



Оценка эффективности препарата Протефлазид при лечении папилломавирусной инфекции: мета-анализ результатов многолетних клинических исследований

В.В. Каминский, д.мед.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, директор Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины, заведующий кафедрой;

М.Н. Шалько, к.мед.н., кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика;

В.С. Михайлов, д.э.н., профессор, и.о. директора; М.В. Лесникова, к.э.н.;

Л.А. Яценко, к.э.н., НИИ статистических исследований, Киев;

А.И. Гриневич, д.мед.н.; Т.А. Броун, НПК «Экофарм», Киев

С целью оценки клинической эффективности препарата Протефлазид® при лечении пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными папилломавирусной инфекцией, проведен мета-анализ клинических исследований методом случай-контроль, в которых принимали участие более 1000 пациентов. Результаты анализа показали, что препарат Протефлазид способствует элиминации вируса папилломы человека из организма, предупреждает рецидивы заболевания, снижает риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов.

Ключевые слова: мета-анализ, вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, патология шейки матки, урогенитальные заболевания, Протефлазид.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — широко распространенная и очень вариабельная группа вирусов. Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, является актуальной в последнее десятилетие в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя в различных возрастных группах. Клетки-мишени для ВПЧ — эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек. Вирусы могут оказывать продуктивное или трансформирующее воздействие на эпителий. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования — папилломы и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии эпителия шейки матки, прогрессирующее

развитие которых приводит к раку шейки матки [15]. На фоне уменьшения количества случаев клинического или запущенного рака шейки матки отмечается стойкая тенденция к увеличению удельного веса внутриэпителиального и микроинвазивного рака шейки матки. В первую очередь такая тенденция наблюдается у молодых женщин, а характерной чертой данной онкопатологии является короткий латентный период, который, по данным ряда авторов, составляет меньше 12 мес.

В настоящее время отмечается общий рост инфицированности ВПЧ. Так, число пациентов с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) за последнее десятилетие в мире увеличилось более чем в 10 раз. Поскольку вирус передается половым путем, основной пик инфицирования приходится на женщин молодого,



активного в половом отношении возраста. По данным различных исследований, частота ВПЧ-инфицирования в возрастной группе 16-29 лет составляет 45-81% [16]. Распространение этого сексуально-трансмиссивного заболевания имеет характер эпидемии. У 88% больных с дисплазией эпителия шейки матки диагностируются цитологические признаки ПВИ, а инфицированные клетки в 80,2% случаев находятся именно в зоне трансформации, которая обеспечивает дифференциацию клеток покровного эпителия шейки матки [27].

Генитальная ПВИ является одной из наиболее распространенных инфекций во всем мире – глобальный показатель ее частоты составляет 11,7% (95% доверительный интервал [ДИ]: 11,6-11,7). Больше 70 видов ВПЧ являются возбудителями заболеваний человека. В мировом масштабе около 630 млн человек инфицировано ВПЧ. При этом чаще всего выявляются пять высокоонкогенных генотипов ВПЧ: ВПЧ-16 (3,2%), ВПЧ-18 (1,4%), ВПЧ-52 (0,9%), ВПЧ-31 (0,8%) и ВПЧ-58 (0,7%) [27].

Однако эти цифры отражают лишь частоту клинических проявлений ВПЧ, а не истинные масштабы инфицированности населения, так как не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции.

ПВИ может протекать в несколько этапов:

- 1) первичное инфицирование, когда вирус локализован на ограниченной анатомической области;
- 2) персистенция вирусного генома в эписомальной форме, что сопровождается продукцией вирусных частичек во время дифференцирования клеток эпителия (на этом этапе возможно вторичное инфицирование);
- 3) онкогенные процессы как следствие взаимодействия вирусных онкогенов с регуляторными белками клетки после интеграции вирусной ДНК в их геном [17].

Диагностика типичических проявлений ПВИ не составляет труда, хотя затруднительным является их выявление на ранних стадиях. Основным методом диагностики ВПЧ-инфицирования является цитологическое и гистологическое исследование (с выявлением койлоцитарных клеток в биоптате), а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением типа вируса.

