42	Чопьяк В.В. Потьомкина Г.О., 2008 [70]	25 взрос- лых	25	Протефлазид [®] способствует значительному улучшению общего самочувствия у большей части (80%) пациентов, регрессу основных симптомов. Обладает иммунокорегулирующим действием, способствует увеличению массы килининговой субпопуляции лимфоцитов за счет Т-цитотоксических лимфоцитов, функциональной способности NK-клеток к синтезу интерферонов, уменьшает супрессивную активность регуляторных CD4+/CD25+-лимфоцитов, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, активируя тем самым приобретенный и врожденный противовирусный контроль.
43	Попова Т.В., 2008 [31]	128 взрос- лых	98	Было установлено, что общая эффективность повторного курса терапии составляла 93,8%, у большинства пациенток наблюдался стойкий регресс симптомов воспаления, нормализация микрофлоры влагалища.
44	Долгов Г.В., Абашин В.Г., 2009 [48]	62 взрос- лых	34	После окончания лечения пациенток основной группы наиболее благоприятные адаптационные реакции, по сравнению с исходным уровнем, достоверно увеличились на 60%. О повышении естественной резистентности пациентов основной группы свидетельствует анализ изменений показателей системы нейтрофильных гранулоцитов и после комплексного лечения препаратом Протефлазид [®] . Показано, что введение препарата значительно и достоверно увеличивает бактерицидность сыворотки крови и фагоцитоз.

45	Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 2009 [32]	25 взрос- лых	25	Частота рецидивов уменьшалась в 7,5 раз и рецидивы клинически протекали легче, в 32% не было рецидивов в течение года. Средние показатели межрецидивного периода возрастали в 2,8 раза. Позитивная динамика отмечалась и в иммунологических показателях. После курса лечения у 23 больных (92%) методом ПИФ вирусы герпеса в течение 6 мес. не выделялись.
46	Риков С.О., Знаменская М.А., 2010 [66]	134 взрос- лых	50	Протефлазид® способствовал более быстрому улучшению клинических офтальмологических показателей у большинства пациентов. В динамике лечения наблюдалось более быстрое уменьшение интенсивности корнеального синдрома, выделений в конъюнктивальной полости, отека роговицы, воспалительной инфильтрации. Применение препарата позволило уменьшить длительность лечения пациентов (в среднем на 4–5 суток) и снизить частоту рецидивов— на 36%.
47	Сидоренко Е.В., 2010 [73]	60 взрослых	25	Протефлазид® в комплексной терапии приводил к более выраженным клинико-микробиологическим эффектам, а также снижению продукции провоспалительного ИЛ-8, просклеротического ТФР- α и уровня Ат к ЕТ.
48	Камилов Х.М. и соавт., 2011 [67]	38 взрос- лых	38	Отмечен быстрый регресс симптоматики, восстановление остроты зрения (88,9% случаев). Лизис преципитатов в течение 1-1,5 мес. Частота рецидивов снижалась до 5%.
49	Азимова Э.И., и соавт., 2011 [50]	60 бере- менных	30	Комплексная терапия с включением препарата Протефлазид® препятствует развитию иммунодефицитного состояния, улучшает функцию плаценты, что позволяет снизить акушерские и перинатальные осложнения у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией.
50	Романюк М.Г., и соавт., 2011 [35]	580 взрос- лых	312	На фоне терапии позитивная клиническая динамика, эпителизация наблюдалась в среднем на 6 день терапии (в группе сравнения – на 8 день). Среднее число рецидивов у пациентов с 6 раз в год, снижалось до 3.
51	Турлибекова С.С., 2011 [59]	48 детей	23	У детей на 12 день отмечалась позитивная динамика всех клинических симптомов с полной элиминацией вируса. Через 1 год после лечения уровень SLPI в крови пациентов исследуемой группы достоверно снижался и не отличался от нормы (1260 ± 101 в сравнении

