

*Створено природою заради
здоров'я та довголіття
людей*



ТОВ «НВК
«Екофарм»

Науковий редактор
д. мед. н. Гриневич О. Й.

ПРОТЕФЛАЗІД®: **КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД**

КИЇВ, 2024

УДК 615.281.8
615.03
П86

У збірнику наукових статей викладено основи прямої протигвірусної дії широкого спектра лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та лікарських форм на його основі – ФЛАВОВІР® (сироп) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) в клінічних умовах використання при інфекціях, зумовлених вірусами гострих респіраторних інфекцій (зокрема грипу та SARS-CoV-2), а також вірусами герпесу, папіломи людини, гепатитів (В і С) та при змішаних формах вірусно-бактеріальних інфекцій.

Науковий матеріал та відповідні висновки подано на основі багаторічного клінічного досвіду використання зазначених лікарських засобів із залученням систематичного та метааналізів, що демонструє доказовість одержаних клінічних даних при лікуванні захворювань, викликаних різними вірусними етіологічними чинниками, для лікування яких практикуючі лікарі використовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у різних лікарських формах (краплі, сироп, супозиторії).

Книга для сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, інфекціоністів та лікарів інших спеціальностей. Книга буде цікавою для кожної та кожного, хто піклується про здоров'я й довголіття як особисте, так і своїх рідних та близьких.

Науковий редактор:

ГРИНЕВИЧ Олександр Йосипович – доктор медичних наук, Лауреат Премії Кабінету Міністрів України, заслужений діяч науки і техніки України.

Рецензенти:

ЗАДОРОЖНА Вікторія Іванівна – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

ТОЛСТАНОВ Олександр Костянтинович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, проректор з науково-педагогічної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, заслужений лікар України.

The collection of scientific works describes the basics of the direct antiviral action of a wide range of the drug PROTEFLAZID® (drops) and dosage forms based on it – FLAVOVIR® (syrup) and PROTEFLAZID® (suppositories) in clinical conditions of use in viral infections caused by viruses of acute respiratory infections (including influenza and SARS-CoV-2); viruses: herpes, human papilloma, hepatitis (B and C) and mixed forms of viral and bacterial infections.

The scientific material and relevant conclusions are presented on the basis of many years of clinical experience in the use of the specified drugs with the involvement of systematic and meta-analyses, which demonstrates the evidence of the obtained clinical data in the treatment of diseases caused by various viral etiological factors, for the treatment of which practitioners used the drug PROTEFLAZID® or its medicinal forms (drops, syrup, suppositories).

A book for family doctors, pediatricians, therapists, infectious disease specialists and doctors of other specialties. The book will be interesting for everyone who cares about health and longevity both personally and for their relatives and friends.

«PROTEFLAZID®: clinical experience» / Ed.: O. Hrynevych – Kyiv. – 2024. – 478 p.

П86 **ПРОТЕФЛАЗІД®: клінічний досвід** /
Науковий редактор д. мед. н. Гриневич О. Й. –
Київ. – 2024. – 478 с.
ISBN 978-966-2544-98-5

УДК 615.281.8 (615.03)

© ТОВ «НБК «Екофарм»

Науковий редактор д. мед. н. Гриневич О. Й.,
2024

© П86 Гриневич О. Й., 2024

ISBN 978-966-2544-98-5

Розділ 1. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ)

1.1. Лікування та профілактика грипу з використанням біофлавоноїдів <i>Абатуров О. С., Височина І. Л.</i>	11
1.2. ФЛАВОВІР® у профілактиці інфекційних хвороб у дітей першого року життя <i>Зубаренко О. В., Десятьська Ю. В., Шевченко І. М., Горностаєва Н. Ю.</i>	17
1.3. Гострі респіраторні інфекції у дітей, новітні тенденції противірусної терапії <i>Андрікевич І. І.</i>	23
1.4. Ефективність превентивного використання флавоноїдів у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання <i>Височина І. Л., Абатуров О. С.</i>	30
1.5. Превентивна та лікувальна ефективність біофлавоноїдів у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями <i>Муквіч О. М., Камінська Т. М.</i>	37
1.6. ФЛАВОВІР® у педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування <i>Бекетова Г. В., Хайтович М. В., Гриневич О. Й.</i>	45
1.7. Аналіз результатів клінічних досліджень впливу флавоноїдів на деякі показники клітинного імунітету у дітей та дорослих <i>Бекетова Г. В., Кузнєцова Л. В., Гриневич О. Й., Броун Т. А., Момотюк Л. Є., Мотузка О. М., Яценко Л. О.</i>	55
1.8. ПРОТЕФЛАЗІД® vs COVID-19: успіхи досліджень <i>Гриневич О. Й., Панасюк О. Л., Борцов С. П., Матяш В. І.</i>	75
1.9. Ефективність використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій в умовах пандемії COVID-19, викликаной коронавірусом SARS-CoV-2 <i>Гриневич О. Й., Борцов С. П., Матяш В. І., Момотюк Л. Є., Мотузка О. М., Яценко Л. О.</i>	83

Розділ 2. Герпесвірусні захворювання (ГВЗ)

