

# **Иммунотерапия воспалительных заболеваний мужских половых органов с использованием препарата Протефлазид**

Ю.Н. Гурженко  
Институт урологии АМН Украины

**Обследовано и пролечено 58 мужчин с воспалительными заболеваниями половых органов с применением препарата Протефлазид. Клиническая эффективность использования препарата составила 89,6% бактериологическая - 84,5%, иммунологическая по разным показателям от 82,4 до 94,3%. Минимальная эффективная продолжительность лечения составляет 2 месяца.**

***Ключевые слова: воспалительные заболевания мужских половых органов, лечение, Протефлазид.***

С каждым годом увеличивается количество воспалительных заболеваний мужских половых органов среди населения. Причин, приводящих к этому росту, описано множество. Это образ жизни пациентов, социальные причины, экологическое неблагополучие, низкая культура, в частности, сексуальная, и масса других причин.

По данным различных авторов от 30 до 58 % мужчин репродуктивного возраста сталкиваются с этой проблемой [4]. У больных снижается работоспособность, настроение, появляются проблемы в семье, они неоднократно проходят разнообразные курсы лечения, довольно часто без эффекта. Это свидетельствует об актуальности изучения проблемы. В настоящее время разработаны требования к лечению воспалительных заболеваний мужских половых органов: устранение факторов, способствующих и усугубляющих течение заболевания (патогенетическое воздействие); этиотропное лечение; купирование осложнений и последствий; выработка схемы лечения в зависимости от этиологии, патогенеза и осложнений; предупреждение процесса обострения путем превентивных курсов лечения и проведение общих лечебных мероприятий. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного больного при разработке схемы лечения. Требования к схеме лечения следующие:

1. Антибактериальный препарат должен иметь, широкий спектр действия и высокую степень проникновения внутрь клетки. Продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше 3-х жизненных циклов микроорганизма и пути введения препарата должны быть разнообразны. В основном применяются три группы антибактериальных препаратов:

- тетрациклины (доксидиклин);
  - макролиды (эритромицин, кларитромицин и др.)
  - фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин).
2. Необходимо назначение средств, повышающих проницаемость мембраны:
- системные полиэнзимы (вобензим, флогензим);
  - ферменты (трипсин, химотрипсин);

- сосудистые (теоникол, компламин, трентал).
3. Использование иммуностропных препаратов:
- препараты тимуса (тимоген, т-активин);
  - индукторы интерферона (циклоферон, неовир, лаферон);
  - кагоцел;
  - Протефлазид.

От правильного применения и сочетания современных методов лечения и зависит эффективность терапии.

Особое внимание в последние годы привлекают группы биологически активных веществ растений, которые характеризуются низкой токсичностью и обладают избирательным фармакологическим действием на организм человека.

Одной из таких групп являются флавоноиды, которые относятся к фенольным соединениям растений. Флавоноиды – это группа биологически активных фенольных соединений, основу молекулы которых составляет флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. К флавоноидам относится около 4000 различных соединений, основными группами которых являются катехины, флавононы и флавоны, причем в случае флавонов биологической активностью обладают их гликозиды. Все флавоны не синтезируются в организме животных и поступают с растительной пищей. Биофлавоноиды являются широко распространенными компонентами пищевого рациона. Установлено, что они обладают антиоксидантными свойствами, благодаря чему выполняют защитные функции в растениях, предохраняя их от неблагоприятных воздействий внешней среды. По-видимому, антиоксидантная активность, этих соединений имеет определенное значение в организме животных и человека, хотя функции их могут не ограничиваться лишь участием в окислительно-восстановительных процессах [1-3].

Лекарственная форма препарата Протефлазид – это жидкий спиртовой экстракт, полученный из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. В качественном отношении физико-химические составы этих трав подобны: группа флавоноидов (флавоны, флавононы, флавонолы) в свободной и гликозилированной форме, стандартные для злаков аминокислоты, хлорофиллы. В ходе оригинального технологического процесса получения препарата, экстрагируемые группы веществ образуют комплексные соединения.

Количественно препарат Протефлазид анализируют по содержанию карбоновых кислот, флавоноидов в пересчете на рутин.