				с 1122±76 пг/мл, в отличие от больных контрольной группы с более высокими показателями (1433±66 пг/мл).
52	Шамсиев Ф.М., и соавт., 2011 [60]	169 детей	169	Применение новой схемы приема препарата Протефлазид® обуславливает длительную ремиссию и, таким образом, демонстрирует не только более выраженный терапевтический, но одновременно и стойкий противорецидивный эффект. Доказано, что двойное (иммунокорригирующее и противовирусное) действие препарата усиливается при применении по новой схеме.
53	Баев А.И. и соавт., 2011 [34]	345 взрослых	80	Установлено, что Протефлазид® в комплексном лечении микст-ИППП, является эффективным и безопасным средством, что было подтверждено клиническим улучшением, нормализацией иммунологических и биохимических показателей, отсутствием побочных эффектов и нежелательных реакций.
54	Билецкая Г.А., и соавт., 2011 [61]	75 детей	30	Установлено, что Протефлазид® в комплексной терапии детей с ИМ, сокращает длительность манифестации проявлений болезни и сроков пребывания детей в стационаре, уменьшает возможность возникновения рецидивов.
55	Запольский М.Э., 2012 [26]	88 взрослых	32	На фоне терапии эпителизация эрозий и буллезных элементов у 96,9% пациентов основной группы завершилась к 9–10-му дню лечения. Повторные рецидивы МЭЭ в течение года отмечены у 12,5% больных. Протефлазид® при лечении ГМЭЭ имеет иммунокорригирующий, антиоксидантный, детоксикационный эффект, что чрезвычайно важно при герпесиндуцированных аутоиммунных процессах.
56	Бенюк В.О., и соавт., 2012 [49]	90 беременных	30	Отмечена позитивная динамика в иммунологических показателях, реже на 50% регистрировалась акушерская и перинатальная патология. Частота прерывания беременности в ранние сроки снизилась с 73,3% до 36,7%, фетоплацентарная недостаточность с 46,7 до 23,3%; преждевременных родов с 16,7% до 12,0%; преждевременного разрыва околоплодных оболочек с 46,7 до 20%; развитие аномалий родовой деятельности с 26,7 до 10%. Применение препарата позволило в два раза уменьшить частоту развития патологии у новорожденных: асфиксии с 43,3% до 23,3%; проявлений интраамниального инфицирования с 23,3% до 10%, развития генерализованной инфекции с 11,3% до 0%.

57	Рыжко П.П., Рощенко Л.В., 2012 [35]	110 взрослых	110	Протефлазид [®] , в качестве монотерапии, сокращал длительность течения рецидивов заболевания в среднем с $7,7 \pm 0,1$ до $4,8 \pm 0,08$ суток, у 85 (77,3%) пациентов отмечалось уменьшение тяжести течения заболевания, а также частоты рецидивов более чем в 2 раза.
58	Клименко П.М., и соавт., 2012 [36]	40 взрослых	30	На фоне терапии отмечалась положительная клиническая динамика (регресс высыпаний, уменьшение зуда, жжения), в среднем на 4 день, сокращение продолжительности рецидива в 1,5 раза и уменьшение частоты рецидивов.
59	Рак Л.М., Юзько О.М., 2013 [37]	64 взрослых	32	На фоне терапии наблюдалась большая позитивная динамика регресса клинических проявлений, стабильный терапевтический ответ (чрез месяц наблюдений) и уменьшение частоты рецидивов.
60	Резниченко Н.А., 2013 [82]	200 беременных	200	На фоне терапии у большинства пациенток регрессировали клинические проявления вульвовагинита, нормализовалась микрофлора влагалища, снижалась (в 1,77 раза) частота регистрации диагностически значимых возбудителей. В иммунологических показателях наблюдалась положительная коррекция в системном и местном иммунитете, снижался уровень провоспалительных цитокинов. 73% женщин родили здоровых детей.
61	Борисова Т.П., Толченникова Е.Н, 2013. [73]	54 ребенка	54	На фоне терапии у большинства пациентов нивелировались признаки вирусной активности, уменьшилась частота регистрации гематурии, улучшилось функциональное состояние почек, наблюдалась коррекция интерферонового статуса в 2,7 раза повышался уровень α -, в 3,6 раза уровень γ -ИФН и снижался уровень провоспалительных цитокинов.
62	Знаменська Т.К., и соавт., 2013 [40]	110 детей	40	На фоне терапии сокращалось время пребывания пациентов в реанимации и применение ИВЛ, быстрее регрессировала желтуха, менее выраженными были нейросонографические изменения (вентрикулодилатация), лучше была внутримозговая гемодинамика.
63	Колесник М.О., и соавт., 2014 [74]	83 взрослых	20	Протефлазид [®] способствует нормализации цитокинового фона в крови и моче, что свидетельствует о купировании воспалительных реакций. Более быстрой эрадикации возбудителей (вируса простого герпеса и уреоплазм), что проявлялось снижением титров специфических антител класса IgG.