2.1. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність при інфекціях, спричинених вірусами герпесу в умовах доклінічного вивчення та ефективність/безпека застосування у клінічній практиці (систематичний огляд) <i>Матяш В. І., Гриневич О. Й., Панасюк О. В., Соломаха Л. М.</i>	105
2.2. ПРОТЕФЛАЗІД®: досвід клінічного застосування у дітей молодшого та дошкільного віку. Систематичний огляд післяреєстраційних спостережень за безпекою та ефективністю <i>Бекетова Г. В., Гриневич О. Й., Соломаха Л. М., Головня Н. І.</i>	134
2.3. Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності та безпеки препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні та профілактиці герпесвірусної інфекції у дітей <i>Крамарьов С. О., Михайлов В. С., Гриневич О. Й., Виговська О. В., Леснікова М. В., Яценко Л. А., Броун Т. А.</i>	149
2.4. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність при вірусній інфекції Епштейна-Барр в умовах доклінічного вивчення, ефективність та безпека в клініці (систематичний огляд) <i>Гриневич О. Й., Крамарьов С. О., Матяш В. І., Соломаха Л. М., Виговська О.</i>	162
2.5. Терапевтична ефективність і безпека супозиторіїв та крапель ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів із загостренням герпетичної інфекції <i>Корнацька А. Г., Ревенько О. О., Гриневич О. Й., Шепетько М. В.</i>	174

Розділ 3. Папіломавірусна інфекція (ПВІ)

- 3.1. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд)
Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й. 185
- 3.2. Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень
Камінський, В. В., Шалько М. Н., Михайлов В. С., Леснікова М. В., Яценко Л. О., Гриневич О. Й., Броун Т. А. 204
- 3.3. Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (СІН) легкого та помірного ступенів, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією
Камінський В. В., Суханова А. А., Шалько М. Н., Суменко В. В., Лавренюк Ю. В. 215
- 3.4. Застосування флавоноїдних глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок
Запорожан В. М., Марічерда В. Г., Дімчева Л. І. 225
- 3.5. Порівняльна ефективність і безпека супозиторіїв та крапель ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнок із дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією
Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й. 231
- 3.6. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусами папіломи людини
Годлевська Н. А., Старовср А. В. 237
- 3.7. Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнок із ВПІ-інфекцією у репродуктивному віці
Волошина Н. М., Званцева Е. Д. 247
- 3.8. Результати клінічної та молекулярно-гістологічної оцінки ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в лікуванні папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією
Потапов В. О. 259

Розділ 4. Вірусно-бактеріальна змішана інфекція (ВБМІ)

- 4.1. ПРОТЕФЛАЗІД®: лікування герпесвірусної та змішаної інфекцій.
Метааналіз результатів клінічних досліджень
Матяш В. І., Гриневич О. Й., Броун Т. А. 271
- 4.2. Терапевтична ефективність супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® при змішаній урогенітальній вірусно-бактеріальній інфекції
Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А., Сікачова І. С., Шепетько М. В. 292
- 4.3. Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей
Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б., Виговська О. В. 300
- 4.4. ПРОТЕФЛАЗІД® та місцевий імунітет при захворюваннях, спричинених папіломавірусами людини, герпесвірусами та змішаними сечостатевими інфекціями
Камінський В. В., Чернишов В. П., Гриневич О. Й., Бенюк В. О., Корнацька А. Г., Шалько М. Н., Усевич І. А., Ревенько О. А., Шепетько М. В., Соломаха Л. М. 310

Розділ 5. Вірусні гепатити (ВГ)

- 5.1. Вірусні гепатити: статистичний аналіз клінічних досліджень ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®
Матяш В. І., Гриневич О. Й., Яценко Л. О. 321

5.2. ПРОТЕФЛАЗИД®: специфічна активність щодо вірусу гепатиту С у доклінічних дослідженнях; ефективність та безпека при лікуванні гепатитів В і С у клінічній практиці (систематичний огляд) <i>Печінка А. М., Гриневич О. Й., Крючко Т. А., Шагінян В. Р., Соломаха Л. М.</i>	337
---	-----

Розділ 6. Ефективність та безпека використання у вагітних

6.1. ПРОТЕФЛАЗИД® у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування <i>Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й.</i>	359
6.2. ПРОТЕФЛАЗИД®: метааналіз результатів клінічних досліджень з оцінювання ефективності та безпечності застосування у вагітних <i>Бенюк В. О., Кувіта Ю. В., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б., Усевич І. А., Неймарк О. С.</i>	369
6.3. ПРОТЕФЛАЗИД®: аналіз результатів клінічних досліджень впливу герпесвірусної інфекції людини на деякі показники клітинного імунітету та перебіг вагітності у жінок <i>Бенюк В. О., Кузнєцова Л. В., Гриневич О. Й., Броун Т. А., Момотюк Л. С., Мотузка О. М., Яценко Л. О.</i>	387
6.4. Профілактика перинатальних ускладнень у вагітних з хронічною папіломавірусною інфекцією <i>Геряк С. М., Петренко Н. В., Добрянська В. Ю.</i>	400
6.5. Ведення вагітних при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції <i>Камінський В. В., Аношина Т. М., Коломіїченко Т. В.</i>	408
6.6. Застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у вагітних з асоційованою токсоплазмозною, герпетичною, цитомегаловірусною і Епштейна-Барр-вірусною інфекцією <i>Ліпковська І. В., Маричереда В. Г., Головатюк І. Л., Головатюк О. П.</i>	414

Розділ 7. Фармакоекономіка

7.1. ПРОТЕФЛАЗИД®: клініко-економічне обґрунтування застосування у терапії герпетичної інфекції <i>Зупанець І. А., Сахарова Т. С.</i>	423
7.2. Фармакоекономічне обґрунтування застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у терапії папіломавірусної інфекції <i>Войтенко Г. М., Коханов І. В.</i>	432

