

Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією

Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

В структурі уrogenітальних інфекцій вірусні захворювання займають помітне місце. Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають перше місце в структурі гінекологічних захворювань і часто можуть бути причиною порушення репродуктивного здоров'я жінки. В Україні запальні захворювання виникають у 30–35% жінок репродуктивного віку. ЗЗОМТ негативно впливають на репродуктивну систему жінок, а їх наслідками є синдром хронічного тазового болю (24%), безплідність трубного та ендокринного генезу (30%), невиношування вагітності (35%), ектопічна вагітність (3–4%).

Якщо раніше пусковим механізмом у розвитку запалення була мікробна інвазія, то за останні 20 років відбулася зміна збудників ЗЗОМТ. На даний час провідним ініціатором ЗЗОМТ є асоціації мікробів: **неспоротвірні грамнегативні** – бактероїди, превотела, фузобактерії та **грампозитивні анаеробні** – пептострептококи, клостридії; **анаеробні грамнегативні** – кишкова паличка, клебсієла, протей, ентеробактерії; **грампозитивні** – ентерокок, стафілокок, стрептокок.

З 80-90-х років провідне місце в генезі ЗЗОМТ займають інфекції, що передаються статевим шляхом: хламідія, мікоплазма, уреapлазма, віруси, *Candida*.

Однією з особливостей запальних процесів жіночих статевих органів нині є асоційований характер їх ураження різними збудниками (уреapлазми, хламідії, мікоплазми, віруси), яким властивий високий тропізм до клітин циліндричного та перехідного епітелію. Найчастіше зустрічаються асоціації кандидамікозів з вірусною інфекцією. Тому маркером «прихованої» вірусної інфекції є, так звана, рецидивуюча «молочниця» (або кандидамікоз), яка не піддається традиційним методам лікування. Крім того, на підставі нашого досвіду можна підкреслити, що інфікування відбувається не завжди статевим шляхом. У разі зниження опірності організму внаслідок модифікації мікробів та вірусів, які переважно вражають верхні дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт та інше, вони стають тропними і до тканин статевих органів.

Для людини патогенними є віруси:

1. Вірус простого герпесу 1-го типу (HSV-1).
2. Вірус простого герпесу 2-го типу (HSV-2).
3. Вірус вітряної віспи та оперізуючого герпесу (VZV або HHV-3).
4. Вірус Епштейна-Барр (EBV або HHV-4).
5. Цитомегаловірус (CMV або HHV-5).
6. Вірус герпесу людини 6-го типу (HSV-6).
7. Вірус герпесу людини 7-го типу (HSV-7).
8. Вірус герпесу людини 8-го типу (HSV-8).
9. Вірус папіломи людини (ВПЛ).

Клінічні прояви вірусної інфекції досить характерні. Так, у разі герпетичної інфекції на фоні загального нездужання характерна поява висипки папульозно-везикулярно-

го характеру в області статевих органів та прилеглих ділянок шкіри.

Виділяють наступні клініко-морфологічні форми генітального герпесу (ГГ):

- 1) Перший клінічний епізод первинного ГГ.
- 2) Рецидивуючий ГГ.
- 3) Безсимптомний (атиповий) ГГ.

Ступені тяжкості ГГ визначають згідно з перебігом захворювання: кількість рецидивів на рік (1–3, 4–5, 6 і більше); тривалість ремісії (1–2, 3–6 місяців, більше 1 року); ступінь пригнічення імунної системи; локалізація та обсяг ураження.