64	Корнацкая А.Г., 2015 [38]	70 взрос- лых	70	<p>Отмечено увеличение уровня показателей местного иммунитета. В частности, уровень секреторного Ig A повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (с 984,32 до 2496,19 мкг/л); уровень лизоцима повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (30,06 до 51,67 мкг/л); уровень С3 компонента компонента – увеличился к 10-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 8-ми недельного периода наблюдения (с 17,99 мкг/г белка на скрининге до 37,47 мкг/г белка на 10-й день и 20,37 мкг/г белка на 8-й неделе). В обеих испытываемых группах произошло значительное, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ. После завершения 10-дневного курса лечения, а также после завершения 2-х и 8-недельного периода наблюдения ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки ни в одном из случаев выявлено не было. У всех испытываемых произошло значительное, по сравнению с исходным, уменьшение уровня маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) после завершения 10-дневного курса лечения, 2-х и 8-недельного периода наблюдения.</p>
65	Бенюк В.А., 2015 [39]	70 взрос- лых	70	<p>Свидетельством эффективности проводимой терапии являлось достоверное увеличение показателей местного иммунитета. В частности, уровень секреторного Ig A и уровень лизоцима – повысились уже к 14-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении всего периода наблюдения; уровень С3 компонента компонента – увеличился к 14-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 4-х недельного периода наблюдения (24,7 мкг/г белка – на скрининге; 33,0 мкг/г белка – на 14-й день; 24,5 мкг/г белка – к окончанию 4-х недельного наблюдения). Отмечено значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ. После завершения 14-дневного курса лечения, а также после завершения 4-недельного периода наблюдения, ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки, не было выявлено ни в одном из случаев. У всех испытываемых произошло значимое, по сравнению с исходным, уменьшение частоты выявляемости хламидийной ДНК.</p>

Выводы

Систематический обзор научных источников, посвященных результатам доклинического изучения, свидетельствует о наличии у действующего вещества препарата Протефлазид® прямого противовирусного действия в отношении ДНК-содержащих вирусов герпеса. Протефлазид® обладает полифармакологическим действием: блокирует синтез вирусспецифических ферментов – ДНК-полимеразы и тимидинкиназы в герпесинфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных γ - и α -интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптозомодулирующее действие, усиливая прямой противовирусных эффект опосредованной противовирусной активностью.

Систематический обзор литературных источников, посвященных результатам многолетнего клинического применения препарата Протефлазид® (капли), подтвердил наличие широкого спектра противовирусного действия в отношении вирусов герпеса, что, в свою очередь, подтверждает достоверность результатов доклинического этапа исследований и доказывает эффективность препарата при лечении заболеваний, вызванных вирусами герпеса в клинических условиях.

Детальный анализ результатов пострегистрационных клинических исследований свидетельствует о широком применении препарата Протефлазид® (капли) у детей и взрослых (в том числе беременных) в клинической практике инфекционных болезней, педиатрии, офтальмологии, стоматологии, гинекологии, неонатологии, урологии, неврологии для лечения заболеваний вызванных ГВ. Отдаленные результаты наблюдений свидетельствуют о снижении частоты рецидивов ГВИ после применения препарата Протефлазид® (капли). На основании данных научно-доказательных материалов, можно утверждать, что препарат Протефлазид® (капли) является этиопатогенетически обоснованными препаратом выбора в терапии различных клинических форм ГВИ как у детей, так и у взрослых в острый период и в период реконвалесценции.

Высокая клиническая эффективность и безопасность подтверждены результатами применения препарата Протефлазид® (капли) при лечении более чем 3200 пациентов (взрослые, дети, беременные женщины) при проведении более 65 клинических исследований с совпадением направленности результатов проведенного лечения. Препарат хорошо переносится больными, без побочных эффектов.

Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют, о том, что препарат Протефлазид® (капли) способствует достижению стойкого терапевтического эффекта, эрадикации герпесвирусов и снижению частоты рецидивов ГВИ.

Учитывая высокую эффективность и безопасность лекарственного препарата Протефлазид® (капли) при лечении ГВИ, его применение обосновано и внедрено в методических рекомендациях и информационных письмах в Украине и за рубежом.