Додатки

ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі). Інструкція для медичного застосування лікарського засобу	443
ПРОТЕФЛАЗИД® (супозиторії). Інструкція для медичного застосування лікарського засобу	448
ФЛАВОВІР® (сіроп). Інструкція для медичного застосування лікарського засобу	452
Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією <i>Запорожан В. М., Камінський В. В., Свінціцький В. С., Бенюк В. О., Волошина Н. М., Гончаренко В. М., Кишакевич І. Т., Ковальчук І. В., Корнацька А. Г., Маричереда В. Г., Назорна В. Ф., Потапов В. О., Ревенько О. А., Суменко В. В., Суслікова Л. В., Чайка К. В., Шалько М. Н., Щербина М. О.</i>	456

Проскти компанії ТОВ «НБК «Екофарм», удостосні сертифікатів Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE»	475
--	-----

На початку 2000-х років арсенал протівірусних засобів поповнив оригінальний лікарський препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (розробник – ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, Україна), який володіє прямою протівірусною, імуномодулюючою, протизапальною, апоптозмодулюючою та антиоксидантною діями, що мало важливе практичне значення, та супроводжувалося дослідженнями з оцінки його ефективності та безпеки при різній патології вірусної етіології в клінічних умовах.

Згодом на основі субстанції ПРОТЕФЛАЗІД® розроблено три нові субстанції та лінійку лікарських форм: краплі, сироп, свічки та капсули. У 2018 році власне виробництво, де випускаються лікарські засоби на основі субстанції ПРОТЕФЛАЗІД®, отримало сертифікат GMP. ПРОТЕФЛАЗІД® – рідкий спиртовий екстракт з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrotis epigeios* L. Препарат характеризується оригінальним складом, представленим агліконами флавоноїдів (трицин, апігенін, лотеолін) та їх О- і С-глікозидами, що знаходяться в матриці допоміжних речовин – амінокислот, карбонових кислот та цукрів.

Упродовж 2000–2017 років проведено понад 230 клінічних досліджень (контрольованих, порівняльних, рандомізованих), які підтвердили ефективність та безпеку лінійки лікарських засобів на основі субстанції ПРОТЕФЛАЗІД® [ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), ФЛАВОВІР® (сироп)]. Результати клінічних досліджень представлені у вигляді публікацій у спеціалізованих медичних виданнях та наводяться в даному виданні.

У зазначених клінічних дослідженнях взяли участь понад 22 тисячі осіб; більше 12 тисяч пацієнтів різних вікових, соціальних та інших груп приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® для етіотропного лікування вірусних захворювань, викликаних РНК- та ДНК-вірусами.

Клінічні дослідження лягли в основу виконання низки планових науково-практичних досліджень науково-дослідними інститутами АМНУ та медичними установами МОЗ України. За цією тематикою захищено низку кандидатських (38) та докторських (9) дисертаційних робіт.

З метою підтвердження та узагальнення отриманих у клінічних умовах наукових даних і формування доказової бази, що підтверджує ефективність та безпеку застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, у період 2014–2021 років зроблено чотири тематичні метааналізи, тринадцять систематичних оглядів клінічних спостережень і віддалених результатів застосування препаратів, які були опубліковані у науковій літературі й представлені вашій увазі у даному виданні.

На підставі накопичених клінічних результатів застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії захворювань, викликаних вірусами грипу та ГРВІ, герпесу, папіломавірусу людини, гепатитів та ВІЛ-інфекції, МОЗ України впровадило низку

методичних рекомендацій (20) та інформаційних листів «Про нововведення в системі охорони здоров'я» (29).

Клінічні дослідження (контрольовані, порівняльні, рандомізовані) встановили та статистично підтвердили, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® терапевтично ефективний на будь-якій стадії розвитку інфекції, а не тільки в момент реплікації вірусів, на відміну від інших протівірусних препаратів. Крім того, повторні та тривалі курси застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® не викликають розвитку резистентних штамів вірусів, не призводять до імуносупресії/рефрактерності.

Стосовно вірусів грипу важливе значення має виявлена властивість лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® не тільки інгібувати нейрамінідазу активність, а й, на відміну від інших лікарських протівірусних препаратів цього класу, рекомендованих для лікування грипу, пригнічувати здатність внутрішньоклітинної реплікації вірусів грипу, інгібуючи синтез вірусоспецифічних ферментів — тимідинкінази та РНК-полімерази, тобто має полімішеневий механізм прямої протівірусної дії. Друга істотна відмінність лікарських засобів лінійки ПРОТЕФЛАЗІД® від інгібіторів нейрамінідази вірусів грипу (оскільки в структурі захворюваності на грип, займає лише від 6 до 10% хворих на ГРВІ), у тому, що ПРОТЕФЛАЗІД®, завдяки широкому спектру прямої протівірусної дії здатний пригнічувати реплікацію РНК- та ДНК- вмісних вірусів.

Особлива ситуація з лікуванням ГРВІ виникла в останні роки, коли світом розповсюджується пандемічний коронавірус – SARS-CoV-2 та його різновиди. Фармкомпанія «Екофарм» з лютого 2020 року до початку оголошення ВООЗ пандемії ініціювала власну гуманітарну акцію для захисту медперсоналу клінік, які приймали пацієнтів інфікованих SARS-CoV-2 та безкоштовно надала більше 30 тисяч флаконів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) понад 140 лікарням, що брали участь у наданні медичної допомоги хворим на COVID-19. Обсяг благодійної допомоги та звіти щодо застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, які надійшли від медичних закладів, дозволили узагальнити досвід профілактичного та лікувального застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Національною Академією статистики, обліку та аудиту України проаналізовано листи – звіти медичних установ про результати використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. У переважній більшості листів від медичних установ було зазначено, що медичний персонал контактував з потенційно хворими на COVID-19 та мав високий ступінь ризику інфікування коронавірусною інфекцією.