Форми уражень статевих органів, зумовлених вірусом папіломи людини (ВПЛ):

1. Клінічні форми (видимі неозброєним оком):
 - екзофітні кондиломи (типові гострокінцеві, папілярні, папуловидні);
2. Субклінічні форми (невидимі неозброєним оком або безсимптомні, що виявляються тільки при кольпоскопії та/або при цитологічному, гістологічному дослідженні):
 - плоскі кондиломи (типова структура з великою кількістю койлоцитів);
 - малі форми (різноманітні ураження багатошарового плоского та метапластичного епітелію з поодинокими койлоцитами);
 - конділоматозний цервіцит/вагініт;
 - інвертовані кондиломи (з локалізацією в кріптах).
3. Латентні форми (відсутність клінічних, морфологічних або гістологічних змін при виявленні ДНК ВПЛ);
4. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) або плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження:
 - ЦІН I – слабовиражена дисплазія ± койлоцитоз, дискератоз;
 - ЦІН II – виражена дисплазія ± койлоцитоз, дискератоз;
 - ЦІН III – тяжка дисплазія або карцинома *in situ* ± койлоцитоз, дискератоз;
 - мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.

Токсична дія вірусної інфекції має патологічний вплив на практично всі органи і системи.

Щодо центральної нервової системи (ЦНС) можна відмітити, що морфологічні зміни, які виникають в уражених вірусною інфекцією органах, формують патологічні імпульси (патологічну аферентацію) у відділі ЦНС, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. Внаслідок такого впливу виникає патологічна відповідь, і регуляція ендокринної функції яєчників набуває некоординованого характеру, наслідком якого є порушення процесів стероїдогенезу. На початкових етапах захворювання спостерігається збільшення синтезу фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) при відносно нормальних концентраціях лютеїнізуючого гормону (ЛГ). В подальшому (при хронічному перебігу інфекції або при часто рецидивуючих формах) про-

гресує ураження рецепторного апарата яєчників. Підтвердженням цього є значне зростання рівня ЛГ (в 3 і більше разів) відносно ФСГ, при цьому клінічно наявні ознаки ановуляції. Персистенція вірусної інфекції призводить до ще глибших змін в гіпоталамо-гіпофізарній ланці, що проявляється зниженням синтезу ФСГ, ЛГ і свідчить про пригнічення функції цієї ланки нейрогуморальної регуляції.

Вірусна інфекція має пошкоджуючу дію, в першу чергу, на функцію надниркових залоз та яєчників. Токсична дія вірусної інфекції на надниркові залози проявляється зниженням механізмів адаптації. У разі вірусної інфекції виникає внутрішньоклітинне ураження рецепторного апарата епітелію статевих органів, що призводить до деструктивних змін клітини та зміни рівня продукції естрогенів і прогестерону. Найчастішими наслідками такого впливу є зниження синтезу естрогенів та гестагенів, тобто недостатність 1 та 2 фаз, аж до розвитку ановуляції. При ЗЗОМТ мікробної етіології, на відміну від вірусної інфекції, відбувається пригнічення переважно лютеїнової фази. Крім того, у зв'язку з морфологічними змінами тканини ендометрія та зменшенням кількості рецепторів порушується принцип нейрогуморальної регуляції – закон прямого та зворотного зв'язку. На перших порах характерним для перенесеної вірусної інфекції є гормональний дисбаланс: гіпоестрогенія, недостатність лютеїнової фази. За відсутності адекватної терапії на цьому етапі порушення стероїдогенезу посилюється внаслідок напруження функцій системи адаптації. Виникають такі дисгормональні процеси, як гіперандрогенія, відносна гіперестрогенія, ановуляція та гіпоестрогенія (аменорея).

Клінічні прояви цих змін – овуляторні передменструальні, постменструальні та міжменструальні кровотечі. Апогей зазначених патологічних процесів – ановуляція та аменорея. Деструктивні зміни в рецепторному апараті яєчника на фоні вірусної інфекції супроводжуються порушенням синтезу гормонів.

У разі вірусної інфекції функція імунної системи має свої особливості. Зниження інтерференової активності й активності природних кілерів, пригнічення клітинної ланки імунітету (дефіцит Т-клітин), порушення імунної відповіді, підвищене утворення В-лімфоцитів – є одними з факторів розвитку онкопатології.