Список литературы:

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. К.: Здоров'я, 2000. — С. 157.
2. Исаков В.А. и др. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. С-Пб, 1999. — 192 с.
3. Кубанова А.А., Зудин А.Б. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности. Вестник дерматологии и венерологии. 2000 (3). — С. 10.
4. Атаманюк В.П. и др. Новый антигерпетический препарат протефлазид. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Одеса, 2002. — С. 263.
5. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. Киев, 2002. — 69 с.
6. Сундуков А.В. и др. Отчет об итогах клинических испытаний препарата «Протефлазид» в терапии герпесвирусных инфекций. Москва. 2008. — 17 с.
7. Рыбалко С.Л. Проведение дополнительных доклинических испытаний препарата Протефлазид (Отчет). Киев, 2002.
8. Дерябин П.Г. Экспериментальное изучение противовирусной эффективности действующего вещества препарата Протефлазид на клеточных моделях ВПГ-1 и ЦМВ инфекций человека (Отчет). Москва, 2013.
9. Рыбалко С.Л. Анализ антивирусных свойств действующих веществ Протефлазида и экстраполяция действующих *in vivo* доз на человека (Отчет). Киев, 2011.
10. Рыбалко С.Л. Проведение дополнительных доклинических испытаний новых форм препарата Протефлазид® (Неофлазид). (Изучение специфического действия сиропной формы Протефлазида на вирусы Эпштейна–Барр и ВИЧ–инфекции) (Отчет). Киев, 2003.

11. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции «Протефлазид» (Отчет). Киев, 2010.
12. Старосила Д.Б. Властивості нових сполук з рослинних флавоноїдів та механізми їх антивірусної дії. Київ, 2014. – 24 с.
13. Завелевич М.П. та співавт. Інтерфероногенна та апоптозмодулююча активність препарату протефлазид. Вісник Вінницького ДУ, 2002(6). – С. 281.
14. Гриневич А.И. и соавт. Протефлазид®: специфическая активность при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции в условиях доклинического изучения; эффективность и безопасность в клинике (систематический обзор). Japan. Educ. and Scient. Review, 2015 (9). – С. 113.
15. Венцовский Б.М. Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид производства ООО «НПК «Экофарм» в лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis* (Отчет). Киев, 2000. — 21 с.
16. Вовк И.Б. и др. Использование флавоноидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии. Здор. женщ., 2002 (4). — С. 43.
17. Андрієць О.А. та ін. Особливості перебігу вульвовагінітів вірусної етіології у дівчат пре пубертатного та пубертатного віку. Буковинський медичний вісник, 2004 (1). — С. 15.
18. Андрієць О.А. Комплексне лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток та підлітків з використанням Протефлазиду. Репродуктивное здор. женщ., 2005 (2). – С. 168.
19. Кишакевич І.Т. Удосконалення лікування фонових захворювань шийки матки у жінок з папіломавірусною та герпетичною інфекціями. Львів. 2004. — С. 25.
20. Ромащенко О.В. и др. Клинико-микробиологическая, иммунологическая оценка эффективности использования Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин. Репродуктивное здор. женщ, 2005 (1). — С. 89.
21. Грінкевич Т.М. Ефективність лікування генітального герпесу вітчизняним препаратом «Протефлазід». Вісник СумДУ, 2003 (7). – С. 131.
22. Грінкевич Т.М. Сучасні методи лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку. Київ, 2005. — С. 23.

23. Гопчук О. М. Корекція порушень менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією. Репродуктивное здор. женщ., 2006 (1). — С. 187.
24. Герасимова Т.В., Гопчук О.М. Застосування протекфлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією. Репродуктивное здор. женщ., 2007 (1). — С. 76.
25. Запольский М.Э. Современные методы воздействия на герпетическую инфекцию. Здор. женщ., 2006 (1). — С. 104.
26. Запольский М.Э. Многоформная экссудативная эритема, ассоциированная с герпесвирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия. Клін. імунол. Алерг. Інфект, 2012 (8). — С. 1.
27. Лесовой В.Н., Яковлева Е.В. Препарат «Протекфлазид» в терапии больных генитальным герпесом. Здор. мужч., 2006 (1). — С. 138.
28. Шиманская И.Г. Терапия рецидивирующих и малосимптомных форм генитального герпеса. Рецепт, 2007 (6). — С. 97.
29. Айзятупов Р.Ф. Протекфлазид в комплексном лечении смешанной мочеполовой инфекции у мужчин. Здор. мужч., 2006 (3). — С. 133.
30. Флакс Г.А. Новые технологии в лечение герпесвирусной инфекции с применением препарата Протекфлазид. Москва, 2008. — С. 5.
31. Попова Т.В. Деференційний підхід до комплексного лікування та профілактики запальних захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок. Одеса, 2008. — С. 21.
32. Исаков В.А., Ермоленко Д.К. Эффективность препарата Протекфлазид в терапии генитального герпеса (Отчет). С-Пб, 2009. — С. 12.
33. Романюк М.Г. та ін. Використання Протекфлазиду при лікуванні геніального герпесу серед чоловіків. Здор. мужч., 2011 (1). — С. 180.
34. Баев А.И. и др. Обоснование применения протекфлазида при микст-ИППП (сообщение 1-4). Вопр. дерматол. и венерол., 2011 (3-4). — С. 25.
35. Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. Лечение герпесвирусной инфекции с применением препарата Протекфлазида в дерматологической практике. Клін. імунол. Алерг. Інфект, 2012 (1) — С. 1.
36. Клименко П.М. и др. Применение препарата Протекфлазид для лечения урогенитального герпеса. Здор. мужч., 2012 (4). — С. 82.