Загальна кількість осіб, що приймала лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® в зазначений період з профілактичною метою, склала 8 572 особи, в т. ч. 7 444 медичні працівники та 1 128 пацієнтів. Загальна кількість осіб, що приймала лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® з лікувальною метою, склала 433 особи. Загальна кількість медичного персоналу та пацієнтів, які використали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з метою профілактики та лікування – 9 005 осіб. Статистичний показник «Кількість летальних випадків» серед пацієнтів та персоналу медичних закладів, які надали таку інформацію, становить «0».

Загалом при порівнянні з офіційними даними про COVID-19, серед осіб, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®: – відсутня смертність; – в медичних установах зменшилась частка хворого медперсоналу у 2,2 раза; – знизилась частка пацієнтів, хвороба яких мала важкий перебіг – у 3,3 раза; – скоротився середній термін лікування – в 1,8 раза.

В 2019–2021 роках встановлено, що механізм прямої протівірусної дії лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при гострому респіраторному вірусному захворюванні COVID-19

зумовлений: а) блокуванням активності 3CL-подібної протеази (3C-like protease), життєво важливої для розмноження вірусу SARS-CoV-2; б) блокуванням РНК-полімерази, необхідної для реплікації вірусу SARS-CoV-2; в) активацією транскрипційного фактору Nrf2, що зменшує експресію рецепторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (angiotensin-converting enzyme 2) в респіраторних епітеліальних клітинах, чим перешкоджає проникненню вірусу в клітини епітелію легень та блокує розмноження вірусу SARS-CoV-2, захищаючи клітини організму від окислювального стресу та запалення, зменшуючи ймовірність виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому. Тобто лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® має полімішеневий (багатоцільовий) механізм прямої противірусної дії на коронавірус SARS-CoV-2 та захисту організму від шкідливого впливу патогенетичних процесів, викликаних коронавірусом SARS-CoV-2.

Проведені та опубліковані результати досліджень, метааналізи і систематичні огляди багаторічних клінічних спостережень є найвищим ступенем доказовості результатів клінічних досліджень, це дозволяє стверджувати, що лікарські засоби на основі субстанції ПРОТЕФЛАЗІД® [ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), ФЛАВОВІР® (сироп)] є ефективними та безпечними оригінальними лікарськими засобами, що демонструють пряму противірусну дію при інфекційних захворюваннях, спричинених РНК- та ДНК-вмісними вірусами.

Враховуючи надзвичайно складну ситуацію з захворюваністю та смертністю населення країни, спричинених пандемією COVID-19, компанія провела в умовах пандемії та в період вітчизняної війни з російським фашизмом, клінічне дослідження: «Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження ефективності та переносимості препарату ФЛАВОВІР® (капсули) (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості, що отримують базисну терапію». Препарат ФЛАВОВІР® (капсули) – інноваційна розробка «НВК «Екофарм», створена як нова лікарська форма на основі субстанції, отриманої за технологією «ноу-хау» з субстанції ПРОТЕФЛАЗІД®. На підставі одержаних результатів підтверджено переважаючу ефективність препарату ФЛАВОВІР® (капсули) порівняно з препаратом-плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеню тяжкості. Результати свідчать про хороший терапевтичний ефект препарату ФЛАВОВІР® (капсули) у пацієнтів при захворюванні COVID-19. Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять запровадити в клінічну практику сімейної медицини новий ефективний лікарський засіб з прямою противірусною дією, який відіграватиме важливу роль і в боротьбі з такими прогнозованими вірусними загрозами, як «Хвороба Х».

**З повагою,
Президент ТОВ «НВК «Екофарм»**

Анатолій Матвійович Новик



Розділ 1

1.1. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ГРИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОФЛАВОНОЇДІВ

О. Є. Абатуров, І. Л. Височина

Дніпропетровська медична академія, Дніпро, УКРАЇНА

TREATMENT AND PREVENTION OF INFLUENZA WITH THE USE OF BIOFLAVONOIDS

O. Ye. Abaturov, I. L. Vysochina

Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnipro, UKRAINE

Abstract

Based on the analytical review of the literature presented data on efficacy and safety of bioflavonoids (drug PROTEFLAZID® as a drops and syrup FLAVOVIR®) in the scheme of treatment and prevention of influenza. Analyzed in this paper scientific publications testify to the etiology and pathogenesis. Sound appointment PROTEFLAZID® mechanism influenza action is based on inhibition of the reproduction of the viruses of influenza including pandemic A/FM/1/47/H1N1/ by inhibition mechanism of neuraminidase activity of interferon synthesis induction.

Key words: influenza, children, flavonoids, treatment, prevention.

Вступ

В історії життя людства найбільш поширеним захворюванням є грип. Перше офіційне посилання з описом грипоподібного захворювання знайдено у працях Гіппократа (412 рік до н.е.), наступне повідомлення про грипоподібну епідемію знайдено в роботах римського історика Тита Лівія, що належить до 212 р. до н.е., подібні спалахи хвороби у людей були зафіксовані в літературних джерелах 1 173 видань, при цьому перша документально підтверджена пандемія грипу, що забрала багато життів, була в 1580 році.