Вірусні захворювання статевих органів можуть перебігати у латентній, малосимптомній або клінічно вираженій формі, мають схильність до рецидивів, виникнення яких спричиняють ендогенні та екзогенні фактори (низькі й високі температури, ультрафіолетове опромінення, стрес, соціальні захворювання).

Віруси, які тропні до слизової оболонки геніталій, вражають вульву, піхву, шийку матки, ендометрій, епітелій фалопієвих труб. На сьогоднішній день виділяють декілька груп вірусів, які безпосередньо викликають ЗЗОМТ: вірус простого герпесу (ВПГ-1 та ВПГ-2), цитомегаловірус (ЦМВ), папіломавірус (високо- та низькоонкогенний). Решта вірусів діють на репродуктивну систему опосередковано.

Клінічні форми вірусних захворювань:

1. ГГ: маніфестна, абортівна, атипична, субклінічна.
2. ЦМВ: латентна, генералізована з ураженням нервової системи та внутрішніх органів. Деякі дослідники надають ЦМВ особливого значення, вказуючи на те, що його поширеність може згубно впливати на формування інтелектуального потенціалу нації. В гінекологічній практиці все частіше зустрічається локалізація ЦМВ у ендocerвіксі, що проявляється ендocerвіцитами, які не піддаються традиційним методам лікування.

Враховуючи поширеність вірусних інфекцій геніталій, недостатню ефективність наявних методів лікування, ми вважаємо за доцільне подальше вдосконалення терапевтичних заходів щодо даної патології. Всі існуючі традиційні методи лікування включають велику кількість препаратів, які негативно впливають на печінку, ЦНС, судинну систему, нирки. Крім того, лікування ними економічно обтяжливе. Тому при розробці методики лікування жінок з вірусною інфекцією ми намагались зробити її більш доступною та економічно вигідною для пацієнта. Терапію було побудовано за традиційними принципами лікування запальних процесів вірусної етіології: протівірусні, десенсибілізуючі, дезінтоксикаційні, імуномодуючі та симптоматичні заходи. Як протівірусний та імунокоригуючий препарат ми використовували Протефлазід.

Протефлазід – це комбінований протівірусний препарат, який є рідким спиртовим екстрактом диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.). Його основні діючі речовини – флавоноїди, подібні до кверцетину (рутину). Від рутину діючі речовини відрізняються ступенем глікозилювання, місцем приєднання вуглеводних залишків, конфігурацією глікозидних зв'язків. Відмінність флавоноїдів препарату від кверцетину полягає в наявності різних радикалів в ароматичній частині молекули. Протефлазід має високу антивірусну активність, імунокоригуючий ефект, апоптозомодуючу дію та антиоксидантну активність. Пряма протівірусна дія Протефлазиду відбувається в результаті інгібіції вірусспецифічних ферментів тимідинкінази та ДНК-полімерази в інфікованих вірусом клітинах, що сприяє зниженню здатності або повному блокуванню реплікації вірусів. Імунокоригуючий ефект Протефлазиду реалізується за рахунок нормалізації рівня альфа- і гамма-ІФН, що сприяє нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету. Разом з тим, він проявляє апоптозомодуючу дію, завдяки чому прискорюється входження вірусінфікованих клітин в стадію апоптозу та відбувається більш швидка їх елімінація із організму. Вищезазначені ефекти препарату мають істотне значення в механізмах протівірусної та протибактеріальної активності та можуть, на наш погляд, бути використані в терапії герпетичної інфекції.

За період з 2000 по 2006 рр. нами було обстежено 100 жінок репродуктивного віку (18-35 років) з герпетичною інфекцією (ГІ) та 50 жінок з ВПЛ, яким проводилось лікування згідно з запропонованим комплексним методом:

1. Протефлазід – внутрішньо: 3 дні – по 3 краплі тричі на день, 3 дні – по 5 крапель тричі на день, 3 дні – по 7 крапель тричі на день, 3 місяці – по 8-10 крапель тричі на день. Підтримуючу терапію проводили протягом 2-4 місяців по 5 крапель тричі на день (через день).
2. Місцево – ректальні свічки Віферон по 500 тис. од. 1 раз на день, 10 днів.
3. Антигістамінні – 10–14 днів.
4. Вітаміни: В₁ (1,0) в/м через день № 10; В₆ (1,0) в/м через день № 10; В₁₂ (500 мкг) в/м через день № 5; Е (0,2) № 15 та С (0,5) № 10 в/м в циклічному режимі.
5. Еубіотики (після завершення протівірусної терапії).
6. Гепатопротектори – 30–60 днів.
7. Протигрибкові (системні препарати, наприклад, флюконазол).
8. Гормональна корекція (за потребою).

Лікування починали з 1-го дня менструального циклу загальним курсом в 3–6 місяців. Надалі, для профілактики загострень, призначали: Протефлазід повторно через 3 та 6 місяців після основного курсу (пероральний прийом за ви-

щенаведеною схемою протягом 1 місяця); дифлюзол – по 0,15 г на день щомісячно на 3-й день циклу, 3 менструальних цикли. У разі порушень менструального циклу (на перших етапах) рекомендували коригуючу фітотерапію одним з препаратів: ременс, мулімен, дісменорм та ін.

Діагностика ґрунтувалась на мікробіологічних, вірусологічних, серологічних, імунологічних та інструментальних дослідженнях, також проводили оцінку ендокринної функції статевої системи.

Мікробіологічні дослідження включали бактеріоскопію вагінальних мазків, бактеріологічні посіви виділень з цервікального каналу, бактеріоскопію вагінальних мазків, бактеріологічні дослідження вагінального секрету (загальноприйняті методики) із визначенням культуральним методом бактерій та грибів різних таксономічних груп. Серологічними методами визначали рівень специфічних титрів (IgG та IgM) методом ІФА з використанням тест-систем. Вірусологічними методами досліджували матеріал із цервікального каналу на 5–8-й день менструального циклу на наявність вірусного геному методом ПЛР. Крім ВПГ 1 та 2 типів, методом ПЛР визначали наявність наступних збудників: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Toxoplasma gondii* при дослідженні зшкрібків з каналу шийки матки.

Розширену кольпоскопію проводили за загальноприйнятою методикою. Імунологічні дослідження включали вивчення клітинного й гуморального імунітету. Дослідження інтерференового статусу полягало в дослідженні титрів циркулюючого в крові сироваткового інтерферону (ІФН); рівня продукції ІФН- α лейкоцитами периферичної крові за його індукції *in vitro* вірусним індуктором (вірус хвороби Ньюкасла, штам Канзас); рівня продукції ІФН- γ лімфоцитами периферичної крові за його індукції *in vitro* мітогеном (фітогемаглютинін). Титування ІФН (Од/мл) проводили за загальноприйнятою методикою. Здатність моноцитів та нейтрофілів периферичної крові до фагоцитозу вивчали у мікроскопічному тесті (тест-культура *Staphylococcus aureus*, штам 209). Визначали показник фагоцитозу (ПФ, %) та фагоцитарне число (ФЧ, ум. од.). Ідентифікацію поверхневих структур Т- та В-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів проводили за допомогою наборів моноклональних антитіл серії *Leu* у прямому імунофлюоресцентному тесті. Визначали вміст Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), природних кілерних клітин (CD56+), В-лімфоцитів (CD19+) у периферичній крові. Вивчення рівнів імуноглобулінів (г/л) – IgA, IgM, IgG у сироватці крові проводили методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (од. опт. густини) визначали методом преципітації з 3,5% розчином поліетиленгліколю.