37. Рак Л.М., Юзько О.М. Застосування індукторів ендogenous інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки. Здор. жєнинц, 2013 (7). – С. 138.
38. Корнацкая А.Г. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид® , суппозитории и препарата Протефлазид® , капли у пациенток с обострением герпетической инфекции (2 фаза). Киев, 2015.
39. Бенюк В.А. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид® , суппозитории и препарата Протефлазид® , капли у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией (Отчет). Киев, 2015.
40. Знаменська Т.К. та ін. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями. Неонатол, хірур. та перинат. Мед., 2013 (2). – С. 101.
41. Усачова О.В. Ефективність препарату «Протефлазид» при лікуванні при лікуванні дітей першого року життя з внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією. Репродуктивное здор. женщ., 2005 (2). – С. 165.
42. Вдовиченко Ю.П. и др. Применение протефлазида для профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с герпетической инфекцией. Репродуктивное здор. женщ., 2003 (1). – С. 38.
43. Симрок В.В., Гордиенко Е.В. Эффективность протефлазида в профилактике вирусных инфекций у беременных. Проблемы екол. та мед. генетики і клін. імунол. Київ, 2003. – С. 347.
44. Нагорная В.Ф., Николаева С.В. Оценка эффективности препарата Протефлазид в схемах супрессивной терапии герпетической инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Репродуктивное здор. женщ., 2006 (1). – С. 88.
45. Нагорная В.Ф., Николаева С.В. Механизм иммунонаправленного действия протефлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием беременности герпесвирусной этиологии. Здор. женщ., 2007 (1). – С. 111.
46. Нагорная Н.Ф., Виноградов К.В. Эффективность применения препарата «Протефлазид» при лечении герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками сердца. Перинатология и педиария, 2007 (1). – С. 76.

47. Ніколаєва С.В. Предгравідарна підготовка та ведення вагітності у пацієнок з не виношуванням вагітності на фоні герпесвірусної інфекції. Одеса, 2007. – С. 25.
48. Долгов Г.В., Абашин В.Г. Опыт применения протефлазида у семейных пар с привычной потерей беременности, вызванной вирусно-бактериальной инфекцией. Поликлиника, 2009 (4). – С. 96.
49. Бенюк В.О. и др. Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом. Здор. женщ., 2012 (9). – С. 116.
50. Азимова Э.И. и др. К вопросу профилактики рецидива генитального герпеса у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Здор. женщ., 2011 (2). - С. 238.
51. Резніченко Ю.Г. та ін. Лікування цитомегаловірусної інфекції у дітей с гломерулонефритом. Одеса, 2007.
52. Крючко Т.А. и соавт. Опыт применения протефлазида в комплексной терапии нейроиных инфекций у детей. Иммунология и аллергология, 2002 (3). – С. 60.
53. Ершова И.Б. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения Лаферона и Протефлазида при лечении серозных менингитов у детей. Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Київ, 2003. – С. 83.
54. Овчаренко Л.С. и др. Новые пути санации внутриклеточной инфекции в педиатрии. Совр. педиатр., 2004 (4). – С. 82.
55. Овчаренко Л.С. и др. Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей со вторичным иммунодефицитом. Перинатология и педиатрия, 2006 (3). – С. 60.
56. Усачова О.В. та ін. Досвід застосування препарату протефлазид при інфекційному мононуклеозі у дітей. Репродуктивное здоровье, 2005 (4). – С. 192.
57. Чернышева О.Е. Лечение и реабилитация детей с различным течением гепесвирусной инфекции. Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке, 2005 – С. 9.
58. Чернышева О.Е. и др. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекций, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Врачебная практика, 2007 (1). – С. 24.
59. Турлибекова С.С. Протефлазид в комплексной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции. Валеология, 2011 (2). – С. 164.