В литературе свыше 30 лет продолжается дискуссия по поводу выбора наиболее адекватного метода лечения этой категории пациентов. Оно противоречиво и нестандартизировано прежде всего по причине отсутствия лекарственных средств, обладающих прямым противовирусным действием на ВПЧ. Обнадешивающие результаты терапии ранних форм опухолей при постепенном уменьшении объема хирургических вмешательств стали поводом для развития нового направления в онкогинекологии – органосохраняющего лечения (Новикова Е.Г., 1998) [20].

Сложившаяся в последние годы тенденция необоснованного, иногда агрессивного лечения женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, рецидивам заболевания.

Общепринятым способом лечения дисплазии эпителия шейки матки, ассоциированной с ПВИ, является хирургический метод, в т.ч. с использованием электрокоагуляции, криодеструкции и др. В терапевтических целях применяют препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ. Для предупреждения рецидива заболевания применяют рекомбинантные формы интерферонов, индукторы эндогенного интерферона.

До последнего времени в мировой клинической практике не существовало специфической терапии ПВИ. Однако в ходе множественных исследований украинским ученым удалось разработать препарат с прямым противовирусным действием относительно ВПЧ – Протефлазид®.

Протефлазид оказывает специфическую противовирусную активность относительно ВПЧ. В исследованиях на экспериментальных моделях онкогенных ВПЧ *in vitro* показано, что действующее вещество препарата ингибирует репродукцию ВПЧ на 2 lg ID₅₀. Цитологическими исследованиями установлено, что Протефлазид угнетает пролиферативное и деструктивное действие ВПЧ на клетки. Механизм прямого противовирусного действия препарата Протефлазид состоит в ингибировании синтеза ДНК-вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ферментов ДНК-полимеразы и тимидинкиназы.

Протефлазид способствует синтезу эндогенных α- и γ-интерферонов до физиологически активного уровня (без возникновения явления рефрактерности), что повышает неспецифическую резистентность к вирусной и бактериальной инфекции, нормализует иммунный статус. Препарат также препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов (угнетает свободно-радикальные процессы) и является модулятором апоптоза, способствуя элиминации инфицированных клеток.

В клинических исследованиях показано, что при местном применении (суппозитории и вагинальные тампоны с раствором препарата) Протефлазид способствует восстановлению защитной функции слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим и С₃-компонент комплемента) [21].

Цель исследования состояла в проведении мета-анализа и оценке клинической эффективности препарата Протефлазид для лечения пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ.

**Материалы и методы исследования**

Информация о клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности препарата Протефлазид у пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ, получена с помощью информационно-поисковых систем в сети Интернет. Перечень публикаций клинических исследований за период с 2002 по 2015 гг. представлен в таблице 1. Основные этапы мета-анализа базируются на общепринятых методологических и методических подходах в данной сфере, обобщают данные нескольких аналогичных исследований в единый результат и позволяют оценить эффективность лечения на значительно большей выборке, чем в отдельном исследовании.

Программное обеспечение. Для обеспечения более высокой степени достоверности полученных

результатов было использовано одновременно две специализированные статистические программы RevMan и Comprehensive meta-analysis.

Критерии включения

В мета-анализ были включены исследования, которые соответствовали следующим критериям:

1. Исследование осуществлено по методу случай-контроль и сфокусировано на изучении клинической эффективности препарата Протефлазид в лечении пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ.

2. Обязательное подтверждение клинического диагноза у всех больных с патологией шейки матки и урогенитальными заболеваниями, обусловленными ПВИ.

3. Опубликованные данные по оценке эффективности препарата Протефлазид являются полными.

Таблица 1. Перечень публикаций, отражающих эффективность препарата Протефлазид в лечении пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ

Автор	Год	Страна	Общее к-во пациентов	Сфера применения препарата Протефлазид	Результаты клинических исследований
Радионов В.Г. [17]	2002	Украина	39	Клинические проявления ПВИ (кондиломы)	Существенное уменьшение рецидивов кондиломатозных проявлений
Вакуленко Г.А. [20]	2003	Украина	599	Патология шейки матки	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Макагонова В.В. [13]	2003	Украина	48	Предраковые заболевания шейки матки	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Маланчук Л.М. [4]	2003	Украина	22	Дисплазия шейки матки на фоне ПВИ	Существенный регресс дисплазии
Палийчук О.В. [9]	2004	Украина	11	Начальная форма рака шейки матки	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Кишакевич И.Т. [8]	2004	Украина	120	Доброкачественные процессы шейки матки	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Кишакевич И.Т. [26]	2003	Украина	44	Патология шейки матки	Полное восстановление активности лизоцима сыворотки крови и цервикального содержимого
Галникина С.О. [2]	2004	Украина	356	Патология кожи и слизистых оболочек у женщин с постоварио-эктомическим синдромом	Устранение несостоятельности иммунной системы
Грищенко О.В. [10]	2005	Украина	33	ПВИ у беременных	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, отсутствие рецидивов
Лесовой В.Н. [21]	2006	Украина	34	Урогенитальная ПВИ	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, устранение лейкопении и нейтропении в периферической крови
Волошина Н.Н. [12]	2007	Украина	136	Патология шейки матки у беременных	Существенное уменьшение репликации ВПЧ
Герасимова Т.В. [5]	2007	Украина	150	Нарушения менструального цикла, вызванные вирусной инфекцией	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины



Продолжение таблицы 1

Автор	Год	Страна	Общее к-во пациентов	Сфера применения препарата Протефлазид	Результаты клинических исследований
Лалианци Э.И. [23]	2010	Российская Федерация	625	Вирусассоциированные виды урогенитальной патологии	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, регресс дисплазии шейки матки
Ромащенко О.В. [14]	2010	Украина	32	Хронические воспалительные заболевания гениталий, осложненные ВПЧ	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Романюк М.Г. [7]	2011	Украина	187	ПВИ у мужчин	Существенное уменьшение рецидивов кондиломатозных проявлений, существенное уменьшение репликации ВПЧ
Годлевська Н.А. [3]	2012	Украина	32	Патология шейки матки	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, улучшение кольпоскопической картины
Абдираимова Р.Б. [18]	2013	Казахстан	12	Папилломавирусная урогенитальная инфекция	Существенное уменьшение репликации ВПЧ, устранение лейкопении и нейтропении в периферической крови
Запорожан В.М. [6]	2014	Украина	80	Генитальная папилломавирусная инфекция	Существенное уменьшение репликации ВПЧ
Каминский В.В. [21]	2015	Украина	76	Дисплазия эпителия шейки матки, обусловленная ПВИ	Существенное уменьшение репликации ВПЧ

В соответствии с вышеуказанными критериями в мета-анализ были включены восемь клинических исследований по типу случай-контроль, 11 – исключены. Публикации исследований охватывали период с 2002 по 2015 гг.

Из отобранных восьми исследований основную группу составили 539 пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ, которым был назначен препарат Протефлазид перорально по схеме или в виде местных аппликаций и вагинальных тампонов с раствором препарата. Группу контроля составили 498 человек. При этом пациентам обеих групп до и после лечения проведено тщательное обследование, включающее общепринятые клинические и лабораторно-инструментальные исследования, ультразвуковое исследование органов малого таза, анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета, уретроскопию и кольпоцервикоскопию. В качестве основного

метода диагностики был использован метод ПЦР с определением ВПЧ 16-, 18-, 31- и 33-го типов.

Мета-анализ проводился по трем показателям:

1. Частота рецидивов кондиломатозных проявлений.
2. Частота выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР.
3. Частота исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ, определяемая с помощью метода ПЦР.

По показателю частоты рецидивов кондиломатозных проявлений исследовано 106 пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ, из которых 65 составили основную группу, а 41 – контрольную.

По показателю частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР исследовано 965 пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ, из которых 494 вошли в основную группу, а 471 – в контрольную (табл. 2).

Таблица 2. Частота выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР

Автор, год	Основная группа		Контрольная группа	
	К-во пациентов, у которых выявлено ВПЧ методом ПЦР	Общее к-во пациентов	К-во пациентов, у которых выявлено ВПЧ методом ПЦР	Общее к-во пациентов
Макагонова В.В., 2003	1	9	5	12
Маланчук Л.М., 2003	1	12	4	10
Лесовой В.Н., 2006	2	20	8	14
Лалианци Э.И., 2010	34	307	96	318
Романюк М.Г., 2011	27	108	64	79
Каминский В.В., 2015	0	38	3	38
Всего	65	494	180	471



По показателю частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ по результатам ПЦР исследовано 1037 пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ, из которых 539 составили основную группу, а 498 – контрольную.

Результаты и обсуждение

Объединение данных для анализа

В таблице 3 представлены статистические данные мета-анализа на основе выявления отношения шансов (ОШ) частоты рецидивов кондиломатозных проявлений.