Першим європейцем, який спробував детально описати механізм розвитку грипу, був доктор Джон Кіз (Англія, XVI століття); найстрашніша пандемія грипу за всю історію людства – це Іспанський грип (фр. La Grippe Espagnole, або ісп. La Pesadilla), який за 18 місяців сезону 1918–1919 рр. забрав життя 50–100 млн осіб, що склало 2,6–5,2% населення Землі, при цьому було заражено близько 400 млн людей, чи понад 20% населення всієї планети [9].

За останнє століття у різних країнах світу, незалежно від рівня їх економічного розвитку, за офіційними статистичними звітам, сукупна питома вага грипу разом з іншими гострими респіраторними вірусними інфекціями стабільно становить до 90% структури інфекційних хвороб людини, що зумовлює постійний науковий, професійний, економічний, соціальний та побутовий інтерес до цієї проблеми.

Існує багато термінологічних формулювань грипу, основна сутність яких полягає в тому, що грип (від *grippe*, *grippen* – «схопити», «різко стиснути») – гостре інфекційне захворювання дихальних шляхів, що викликається різними типами вірусів грипу і протікає з розвитком інтоксикації та ураженням епітелію слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, переважно трахеї. За протоколами ВООЗ, грип – це гостра вірусна інфекція, легко поширювана від людини людині; грип циркулює у всьому світі, ним може захворіти будь-яка людина з будь-якої вікової групи; грип викликає щорічні сезонні епідемії, пік яких у

районах з помірним кліматом припадає на зиму; грип є серйозною проблемою громадської системи охорони здоров'я, яка викликає тяжкі захворювання і призводить до смертельних випадків у групах населення підвищеного ризику та, нарешті, епідемія грипу може негативно впливати на економіку у зв'язку зі зниженням продуктивності трудових ресурсів і створювати надмірне навантаження для служб охорони здоров'я. Під час сезонних епідемій у світі, за оцінками ВООЗ, від грипу щороку помирає від 250 до 500 тис. осіб, а в період деяких епідемій кількість смертей може досягати мільйона.

Збудник грипу – РНК-геномний вірус роду *Influenzavirus* сімейства *Orthomyxoviridae*, класифікаційно представлений трьома основними типами: – грип типу А був вивчений та описаний у період 1931–1936 р. групою дослідників із різних країн – В. Сміт, К. Ендрюс, П. Лейдлоу, А. А. Смородинцев, Л. А Зільбер та ін; в 1940 р. вченими Т. Френсісом та Т. Меджіллоу верифікований грип типу В; і, наостанок, грип типу С ідентифікований Р. Тейлором у 1947 р. [7, 8, 9].

Зовнішня оболонка вірусу грипу складається з двох основних глікопротеїдів, один з яких має гемаглютинуючу (Н), а інший – нейрамінідазну активність (N). Поверхневі антигени вірусів грипу – гемаглютинін та нейрамінідаза відіграють важливу роль у формуванні імунної відповіді організму при грипі. Гемаглютинін забезпечує здатність вірусу приєднуватися до клітини, а нейрамінідаза відповідає, по-перше, за здатність вірусної частки проникати в клітину-господаря і, по-друге, за здатність вірусних часток виходити з клітини після розмноження. Внутрішні білки, оточуючі РНК, складають S-антиген і визначають тип вірусу (А, В або С), поверхневі антигени – гемаглютинін та нейрамінідаза – становлять V-антиген і визначають вид (підтип) вірусу (наприклад, H1N1 та ін.) [7, 8].

Особливість вірусів грипу – їхня здатність до антигенної мінливості. Вона може реалізуватися шляхом «дрейфу» (часткова мінливість антигенних детермінант) або «шифту» (повне заміщення фрагмента геному, що кодує синтез гемаглютиніну або нейрамінідази). Найчастіше «дрейф» відбувається у вірусу грипу типу А, але зустрічається і в типу В. Антигенний «шифт» – специфічна особливість вірусу грипу типу А, що призводить до появи його нових типів. Висока мінливість вірусів грипу пояснює непередбачуваність епідемій захворювання. Вірус типу С менш мінливий і викликає лише невеликі епідемічні спалахи. Сьогодні вивчені та відомі понад 2 000 антигенних варіантів вірусу грипу.

Після опису грипу Е. Паск'є в 1403 р. минулого століття було офіційно зареєстровано 18 пандемій грипу [7]. Шифтові варіанти вірусу грипу А, які формували епідемії у людини в XIX–XXI ст., представлені у таблиці.

Викликавши пандемію в 2009 р., вірус А(H1N1) [7, 8, 9] сьогодні продовжує циркулювати в людській популяції як один із вірусів сезонного грипу. За офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України, з початку епідемічного сезону 2015–2016 років в Україні зареєстровано понад 3,2 млн пацієнтів з грипом та ГРВІ, що становило 8,3% населення, при цьому із загальної кількості хворих 62,8% становлять діти віком до 17 років. Загалом захворюваність грипом та ГРВІ зараз на 41,4% вище за рівень аналогічного періоду минулого епідемічного сезону. З початку поточного епідемічного сезону на сьогодні зареєстровано 220 лабораторно підтверджених летальних випадків від грипу (34 випадки ідентифіковані як вірус грипу А нетиповий; 2 випадки – вірус грипу типу В; 183 випадки – вірус грипу H1N1 (свинячий грип)), серед померлих – троє дітей до 17 років та одна вагітна жінка. За офіційними даними в Україні, у розпал сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ щодня хворіють десятки тисяч людей, серед яких близько половини – діти віком до 17 років [9].