Для оцінки ендокринної функції в сироватці крові радіоімунним методом визначали рівні ЛГ, ФСГ, естрадіолу, тестостерону, пролактину на 6–7-й день, та рівні ЛГ, ФСГ, прогестерону на 17–19-й день МЦ (діагностична лабораторія „МТМ”) за допомогою комерційних наборів (KIT) фірми „CEA-IRE Sory” (Франція). Аналізували як абсолютні показники рівня гормонів, так і коефіцієнти співвідношення гонадотропних (ЛГ, ФСГ) та гонадотропних і яєчникових гормонів, а саме: E_2 /ФСГ, E_2 /ЛГ, прогестерон/ЛГ, E_2 /прогестерон. Отримані дані зіставляли з результатами циклічного УЗД. Крім того, для виключення патології щитовидної залози (ЩЗ) та пов'язаних з цим ПМЦ, крім УЗД ЩЗ визначали рівні ТТГ, T_3 , T_4 антитіл до щитовидної залози незалежно від фаз менструального циклу.

Клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження проводили до призначення реабілітаційної терапії та в динаміці через 3 місяці від початку лікування й через 1 рік. Ефективність лікування оцінювали через 1 рік за кількістю рецидивів ГГ та відсутністю ВПЛ у разі проведення ПЛР. ПМЦ на фоні ГГ спостерігалось частіше у заміжніх жінок. Серед перенесених в анамнезі захворювань, що передаються статевим шляхом переважали гарднерельоз та ГГ (60,0 та 57,1% відповідно).

У спектрі клінічних ознак відмічено диспаревнію у 25,7%, свербіж статевих органів – у 51,4%, надмірні виділення – у 34,2%, біль внизу живота – у 31,4%.

Виявлені під час гінекологічного дослідження дані свідчать про ураження слизових оболонок статевих органів у жінок з ПМЦ на фоні вірусної інфекції: дисплазію шийки матки (25,71%), кольпіт (22,0%), цервікоз (42,85%), патологічні виділення, найчастіше сирні (28,5%) та із неприємним запахом (34,2%), злуковий процес органів малого таза (20,0%).

Вивчення клітинного складу вагінальних мазків свідчило про високий рівень лейкоцитів у полі зору ($28,9 \pm 0,4$) та „ключових” клітин ($34,7 \pm 1,6$). Бактеріоскопічне дослідження встановило високу частоту лізису (60,0%) й переважання змішаної мікрофлори (68,6%), з високим рівнем дріжджових клітин (60,0%). Оцінка стану мікробіоценозу піхви вказувала на переважання *G. vaginalis* (у 24 (68,5%) пацієнток з концентрацією $3,56 \pm 0,16$ КУО/мл); *E. coli* (*haem*-) (у 17 (48,5%) пацієнток з концентрацією $1,06 \pm 0,01$ КУО/мл); *Staph. epidermidis* (у 14 (40,0%) пацієнток з концентрацією $2,54 \pm 0,05$ КУО/мл); *Lactobacillus* (у 13 (37,1%) пацієнток з концентрацією $4,64 \pm 0,26$ КУО/мл); *Candida* (у 19 (54,2%) пацієнток з концентрацією $2,37 \pm 0,03$ КУО/мл).

За результатами серологічних досліджень позитивні титри IgG до ВПГ спостерігались у всіх обстежених, зокрема до ВПГ-1 – у 31,4% та до ВПГ-2 – у 51,4%, титри IgG до ВПГ-1 та ВПГ-2 спостерігались у 17,1% обстежених жінок. У значній кількості жінок (60%) визначалась позитивна ПЛР до ВПГ 1 та 2 типів, що свідчить про персистенцію віруса у шийці матки.

У жінок з вірусною інфекцією спостерігаються значні порушення гормонального балансу з переважанням змін, що вказують на ановуляторність менструальних циклів – підвищення концентрації гонадотропних гормонів, гіпоестрогенії, гіпопрогестинемії, гіперандрогенії, а також збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ, що також вказує на ановуляторність менструального циклу.

Як свідчать результати проведених досліджень клітинного імунітету, у жінок з ПМЦ на фоні вірусної інфекції виявляється виражене зниження основних показників фагоцитозу, що вимагає додаткової корекції.

Наявність вірусної інфекції призводить до імунодепресії як клітинної, так і гуморальної ланки, а також до змін у системі інтерферону.