Основными биологически активными веществами Протефлазида являются флавоноиды, подобные кверцетину (рутину), основу молекулы которых образует флавоновый кислородсодержащий. Отличие спектра флавоноидов, содержащихся в Протефлазиде, от других флавоноидов заключается в наличии разных радикалов в ароматической части молекулы, степенью гликозилирования, местом присоединения углеводных остатков и их природой, конфигурацией гликозидных связей.

Специфические свойства Протефлазида определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма мы имеем дело с действием не одного фенола – флавоноида, а с эффектом системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных продуктов-радикалов.

**Форма выпуска:** капли для внутреннего и наружного применения во флаконах по 25 ml, 30 ml, 50 ml с каплемером.

#### **Фармакокинетика**

При применении *per os* Протефлазид всасывается частично в желудке и, в основном, в тонком отделе кишечника. Небольшое количество флавоноидов подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. При введении *per os* флавоноиды препарата метаболизируются полностью, ни в моче, ни в кале следовых количеств флавоноидов не обнаруживается. У взрослых окончательный период полувыведения колеблется в пределах 5-9 часов, что обуславливает назначение препарата трижды в сутки.

#### **Фармакодинамика**

Протефлазид используется для патогенетического лечения больных воспалительными заболеваниями мужских половых органов, потому что он обладает следующими свойствами:

- является индуктором синтеза эндогенного  $\alpha$ -,  $\gamma$ -интерферона;
- апоптозмодулирующей и антиоксидантной активностью;
- антипролиферативным действием;
- повышает активность макрофагальной системы;
- предотвращает возможность хронизации патологического процесса;
- биокорригирующим действием за счет улучшения окислительно-восстановительных процессов в организме, метаболизма и центральной нервной системе, осмотической резистентности эритроцитов;
- антивирусным действием вследствие блокирования вирусспецифических ферментов (тимидинкиназа, ДНК-полимераза).

Препарат применяется орально (в виде капель, нанесенных на сахар или кусочек хлеба). Одна капля экстракта содержит до 5 мкг флавоноидных гликозидов.

Схема применения препарата Протефлазид:

- по 5 капель через час после принятия пищи, трижды в день в течение первых 3-х суток;
- по 10 капель через час после принятия пищи, трижды в день в течение 4-6 месяцев..

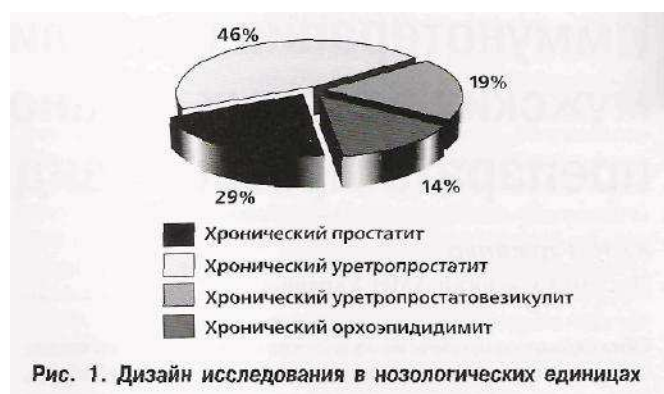
Максимальная суточная доза для взрослых составляет 30 капель.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В отделе сексопатологии и андрологии Института урологии АМН Украины проведено исследование эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний мужских половых органов с помощью препарата Протефлазид

фирмы «Экофарм» (Украина) [5-6]. Исследование проводилось в соответствии с принятыми в Украине требованиями к клиническим испытаниям лекарственных препаратов [7].

Было обследовано 88 пациентов в возрасте от 21 до 52 лет с воспалительными заболеваниями мужских половых органов продолжительностью от 1 до 8 лет. Больные были разделены на две группы: I (клиническая) группа – 58 пациентов, получавших комплексное лечение с применением Протефлазида, и II (контрольная) группа – 30 больных, получавших традиционное лечение без применения Протефлазида. При обследовании пациентов использовали общие принципы дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний гениталий с учетом данных анамнеза и клинико-лабораторных обследований. Дизайн исследования приведен на рисунке 1.



Все больные были обследованы в динамике наблюдения (до и через 1, 3 месяца после лечения). Им были проведены клинико-микробиологические и иммунологические исследования. Микробиологическое исследование включало выявление бактерий в пробах патологического материала. Для определения хламидий применяли реакцию иммунофлюоресценции (ПИФ или РНИФ), полимеразную цепную реакцию (ПЦР), цитоскопию мазка и осуществляли определение уровней специфических иммуноглобулинов к хламидийному антигену в сыворотке крови путем проведения ИФА. Кроме того, в пробах крови определяли наличие антител к вирусам герпеса (I и II типов), цитомегаловируса.