**Таблиця. Шифтові варіанти вірусу грипу А,
які у XIX–XXI ст. формували епідемії у людській популяції**

Рік	Підтип	Розповсюдження
1889–1890	H2N8	Тяжка епідемія
1900–1903	H3N8	Помірна епідемія
1918–1919	H1N1	Тяжка пандемія (Іспанський грип), летальність від 50 до 100 млн осіб
1933–1935	H1N1	Середня епідемія
1946–1947	H1N1	Середня епідемія
1957–1958	H2N2	Тяжка пандемія (Азіатський грип), близько 2 млн смертей
1968–1969	H3N2	Помірна пандемія (Гонконзький грип), близько 1 млн смертей
1977–1978	H1N1	Помірна епідемія, хворіли діти та дорослі до 25 років, 300 тис. померлих
1995–2010	H5N1	Спорадичні випадки (Пташиний грип) – кілька тисяч перехворіли на грип з 50% летальністю від ускладнень
2009–2010	H1N1	Помірна пандемія (Свинячий грип) – летальність у 2009 р. склала від 100 до 400 тис. осіб

За повідомленням Європейського регіонального бюро ВООЗ [9], у нинішньому сезоні близько 80% всіх вірусів грипу типу А припадає на H1N1, при цьому широке поширення грипу було відзначено у Фінляндії, Швеції, Швейцарії, Норвегії, Естонії, Нідерландах, Ірландії, Португалії, Греції, Словенії, Грузії, Казахстані, Ізраїлі. За даними ECDC, у поточному сезоні у структурі захворюваності грипом та ГРВІ в Європі домінує грип А(H1N1)pdm09, як і в США, де за даними CDC, на початку календарного 2016 р. частота звернення щодо захворюваності на грип та ГРВІ склала 2,2%, а смертність від грипу – 6,8%.

На сучасному етапі розвитку суспільства епідемії грипу [7, 8, 9] спостерігаються майже щорічно, а їх особливість полягає в тому, що в епідемічному процесі одночасно або послідовно можуть брати участь два чи три представники грипозних вірусів (H1N1, H3N2 та В). Пандемії грипу, незалежно від їх тяжкості, зачіпають значну частину населення і надають суттєве навантаження на систему охорони здоров'я будь-якої країни світу. Дієвим інструментом контролю та уніфікації лікувально-діагностичного процесу у світовій медицині на сучасному етапі є дотримання розроблених на основі доказової медицини протоколів лікування грипу. В Україні чинним нормативним документом є протокол №499 Міністерства охорони здоров'я України, у межах рекомендацій якого особливе місце у лікуванні грипу відводиться противірусним препаратам – інгібіторам нейрамінідази, які вибірково інгібують активність нейрамінідазу вірусу грипу А та В, відповідальних за звільнення нових вірусних частинок з інфікованих клітин дихальних шляхів [7, 8, 9].

Наявність низки побічних ефектів у противірусних препаратів нового покоління – занамівіру та озельтамівіру – ініціює пошук більш безпечного та ефективного препарату для контролю сезонних епідемій грипу з достатньою доказовою базою досліджень, що підтверджує його здатність пригнічення репродукції вірусів грипу А і В за рахунок механізму інгібування їх нейрамінідазної активності як основної вимоги протоколної медицини сьогодення, що зумовило проведення аналітичного огляду медичної літератури з вищезазначеної проблеми.

За результатами аналізу наукових публікацій останніх років, рішенням поставленого завдання стало підтвердження наявності доказової бази ефективності та безпеки

застосування біофлавоноїдів (лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у вигляді крапель та сиропу *ФЛАВОВІР®) у схемі лікування та профілактики грипу.

Проаналізовані нами результати наукових досліджень, представлених в періодичній пресі, свідчать про те, що при грипі етіологічно та патогенетично обґрунтованим можна вважати призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, механізм дії якого пов'язаний зі здатністю блокувати нейрамінідазну активність вірусів грипу, що відповідає сучасним рекомендаціям уніфікованого протоколу лікування грипу, в якому основним показанням до призначення етіотропної та патогенетичної терапії є наявність у рекомендованих препаратів виборчої інгібіції активності нейрамінідаз вірусів грипу А і В.

У звіті про доклінічне дослідження нових (лікарських) форм препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на моделях вірусів грипу, виконаного в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України (2006), представлені переконливі докази наявності у біофлавоноїдів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® механізму протигрипозної дії, заснованої на пригніченні репродукції вірусів грипу за рахунок механізму інгібіції нейрамінідазної активності, індукції синтезу інтерферону та інгібіції синтезу РНК ДНК-залежної РНК полімерази фага Т7.

У 2010 р. під егідою Академії медичних наук України, Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського було проведено вивчення фармакодинамічних властивостей та специфічної антивірусної активності на моделях *in vitro* та *in vivo* лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® [1, 3]. Доведено, флавоноїди, що входять до складу сиропу ФЛАВОВІР®, пригнічують реплікацію ДНК та РНК вірусів, зокрема вірусів грипу та інших ГРВІ, як *in vitro*, так і *in vivo*. Механізм противірусної дії препарату полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази; антигрипозної дії – у пригніченні нейрамінідазної активності, індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, інгібуванні синтезу РНК-вірусів. Посилюючи дію апоптозіндукуючих речовин, препарат сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин та профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій [1, 3].

У 2010 р. проведено дослідження щодо вивчення ефективності флавоноїдів стосовно пандемічного збудника грипу А на моделі грипозної пневмонії у тварин. Результати дослідження показали, що препарат у 250 разів знижує інфекційний титр вірусу грипу (H1N1/Каліфорнія) у тканинах легень інфікованих тварин [6]. Результатами клінічних досліджень доведено, що в умовах тривалого щоденного застосування лікарський засіб ФЛАВОВІР® не пригнічує активність утворення ІФН- α та γ , завдяки чому нормалізується імунний статус пацієнта [6].