Таким чином, аналіз клінічних характеристик вказує, що вірусна інфекція призводить до появи специфічної симптоматики як генітального, так і соматичного характеру. Наявність вірусної інфекції негативно впливає на стан імунного захисту, рівень ендотоксикозу, спричиняє погіршення ендокринної функції яєчників.

Під час оцінки клінічної ефективності запропонованої методики корекції ПМЦ у жінок з вірусною інфекцією проаналізовано основні клінічні параметри. Всі жінки добре переносили лікування, ускладнень та побічних ефектів не спостерігалось.

Критеріями оцінки ефективності лікування були наступні показники:

- клінічні – нормалізація менструального циклу (регулярність, об'єм крововтрати, безболісність; відсутність загострення вірусної інфекції протягом року;
- гормональні – нормалізація показників гормонів через 3 та 6 місяців лікування;
- імунологічні – нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету через 3 місяці лікування;
- показники специфічних методів дослідження – негативні результати ПЛР із цервікального каналу до ВПГ та відсутність приросту специфічних протигерпетичних антитіл;
- нормалізація мікробіоценозу піхви.

Необхідно зазначити, що клінічна ефективність запропонованої методики складала 82,8% (нормалізація менструальних циклів). За період лікування загострень запального процесу герпетичної етіології не відмічалось.

Після проведеного нами лікування за результатами обстеження на наявність вірусного геному у зшкрібках з цервікального каналу відзначено наступне: відсутність діагностованого антигена ВПГ 1 та 2 типів за даними ПЛР; збільшення титрів IgG ($p < 0,05$) як до ВПГ-1, так і до ВПГ-2. Отже, застосування запропонованої нами методики сприяє нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів. Відсутність збудника при проведенні ПЛР у жінок з ВПЛ ми вважали результатом ефективного лікування, що відмічено у 32 (64,0%) із 50 жінок.

Лімфоцитарна ланка системного імунітету є інформативною щодо прогнозу можливих системних порушень. Отримані дані вивчення впливу запропонованої методики на показники гуморального імунітету (динаміка змін вмісту основних класів імуноглобулінів (А, М, G) у сироватці крові, а також нормалізація рівня інтерферонів – ІФН- α та ІФН- γ) свідчать про поліпшення процесів імуногенезу. Отримані результати змін імунітету підтверджують клінічну ефективність запропонованої методики і пояснюють основні моменти змін стану мікробіоценозу статевих шляхів та імунного статусу у пацієнок із ПМЦ на фоні вірусної інфекції.

Наведені результати динамічного аналізу клінічних, ехографічних та лабораторних даних дають підставу констатувати:

1. Запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку на фоні вірусної інфекції дозволяє знизити частоту ПМЦ в 5,3 разу, зокрема гіпоменструального синдрому – в 2,2, гіпоестрогенії – в 3,5 разу, відновлювати гормональний баланс, імунологічний статус та мікробіоценоз статевих шляхів.

2. Використання протівірусного та імунокоригуючого препарату в комплексному лікуванні дозволяє знизити кількість рецидивів захворювання у разі герпетичної інфекції в 2–3 рази, за ВПЛ – в 1,5–2 рази.

Таким чином, можна відмітити позитивний вплив базової протівірусної терапії на регенерацію функції репродуктивної системи та імуногенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. М: МИА; 2005.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М: Триада-Х; 2003.
3. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Нижний Новгород: НГМА; 1999.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб; 2006.
5. НПК «Экофарм». Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. К; 2003.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М: Триада-Х; 2001.
7. Савельева Г.М., Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности: проблемы, пути, решения, перспективы: Материалы I Международной конференции. Москва 26 апреля 2002. М: Изд-во Рос. ун-та Дружбы народов; 2002.
8. Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек: Сборник трудов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Москва 12-14 апреля 2005. М: ГУ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; 2005.
9. Родионов В. Г. и др. Применение Протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології 2002; 4 (7): 86–90.