На рисунке 1 представлена диаграмма типа forest plot с результатами мета-анализа на основе выявления ОШ частоты рецидивов кондиломатозных проявлений у пациентов основной и контрольной групп.

Значение χ^2 -критерия ($P = 0,34$) и I^2 -теста ($I^2 = 6\%$) свидетельствуют об однородности данных исследований, поэтому выбрана модель с фиксированным эффектом. Р-значение критерия Фишера ($P = 0,003$) демонстрирует значимость выбранного эффекта.

Значение ОШ = 0,18 свидетельствует о том, что вероятность частоты рецидивов кондиломатозных проявлений в основной группе в 5,5 раз ниже, чем в контрольной.

Наибольший вес имеет исследование О.В. Грищенко и соавт. (2005), которые отмечают, что при применении препарата Протефлазид регрессия кондилом проявлялась в уменьшении размеров образований на коже и слизистых оболочках [10]. Проведенный В.Г. Радионовым и соавт. (2002) анализ лейкограмм свидетельствует о положительном влиянии Протефлазида на естественную резистентность организма

пациентов основной группы [17]. В.Н. Лесовой и соавт. (2006) указывают, что данный препарат повышает эффективность терапии на 15-17%, положительный эффект его воздействия носит более стойкий характер. Вместе с тем снижается риск передачи инфекции половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов на 47-50% [21].

В таблице 4 представлены статистические данные мета-анализа на основе определения ОШ частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР.

На рисунке 2 представлена диаграмма типа forest plot с результатами мета-анализа на основе определения ОШ частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР у пациентов основной и контрольной групп.

Значение χ^2 -критерия ($P = 0,06$) свидетельствует еще об однородности, а таковое I^2 -теста ($I^2 = 53\%$) указывает на незначительную неоднородность данных исследований, поэтому для надежности выбрана модель со случайным эффектом. Р-значение критерия Фишера ($P = 0,00001$) демонстрирует значимость выбранного эффекта.

Значение ОШ = 0,15 свидетельствует о том, что вероятность частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР в основной группе в 6,7 раз ниже, чем в контрольной.

Наибольший вес для исследования имели работы Э.И. Лалианци и М.Г. Романюка. В частности, Э.И. Лалианци и соавт. (2010) установили, что препарат Протефлазид имеет высокую эффективность в лечении вирусассоциированной вульвовагинальной патологии [23]. В клиническом исследовании, проведенном М.Г. Романюк и соавт. (2001), выявлено, что при курсовом приеме данного препарата наблюдается снижение частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ [7].

Таблица 3. Статистические данные мета-анализа на основе определения ОШ частоты рецидивов кондиломатозных проявлений

Автор, год	ОШ	Нижняя граница	Верхняя граница	Стандартная ошибка
Радионов В.Г., 2002	0,393	0,074	2,077	0,850
Грищенко О.В., 2005	0,032	0,002	0,645	1,537
Лесовой В.Н., 2006	0,193	0,018	2,089	1,215
Фиксированный эффект	0,211	0,061	0,731	–



Неоднородность: $\chi^2 = 2,14$; $df = 2$ ($P = 0,34$); $I^2 = 6\%$
Тест на общее воздействие: $Z = 2,94$ ($P = 0,003$)

*Метод Мантеля – Ханзеля с фиксированным эффектом.

Рис. 1. Результаты мета-анализа на основе выявления ОШ частоты рецидивов кондиломатозных проявлений у пациентов основной и контрольной групп



Таблица 4. Статистические данные мета-анализа на основе определения ОШ частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР

Автор, год	ОШ	Нижняя граница	Верхняя граница	Стандартная ошибка
Макагонова В.В., 2003	0,175	0,016	1,881	1,212
Маланчук Л.М., 2003	0,136	0,012	1,513	1,228
Лесовой В.Н., 2006	0,083	0,014	0,506	0,920
Лалианци Э.И., 2010	0,288	0,187	0,442	0,219
Романюк М.Г., 2011	0,078	0,038	0,159	0,363
Каминский В.В., 2015	0,132	0,007	2,641	1,530
Случайный эффект	0,145	0,069	0,307	–