Колективом авторів Інституту молекулярної біології та генетики НАН України разом із дослідниками Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України (2013) в експерименті виявлено та підтверджено наявність інгібуючого впливу рослинного екстракту *D. caespitosa* L. і *S. erigeios* L. на синтез РНК- та ДНК-вірусів *in vitro*. Всі тест-агенти виявилися ефективними інгібіторами реплікації РНК- та ДНК-вірусів. Вищезазначені рослинні компоненти є основою лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, що дозволяє говорити про наявність у даного препарату прямих противірусних властивостей [3, 10].

Колективом авторів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Державного

*Примітка редактора: в 2018 році торгову марку «ІМУНОФЛАЗІД®» (IMUNOFLAZID®) замінено на торгову марку «ФЛАВОВІР®» (FLAVOVIR®), тому в цій та наступних статтях проведено заміну назви сиропу «ІМУНОФЛАЗІД®» (IMUNOFLAZID®) на сироп «ФЛАВОВІР®» (FLAVOVIR®).

агентства з питань науки, інновацій та інформатизації (Київ, Україна) в 2014 р. проведено системний аналіз ефективності та безпеки застосування сиропу ФЛАВОВІР® в педіатрії з аналізом результатів 12 клінічних досліджень за участю в них понад 800 дітей. За результатами аналітичного огляду підтверджено, що препарат ФЛАВОВІР® (сироп) у звичайних терапевтичних дозах має пряму противірусну дію і викликає імунomodulatory ефект, зменшує рівень прозапальних цитокінів, стимулює Т-хелперну активність, підвищує рівень захисту, що зменшує розвиток оксидативного стресу [10]. При рецидивуючих вірусних інфекціях доведено високу ефективність повторних курсів терапії лікарським засобом ФЛАВОВІР® (сироп).

Клінічна ефективність профілактичного застосування сиропу ФЛАВОВІР® підтверджена зниженням на 1/3 захворюваності у школярів на грип та ГРВІ, мінімізацією на 35% кількості днів пропусків у дитячих установах, зменшенням частоти ГРВІ у дітей раннього віку в 2,2–2,3 рази, запобіганням розвитку важких форм захворювання. Наявність високого профілю безпеки сиропу ФЛАВОВІР® у дітей при його довгостроковому щоденному застосуванні також відзначена багатьма дослідниками [2]. Аналіз результатів 30 клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у 2 699 дітей, проведений колективом науковців Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Держінформнауки України та НМАПО ім. П. Л. Шупика (Київ, Україна) у 2014 р., також свідчить про ефективність та безпеку застосування флавоноїдів (ПРОТЕФЛАЗІД®, ФЛАВОВІР®) у дітей [4].

Висновки

Узагальненням результатів систематичного огляду, наведеного вище, став висновок про те, що терапевтичні ефекти сиропу ФЛАВОВІР® дають підставу рекомендувати його для широкого застосування у дітей, хворих на грип та ГРВІ. Сироп ФЛАВОВІР® – лікарський засіб, який повністю відповідає вимогам щодо профілактики та лікування ГРВІ у дітей [2, 5, 11, 12].

Таким чином, лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп), до складу яких входять біофлавоноїди, можуть бути рекомендовані для контролю сучасних сезонних епідемій грипу як етіотропні та патогенетичні препарати, як у схемах лікування, так і для профілактики у пацієнтів, незалежно від віку, з урахуванням доказової бази наявності у даних лікарських засобів клінічної ефективності та високого профілю безпеки, а також розкриття механізму протигрипозної дії, що ґрунтується на пригніченні репродукції вірусів грипу завдяки механізму інгібування нейрамінідазної активності та сприяння синтезу інтерферону.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Pal'chikovs'ka G., Vasil'chenko O., Platonov M., Starosila D., Porva Yu., Rimar S., Atamanyuk V., Samijlenko S., Ribalko S. (2013) Antivirusni vlastivosti roslinnih flavonoïdів – ingibitoriv sintezu DNK i RNK [Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of the synthesis of DNA and RNA]. *Biopolymers and cell*, vol. 29, no 2, pp. 150–156.
2. Beketova G., Hajtovich N., Grynevych A. (2014) Immunoflazid v pediatrii: sistemnyj analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniya [Immunoflazid in pediatrics: a systematic review of the effectiveness and safety of use]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*, vol. 3, no 07, pp. 141–152.
3. Zvit pro doklinichne vivchennya novih (likoval'nih) form Proteflazidu na modelyah virusu gripu (2006) [Report on preclinical study of new (medical) forms of Proteflazid on models of influenza virus].