Изучение состояния иммунитета у обследованных пациентов включало определение показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма. Исследование интерферонового статуса состояло из определения: титров циркулирующего в крови интерферона – сывороточного; уровня продукции  $\alpha$ -интерферона лейкоцитами периферической крови при его индукции *in vitro* вирусом болезни Ньюкасла; уровня продукции  $\gamma$ -интерферона синтезируемого лимфоцитами периферической крови при его индукции *in vitro* фитогемагглютинином. Титрование интерферона (ЕД/мл) проводили по общепринятой методике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные заболевания мужских половых органов у обследованных пациентов в большинстве случаев не имели манифестных признаков воспаления, и лишь при тщательном изучении анамнеза были выявлены следующие симптомы (рис. 2).



Среди клинических признаков заболевания важное значение имели алгический синдром различной локализации, интенсивности и иррадиации у 49 (84,5 %) из 58 больных. Дизурические явления (болезненные и частые мочеиспускания) появлялись у 44 (79,3 %) обследованных. Периодические выделения из уретры беспокоили 26 (44,8 %) больных. Очередные эпизоды рецидивов хронических воспалительных заболеваний у обследованных мужчин наблюдались преимущественно в весенне-осенний период.

При бактериологическом исследовании с использованием современных диагностических методов установлено, что в этиологическом спектре возбудителей воспалительных заболеваний мужских половых органов у исследуемых пациентов преобладали инфекции, передающиеся половым путем в монокультуре или ассоциации. Хламидии выявлены у 14 (24,1%), уреаплазмы – 11 (18,9 %), микоплазмы – у 6 (10,3 %), трихомонады – у 12 (20,7 %), вирус герпеса II типа – у 19 (32,7 %) больных. Использование метода иммуноферментного анализа позволило установить повышенные титры антител к Ch1, trachomatis (1:40 до 1:80) у 14 (24,1%) больных и к вирусам герпеса II типа (от 1:400 до 1:800) – у 17 (29,3%).

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие «неспецифической» бактериальной флоры с высоким микробным числом у 21 (36,2%) пациента. Staphylococcus saprophyticus был обнаружен у 12 (20,7%) пациентов, Staphylococcus aureus – у 9 (15,5%); Staphylococcus epidermidis – у 7 (12,1%); Staphylococcus faecalis – у 4 (6,9%); Escherichia Coli – у 8 (13,8%).

Из 58 больных у 42 (72,4%) микроорганизмы обнаруживались в многочисленных (двух- и трехкомпонентных) микробных ассоциациях.

При иммунологическом обследовании больных анализ полученных результатов показал, что изменения в системе иммунитета характеризовались достоверным снижением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ( $1,06 \pm 0,17$ , в контроле  $2,56 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) за счет достоверного повышения относительного содержания CD8+ - клеток в периферической крови ( $33,2 \pm 3,7$  %, в контроле  $13,1 \pm 1,6$  %;  $p < 0,05$ ).

При исследовании гуморального звена иммунитета наблюдалось достоверное снижение концентрации IgG ( $4,8 \pm 0,6$  г/л, в контроле  $11,5 \pm 1,8$  г/л;  $p < 0,05$ ), а также тенденция к повышению количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

При изучении показателей фагоцитарного числа нейтрофилов было выявлено достоверное его снижение в клинической группе –  $3,44 \pm 0,5$  усл.ед. ( $7,1 \pm 2,4$  усл.ед.,  $p < 0,05$ ). Показатели фагоцитарного числа моноцитов и функционального резерва нейтрофилов выявили только тенденцию к снижению.

Показатели интерферонового статуса характеризовались повышением концентрации сывороточного интерферона до  $7,12 \pm 1,21$  ЕД/мл (в контроле  $3,0 \pm 1,9$  ЕД/мл,  $p < 0,05$ ), несмотря на снижение способности клеток периферической крови к продукции  $\alpha$ -интерферона в 6,1 раза и  $\gamma$ -интерферона в 4,8 раза в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) в ответ на адекватную индукцию.