Автор, год	Группы				Значимость, %	ОШ М-Н, Random*, 95% ДИ	ОШ М-Н, Random*, 95% ДИ
	Основная		Контрольная				
	К-во случаев	Всего	К-во случаев	Всего			
Макагонова В.В., 2003	1	9	5	12	8,0	0,17 (0,02; 1,88)	
Маланчук Л.М., 2003	1	12	4	10	7,9	0,14 (0,01; 1,51)	
Лесовой В.Н., 2006	2	20	8	14	12,2	0,08 (0,01; 0,51)	
Лалианци Э.И., 2010	34	307	96	318	36,4	0,29 (0,19; 0,44)	
Романюк М.Г., 2011	27	108	64	79	30,1	0,08 (0,04; 0,16)	
Каминский В.В., 2015	0	38	3	38	5,4	0,13 (0,01; 2,64)	
Всего (95% ДИ)		494		471	100	0,15 (0,07; 0,31)	
Общее к-во случаев	65		180				

Неоднородность: $Tau^2 = 0,35$; $\chi^2 = 10,53$; $df = 5$ ($P = 0,06$); $I^2 = 53\%$

Тест на общее воздействие: $Z = 5,05$ ($P < 0,00001$)

0,01 0,1 1 10 100
В поддержку терапии В поддержку контроля

*Метод Мантеля – Ханзеля со случайным эффектом.

Рис. 2. Результаты мета-анализа на основе определения ОШ частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР у пациентов основной и контрольной групп

В.В. Каминским (2015) установлено, что на фоне терапии Протефлазидом устраняются дисбиотические состояния микрофлоры влагалища, а также повышаются показатели местного иммунитета [21].

В таблице 5 представлены статистические данные мета-анализа на основе выявления ОШ частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью ПЦР.

На рисунке 3 представлена диаграмма типа forest plot с результатами мета-анализа на основе выявления ОШ частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ,

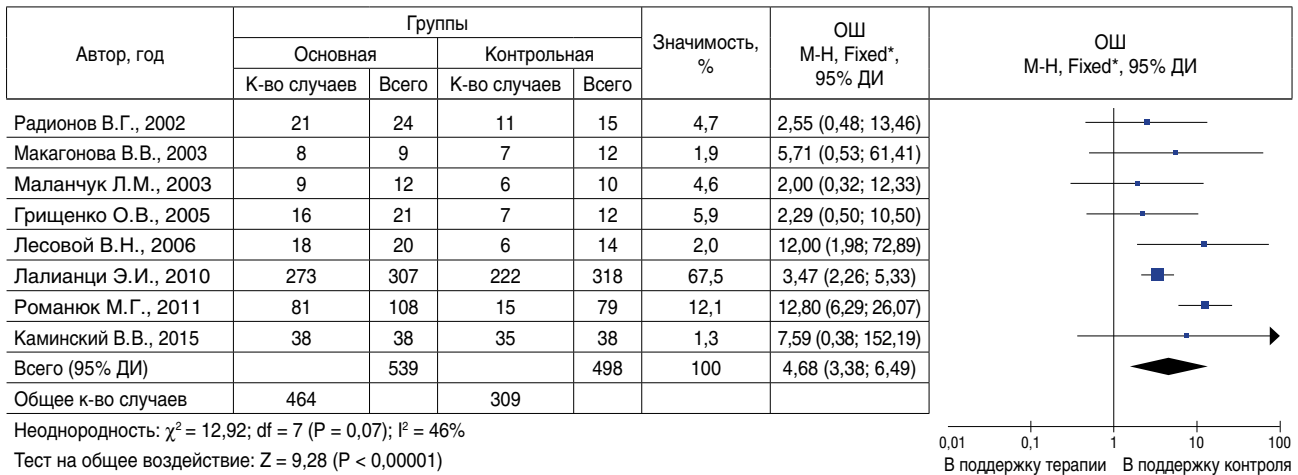
определенной с помощью ПЦР у пациентов основной и контрольной групп.

Величины χ^2 -критерия ($P = 0,07$) и I^2 -теста ($I^2 = 46\%$) свидетельствуют об однородности данных исследований, поэтому выбрана модель с фиксированным эффектом. Р-значение критерия Фишера ($P = 0,00001$) демонстрирует значимость выбранного эффекта.

Показатель ОШ = 4,68 свидетельствует о том, что вероятность частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью ПЦР, в основной группе в 4,7 раз выше, чем в контрольной.