60. Шамсиев Ф.М. и др. Состояние иммунного статуса и эффективность протекфлазида в комплексной терапии детей с бронхолегочной патологией ассоциированной с TORCH-инфекцией. *Совр. педиатр.*, 2011 (2). – С. 39.
61. Білецька Г.А. та ін. Можливі шляхи корекції терапії інфекційного мононуклеозу у дітей. *Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб*, Суми, 2011.
62. Яковец В.В., Беличенко Ю.Н. Использование противовирусного препарата протекфлазид в лечении вирус-герпетических заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Информационный листок*. № 5. - 2004.
63. Герасимов С.В. та ін. Ефективність Протекфлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку. *Репродуктивное здор. женщ.*, 2006 (2). – С. 142.
64. Матяш В.И. и др. Этиопатогенетическая терапия тяжелых форм герпетической инфекции. *Современная терапия больных инфекционной и паразитарной патологией*. Харьков, 2002.
65. Петруня А.М., Воротников С.В. Эффективность протекфлазида в комплексной терапии больных с рецидивирующим герпетическим кератитом. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. Київ, 2003. – С. 309.
66. Риков С.О., Знаменська М.А. Сучасні погляди на етіологію та лікування герпетичних кератитів. *Новости медицины и фармации. Офтальмология*, 2010. – С. 324.
67. Камиллов Х.М. и др. Протекфлазид в комплексном лечении герпетических заболеваний глаз. *Сборник научных трудов НПК по офтальмохирургии с международным участием*. Уфа, 2011.
68. Гошко Е.Л. и др. Изучение интерферогенной и иммуномодулирующей активности протекфлазида у больных с герпесвирусным поражением нервной системы. *Лабораторная диагностика*, 2005 (4). – С. 30.
69. Панасюк Е.Л. Этиопатогенетическая терапия герпесвирусной инфекции с использованием Протекфлазида и ультрафиолетового облучения крови. *Киев*, 2006. – С.18.
70. Чоп'як В.В. та ін. Ефективність монотерапії препаратом протекфлазид при лікуванні хворих на хронічну EBVвірусну інфекцію в стадії реактивації. *Імунологія та алергологія*, 2008 (1). – С. 3.

71. Сидоренко Є.В. та ін. Вплив протекфлазиду на продукцію цитокінів і систему ПОЛ-АОЗ у хворих на хронічний пієлонефрит. Сімейна медицина, 2007. – С. 34.
72. Сидоренко Є.В. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи та можливості імунокорекції у хворих на хронічний пієлонефрит. Київ, 2010. – С. 24.
73. Борисова Т.П., Толченникова Е.Н. Новые подходы к терапии детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и сопутствующей хронической ЭБВИ. Пробл. пит. педіатрії та вищої медичної освіти. Донецк. 2013. – С. 269.
74. Колесник М.О. та ін. Вплив імунокорекції на стан цитокінової ланки і SLPI у хворих на пієлонефрит. Український журнал нефрології та гемодіалізу, 2014 (1). – С. 19.
75. Луцик Б.Д. та ін. Застосування препарату «Протекфлазид» у лікуванні вірусних ендocerвіцитів, ерозій шийки матки. Медицина залізн. транс. України, 2003 (4). — С. 57.
76. Федотов В.П. и др. Применение Протекфлазида в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом. Дерматология. Косметология. Сексопатология, 2003 (2-3). – С. 5.
77. Шведюк С.В. и др. Протекфлазид в лечении урогенитального хламидиоза, сочетающегося с генитальным герпесом. Пробл. екол. та мед. генетики і клінічної імунології. Київ, 2003. – С. 376.
78. Нікіфорова Т.О. та ін. Клініко імунологічна ефективність Протекфлазиду у хворих на Епштейна—Барр вірусну інфекцію. Тернопіль, 2004. — С. 158.
79. Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. Київ, 2008.
80. Білик Н.М. Діагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією. Педіатрія, акуш. та гінек., 2005 (2). – С. 91.
81. Глей А.І. Протекфлазид® у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр. Сучасні інфекції, 2005 (3-4). — С. 121.
82. Резниченко Н.А. Иммуномодулятор в лечении перинатальных инфекций. Пит. експериментальної та клінічної медицини, 2013 (17). – С. 3.