Протефлазид назначали в комплексной терапии воспалительных заболеваний мужских половых органов с учетом результатов предварительно проведенных клинико-лабораторных исследований. Капли, нанесенные на кусочек сахара, принимали *per os* по схеме: первая неделя – по 5 капель три раза в сутки, вторая и третья недели – по 10 капель трижды в сутки и четвертая неделя – по 8 капель трижды в сутки. Продолжительность первого курса приема Протефлазида в комплексной противовоспалительной терапии составила 28 дней. Среди антибактериальных препаратов мы отдавали предпочтение антибиотикам из группы макролидов и фторхинолонов. С целью улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали протеолитические ферменты (химотрипсин) или системную энзимотерапию (вобэнзим), пациенты также получали симптоматическое лечение, физиотерапию (лазеротерапию, магнитотерапию), противогрибковые препараты, витамины.

Оценка эффективности лечения осуществлялась через 1 и 3 месяца на основании отсутствия: этиологического фактора воспалительного процесса; клинических симптомов воспаления; рецидивов заболевания в период наблюдения.

При проведении комплексной терапии с Протефлазидом через 2-3 дня от начала приема препарата у 12 (46,1%) из 26 больных отмечалось значительное увеличение количества выделений из уретры, что свидетельствует об обострении хронического воспалительного процесса, который протекал латентно.

Таким образом, не используя традиционных препаратов, которые обостряют хронический воспалительный процесс, при назначении Протефлазида удалось добиться обострения хронического уретропростатита. Вышеуказанные признаки обострения хронического воспалительного процесса, который протекал

латентно, исчезали в течение 2-3 дней на фоне терапии Протефлазидом и до окончания лечения не наблюдались.

Болевые ощущения ликвидированы по окончании курса лечения у 41 (83,6 %) из 49 обследованных, дизурические явления купированы у 38 (86,3%) из 44 больных (рис. 3). У больных контрольной группы к этому времени аналогичные показатели составили 14 (58,3%) из 24 и 8 (50,0%) из 16 больных.

Из объективных показателей болезненность при пальпации предстательной железы разной степени выраженности к окончанию лечения исчезла у 48 (94,1%) из 51, а в контрольной группе - у 17 (56,7%) из 30 больных. При ультразвуковом исследовании предстательной железы у больных клинической группы продольный размер железы уменьшился с  $4,4 \pm 0,2$  до  $4,1 \pm 0,2$  см, а поперечный - с  $4,3 \pm 0,1$  до  $4,0 \pm 0,2$  см, что не является достоверным, несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению размеров после лечения. Аналогичные показатели получены при обследовании больных контрольной группы.

Мониторинг лабораторных исследований проводился через месяц после окончания терапии. Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы до лечения составила  $88,3 \pm 6,3$  лейкоцита в поле зрения; а после -  $12,1 \pm 2,0$ . В контрольной группе данные показатели составили соответственно  $89,2 \pm 6,7$  и  $11,5 \pm 1,9$ . Относительно до лечения результаты достоверны, а относительно групп - нет никакой разницы



После проведенной комплексной терапии с использованием Протефлазида рост неспецифической патогенной микрофлоры выявлен только у 2 пациентов: *Escherichia Coli* (1 больной) и *Streptococcus faecalis* (2 пациента). В контрольной группе ( $p < 0,05$ ) выявлено наличие бактериальной флоры до лечения у 17 (56,7%) больных, после лечения - у 4 (13,3%).

Клинически положительный терапевтический эффект среди пациентов клинической группы наблюдался у 52 (89,6%) из 58, у больных, которые не получали Протефлазид, - только у 19 (63,3%) из 30 пациентов ( $p < 0,05$ ).

Полная эррадикация возбудителей при бактериологическом исследовании наблюдалась у 49 (84,5%) из 58 пациентов через 3 месяца после проведения

терапии с использованием Протефлазида. Кроме того, после проведения комплексной терапии с Протефлазидом повторно у 8 (13,8%) пациентов выявили хламидии и микоплазмы. Необходимо отметить, что у 17 мужчин с высокими титрами антител к вирусу герпеса II типа, выявленных до лечения, отмечалась нормализация данных показателей (от 1:100 до 1:200) спустя три месяца после терапии с Протефлазидом.