Таблица 5. Статистические данные мета-анализа на основе выявления ОШ частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью ПЦР

Автор, год	ОШ	Нижняя граница	Верхняя граница	Стандартная ошибка
Радионова В.Г., 2002	2,545	0,481	13,458	0,850
Макагонова В.В., 2003	5,714	0,532	61,410	1,212
Маланчук Л.М., 2003	2,000	0,324	12,329	0,928
Грищенко О.В., 2005	2,286	0,497	10,503	0,778
Лесовой В.Н., 2006	12,000	1,976	72,890	0,920
Лалианци Э.И., 2010	3,472	2,260	5,334	0,219
Романюк М.Г., 2011	12,800	6,285	26,067	0,363
Каминский В.В., 2015	7,592	0,379	152,187	1,530
Фиксированный эффект	4,681	3,346	6,495	–



*Метод Мантеля – Ханзеля с фиксированным эффектом.

Рис. 3. Результаты мета-анализа на основе выявления ОШ частоты исчезновения (существенного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью ПЦР, у пациентов основной и контрольной групп

Большой интерес представляют работы Э.И. Лалианци и М.Г. Романюка. Так, М.Г. Романюк и соавт. (2001) в своем исследовании отмечают снижение степени дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. По мнению авторов, перспективной является комбинация перорального курсового приема Протефлазида и местного применения аппликаций с раствором этого препарата, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства [7].

В.В. Макагонова и соавт. (2003) отмечают, что у пациенток с ВПЧ-инфекцией уже на 21-й день терапии Протефлазидом в 88,88% случаев зарегистрировано исчезновение репликации указанных вирусов в клетках многослойного эпителия; в группе сопоставления – только у 58,34% пациенток [13]. Проведение СО₂-лазеровапоризации патологических участков привело к полной эпителизации шейки матки, что подтверждено результатами кольпоскопии.

Клиническое исследование Л.М. Маланчук и соавт. (2003) показало, что в группе лиц, принимавших препарат Протефлазид перорально, регресс дисплазии наступил в 60% случаев, а в группе, в которой помимо перорального приема, применяли еще и вагинальные тампоны с раствором препарата – в 83,3% случаев [4]. Следовательно, одновременное пероральное и внутривагинальное использование препарата существенно повышает эффективность терапии.

Анализ чувствительности полученных результатов

Анализ чувствительности был проведен таким образом, чтобы оценить влияние каждого отдельного исследования на объединенные данные, опуская индивидуальные исследования. Результаты анализа чувствительности показали, что ни одно отдельное исследование значительно не повлияло на объединенные данные, что указывает на статистически надежные результаты.

Оценка необъективности публикаций

Графики типа funnel plot были использованы для оценки необъективности публикаций, включенных в исследование (рис. 4-6). Практически все значения стандартной ошибки на рисунках 4-6 находятся в пределах воронки, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки.

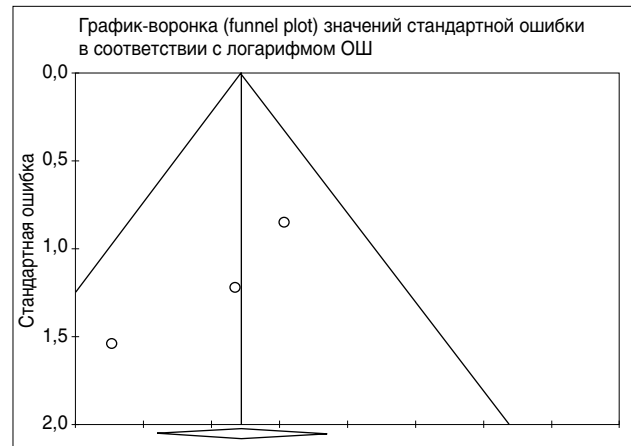


Рис. 4. График-воронка для показателя частоты рецидивов кондиломатозных проявлений