В группе больных, не получавших в комплексном лечении Протефлазида, у 12 (40,0%) из 30 выявлены патогенные микроорганизмы через 3 месяца после лечения. То есть, бактериологическая эффективность составила 60,0%. Из них 9 мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий нуждались в дополнительном клинико-лабораторном обследовании в дальнейшем и проведении терапевтических мероприятий.

Исследуя в динамике показатели иммунной системы, следует отметить, что при использовании традиционных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний у мужчин без использования Протефлазида через 3 месяца наблюдалась значительная дестабилизация иммунного гомеостаза.

Повысился уровень сывороточного интерферона до  $11,3 \pm 1,7$  ЕД/мл (в контроле  $3,0 \pm 1,9$  ЕД/мл;  $p < 0,05$ ). Усилилось угнетение способности клеток периферической крови продуцировать  $\alpha$ -интерферон ( $11,2 \pm 4,2$  ЕД/мл, в контроле  $50,4 \pm 8,5$  ЕД/мл;  $p < 0,05$ ) и  $\gamma$ -интерферон ( $5,3 \pm 1,6$  ЕД/мл;  $p < 0,05$ ) *in vitro* в ответ на адекватную индукцию. В свою очередь, наблюдается снижение соотношения CD4+/CD8+ ( $1,42 \pm 0,2$ ; в контроле  $2,56 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и концентрации IgG в сыворотке крови ( $5,37 \pm 1,1$  г/л, в контроле  $11,5 \pm 1,8$  г/л;  $p < 0,05$ ). Повысился уровень спонтанной продукции фактора некроза опухолей до  $29,3 \pm 1,7\%$  (в контроле  $15,0 \pm 4,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), а также индуцированной его продукции до  $52,6 \pm 5,8\%$  (в контроле  $31,6 \pm 5,3\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Оценивая те же показатели в группе больных, получавших в комплексной терапии Протефлазид, необходимо отметить восстановление титров сывороточного интерферона, продукции фактора некроза опухолей, функциональной активности фагоцитирующих клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета уже через 3 месяца после окончания терапии. Оставалась немного пониженной способность клеток периферической крови продуцировать б- и г-интерфероны *in vitro* в ответ на адекватную индукцию (на 38,2 и 41,5% от значений нормы, соответственно), что требовало дополнительного назначения Протефлазида.

Частота возникновения рецидивов заболевания при проведении базисного лечения составила 9 (30,0%) из 30 больных, а при включении в комплекс терапии Протефлазида - 4 (6,8%) из 58 пациентов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведение сравнительного анализа эффективности применения традиционного лечения хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов и разработанного комплекса терапии с включением Протефлазида свидетельствует об эффективности использования препарата, подтвержденной клиническими, микробиологическими, иммунологическими показателями.



Препарат хорошо переносился пациентами. Не зафиксировано ни одного случая побочных эффектов.

### **ВЫВОДЫ**

1. Препарат Протефлазид, включенный в комплексную терапию воспалительных заболеваний мужских половых органов, ускоряет наступление фазы ремиссии. Клиническая эффективность использования препарата составляет 89,6%, бактериологическая - 84,5%, иммунологическая - от 82,4 до 94,3%.

2. Эффективность лечебного действия Протефлазида находится в прямой зависимости от длительности приема. Минимальная эффективная продолжительность лечения составляет 2 месяца.

3. Протефлазид является безопасным, хорошо переносимым препаратом, не дающим побочных эффектов.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать растительный препарат Протефлазид для профилактики и комплексного патогенетического лечения мужчин, страдающих воспалительными заболеваниями половых органов.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки. Вопросы питания 1996; 2: 31.
2. Теселкин Ю.А., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В., Клебанов Г.И., Тюкавкина Н.А. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина. Биофизика 1996; 41 (3):620.
3. Ratty A.K., Das N.P. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship. Biochem. Med. Metab. Biol. 1988; 39: 69-79.
4. Клінічна сексологія та андрологія. Возіанов О.Ф., Горпинченко І.І. (ред). К: Здоров'я; 1996
5. Компендиум 2000/2001 – лекарственные препараты. Коваленко В.Н. Викторов А.П. (ред). К: МОРИОН; 2000.
6. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. К: НПК «Экофарм»; 2003: 64.
7. Методические рекомендации по клиническим испытаниям лечебных средств в Украине. К: МОРИОН; 1999: 1-74.

**«Здоровье мужчины» № 1(12) 2005 (с. 83-86)  
научно-практический журнал**