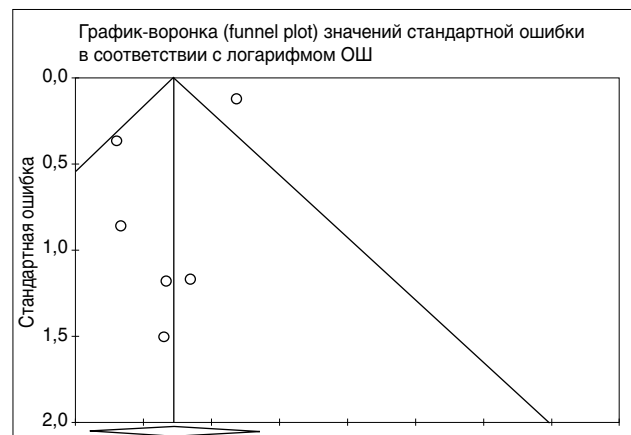


Рис. 5. График-воронка для показателя частоты выявления ВПЧ с помощью метода ПЦР

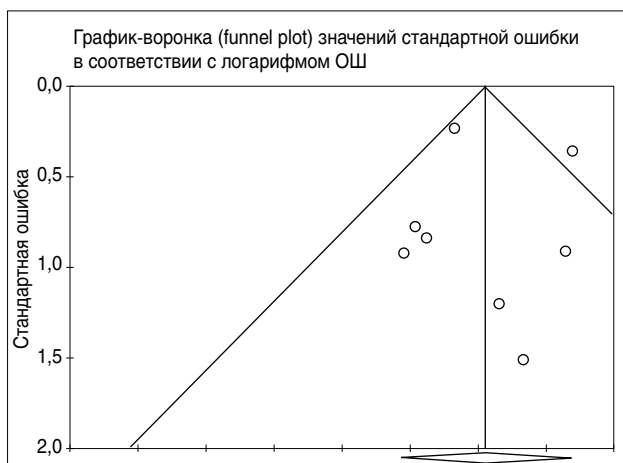


Рис. 6. График-воронка для показателя частоты исчезновения (суущественного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью ПЦР

Выводы

Мета-анализ свидетельствует: вероятность частоты рецидивов кондиломатозных проявлений в основной группе в 5,5 раз ниже, чем в контрольной; вероятность частоты выявления ВПЧ (с помощью метода ПЦР) в основной группе в 6,7 раз ниже, чем в контрольной; вероятность частоты исчезновения (существеного уменьшения) репликации ВПЧ, определенной с помощью метода ПЦР, в основной группе в 4,7 раз выше, чем в контрольной.

Таким образом, данные мета-анализа подтверждают высокую эффективность препарата Протефлазид в лечении пациентов с урогенитальными заболеваниями и патологией шейки матки, обусловленными ПВИ. Протефлазид способствует элиминации ВПЧ из организма, предупреждает рецидивы заболевания и снижает риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов.

Протефлазид в форме капель и свечей можно рекомендовать как эффективное противовирусное средство для лечения патологии шейки матки и урогенитальных заболеваний, обусловленных ПВИ, как препарат этиопатогенетической терапии в острый период, период реконвалесценции и в условиях персистенции ВПЧ.

Список использованной литературы

1. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 58-60.
2. Галникіна С.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування патології шкіри та слизових оболонок у жінок з постоваріоектомічним синдромом: Автореф. дис. д-ра мед.наук: спец. 14.10.10 «Акушерство та гінекологія» / О.С. Галникіна. – К., 2004. – 39 с.
3. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у лікуванні

патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 80-83.

4. Застосування препарату Протефлазид у комплексному лікуванні дисплазій шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції / Л.М. Маланчук, Т.В. Зайкова, В.М. Флехнер, Н.І. Багній // Науково-практичний журнал «Вісник наукових досліджень». – 2003. – № 4 (33). – С. 77-78.

5. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 76-79.

6. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок / В.М. Запорожан, В.Г. Маричереда, Л.І. Дімчева / Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (12). – С. 93-104.

7. Использование Протефлазида для лечения папилломавирусной инфекции для мужчин / М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов // Здоровье мужчины. – 2011. – № 3. – С. 124-126.

8. Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 116-118.

9. Клінічний досвід використання препарату Протефлазид у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки / О.В. Палійчук // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 49-50.

10. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных // О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая, С.А. Пак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 112-115.

11. Методика застосування препарату Протефлазид в терапії фонових захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичних інфекціях / Кишакевич І.Т., Кучеренко К.В. // Інформаційний лист. – К., 2003. – № 129. – 3 с.

12. Мониторинг шейки матки у беременных / Н.Н. Волошина, О.Ю. Петрова, Т.П. Кузнецова, Л.И. Елизарова, Е.С. Кошлакова // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63-67.

13. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності Протефлазиду в комплексі лікування / В.В. Макагонова, Н.Г. Корнієць, Н.О. Удовіка // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 241-251.

14. Оцінка клінічної ефективності Протефлазиду в терапії хронічних запальних захворювань геніталій, ускладнених папіломавірусною інфекцією [Звіт] / ДУ «Інститут урології НАМН України», відділ сексопатології і андрології. – Київ, 2010. – 29 с.



15. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика): информационно-методическое пособие / Е.В. Фоляк, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров, А.В. Якимова, В.Р. Мухамедшина, А.В. Усова. – Новосибирск: Вектор-Бест. – 2010. – 88 с.

16. Предраковые заболевания шейки матки [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье. – 2005. – 8 с.

17. Применение Протефлазид в комплексной терапии папилломавирусной инфекции / В.Г. Радионов, С.В. Шведюк, Ю.В. Семиряд, Д.В. Радионов, И.Е. Шедания, Ю.Л. Коротин // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 86-90.

18. Протефлазид в лечении папилломавирусных урогенитальных инфекций / Р.Б. Абдираимова, М.Е. Мамбетова, З.А. Абдурасимова, Х.М. Сатанова, У.Е. Тлеубергенова, А.Ж. Исабекова // Вестник ЮКГФА «Хабаршысы». – 2013. – № 1 (62). – С. 129-131.

19. Протефлазид: специфическая активность в доклинических исследованиях и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В.В. Каминский, М.Н. Шалько, Л.И. Воробьева, О.В. Ромащенко, А.И. Гриневиц // Здоровье женщины. – № 2 (99). – 2015. – С.128-138.

20. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки / Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич, А.В. Базарная // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 50-52.

21. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид®, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид®, капли, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией [Отчет] / Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – К., 2015. – 78 с.

22. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 331 с.

23. Эффективность натуральных иммуномодуляторов в лечении заболеваний, вызванных онкогенными вирусами: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Э.И. Лалианци, Н.Р. Сафронникова, Л.А. Редько, В.М. Мерабишвили // (2-3 сентября 2010). – СПб. – 2010. – С. 57-60.

24. Эффективность препарата Протефлазид в комплексной терапии больных с урогенитальной папилломавирусной инфекцией / В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева // Здоровье мужчины. – 2006. – № 2. – С. 230-232.

25. Bero L., Rennie D. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. JAMA 1995; 274:1935-8.

26. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фонними захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 58-60.

27. Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В.В. Каминский, М.Н. Шалько, Л.И. Воробьева, О.В. Ромащенко, А.И. Гриневиц // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 122-132.

Оцінка ефективності препарату Протефлазид при лікуванні папіломавірусної інфекції: мета-аналіз результатів багаторічних клінічних досліджень

В.В. Камінський, М.Н. Шалько, В.С. Михайлов, М.В. Леснікова, Л.О. Ященко, О.Й. Гриневиц, Т.А. Броун

З метою оцінки клінічної ефективності препарату Протефлазид при лікуванні пацієнтів із урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими папіломавірусною інфекцією, проведено мета-аналіз клінічних досліджень методом випадок-контроль, в яких брали участь понад 1000 пацієнтів. Результати аналізу показали, що препарат Протефлазид сприяє елімінації вірусу папіломи людини з організму, попереджає рецидиви захворювання і знижує ризик виникнення вірусіндукованих неопластичних процесів.

Ключові слова: мета-аналіз, вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція, патологія шийки матки, урогенітальні захворювання, Протефлазид.

Evaluation of efficacy of Proteflazid in the treatment of HPV-infection: meta-analysis of long-term clinical trials results

V.V. Kaminskyi, M.N. Shalko, V.S. Michailov, M.V. Lesnikova, L.A. Yashchenko, O.I. Grynevych, T.A. Broun

To evaluate the clinical efficacy of Proteflazid in treatment of patients with urogenital diseases and cervical pathology caused by HPV infection a meta-analysis of clinical case-control trials, which involved more than 1,000 patients, was performed. The results showed that Proteflazid eliminates human papillomavirus from the body, prevents the recurrence of the disease, reduces the risk of virus-induced neoplastic processes.

Keywords: meta-analysis, human papillomavirus, papillomaviral infection, cervical pathology, urogenital diseases, Proteflazid.

①