4. Kramar'ov S., Grinevich O., Tonkovid O., Vigovs'ka O. (2014) Meta-analiz rezul'tativ klinichnih doslidzhen' effektivnosti flavonoïdiv pri virusnih ta virusno-bakterial'nih zahvoryuvannyah u ditej [Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and Wrubel diseases in children]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 5, no 61, pp. 1–7.
5. Nazarenko V., Ovchinnikova N. (2009) Dosvid vikoristannya preparatu Imunofl azid u likuvanni ta profilaktici gripu i gostrih respiratornih infekcij [Experience in the use of the drug Immunoflazid in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 23, no 1, pp.1–2.
6. Otchet o NIR E'ksperimental'noe izuchenie protivovirusnoj e'ffektivnosti preparata Proteflazid v otnoshenii vozbuditelya gripa A (H1N1) na modeli grippoznoj pnevmonii u zhyvotnyh (2010) [The research report Experimental study of the antiviral effi cacy of the drug Proteflazid against the pathogen of influenza A (H1N1) on the model of influenza pneumonia in animals] Ministerstvo zdoravoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii, Nauchno-issledovatel'skij Institut gripa.
7. Kaverin N. (2010) Pandemii gripa v istorii chelovechestva [Flu pandemic in the history of mankind]. Available at: <http://www.polit.ru/article/2011/02/07/pandemia/>.
8. Rybalko S. (2010) Sovremennoe sostoyanie problemy gripa A [Current state of the problem of influenza A]. *Zdorov'ya nacii*, vol. 15, no 3, pp. 169–178.
9. (2016) Sezonnij gripp A(H1N1): otvety na glavnye voprosy. Evropejskoe regional'noe bjuro VOZ [Seasonal influenza A(H1N1): the answers to the main questions. The European regional office of WHO, January 2016]. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/about-us>.
10. Sokurenko L. (2012) Antitoksichna diya imunoflazidu pri gripi. Problemi ekologichnoï ta medichnoï genetiki i klinichnoï imunologii, vol. 6, pp. 408–413.
11. Tokarchuk N., Starinec' L. (2012) Vikoristannya Imunoflazidu dlya profilaktiki ta likuvannya gripu i GRVI u ditej pid chas sezonogo pidvishhennya zahvoryuvanosti [Use Immunoflazid for the prevention and treatment of influenza and ARVI in children during the seasonal rise of morbidity]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 41, no 1, pp. 123–127.
12. Tokarchuk N., Starinec' L. (2012) Dosvid vikoristannya Imunoflazidu v kompleksi likuval'no-profilaktichnih zahodiv pid chas sezonogo pidvishhennya zahvoryuvanosti na grip ta GRVI [Experience in the use of Anoplasty in the complex of treatment and prophylaxis during seasonal increase in the incidence of influenza and SARS]. *Perinatologiya i pediatriya*, vol. 49, no 1, pp. 1–5.

1.2. ФЛАВОВІР® У ПРОФІЛАКТИЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

О. В. Зубаренко, Ю. В. Десятська, І. М. Шевченко, Н. Ю. Горностаєва

Одеський національний медичний університет, Одеса, УКРАЇНА

Пологовий будинок №7 м. Одеси, Одеса, УКРАЇНА

FLAVOVIR® IN THE PREVENTION OF INFECTIOUS DISEASE IN INFANTS

O. V. Zubarenko, Yu. V. Desyatska, I. M. Shevchenko, N. Yu. Gornostaeva

Odesa National Medical University, Odesa, UKRAINE

Maternity hospital number 7 of Odesa, Odesa, UKRAINE

Abstract

The aim of this work was to evaluate the efficacy and safety FLAVOVIR® for the prevention of infectious diseases in children in the first year of life. Methods. A comparative controlled study in parallel groups of healthy newborns. According to the results of randomization, patients were divided into 2 groups. The study group included 39 children who are over 14 days of receiving the FLAVOVIR® per day. The control group consisted of 36 infants who did not receive the drug. The effectiveness of preventive measures was assessed by the absence of disease over a period of six months follow-up. The Results. Studies have shown that children of the main group in the 4-fold decreased the incidence of infectious diseases, the relative risk of disease decreased by 75%, the chances of the disease decreased to 0.03. During the administration of the drug is not registered a single case of side effects. Conclusions. FLAVOVIR® – an effective and safe means of preventing infectious diseases in children in the first year of life.

Key words: FLAVOVIR®, the children of the first year of life, prevention of infectious diseases

Вступ

Епідеміологічні дослідження, проведені в деяких європейських країнах, свідчать про те, що в середньому кожна дитина переносить протягом року від 3 до 6 епізодів гострої вірусної респіраторної інфекції (ГРВІ) [7, 8, 13]. Висока захворюваність на ГРВІ пояснюється легкістю інвазії та високою антигенною мінливістю вірусів, здатністю їх персистувати в організмі дитини на тлі незрілої імунної системи, наявністю великої кількості серотипів інфекційних збудників. Серед захворювань респіраторного тракту у дітей домінують вірусні інфекції. Загальна кількість вірусів, що викликають ГРВІ, більше 200. Велике значення мають також змішані вірусні та вірусно-бактеріальні інфекції респіраторного тракту [1, 4, 9].

Крім безпосередніх етіологічних причин ГРВІ, слід зазначити низку факторів, що сприяють розвитку повторних епізодів респіраторної інфекції у дітей, серед яких має значення несприятливий преморбідний фон, перинатальні ураження центральної нервової системи, внутрішньоутробне інфікування, незрілість, недоношеність тощо, які негативно впливають на системи організму, що розвивається і, особливо, на повноцінне становлення імунітету [1, 7, 8].

Велике значення у сприйнятливості дітей до ГРВІ мають фізіологічні (критичні) періоди становлення імунної системи дитини, які багато в чому визначають як перебіг, так і наслідки захворювань у дитячому віці. Перший критичний період припадає на вік до 28 днів життя, другий – до 4–6 міс., третій – до 2-х років, четвертий – до 4–6 років, п'ятий – до 12–15 років.

При цьому найменш захищеною дитина є у перших двох критичних періодах. Це зумовлено тим, що у перший критичний період (період новонародженості) імунітет дитини має пасивний характер, оскільки забезпечується виключно материнськими антитілами, тоді як власна імунна система перебуває у стані супресії. Характерним для цього періоду є схильність до генералізації процесу, септичних станів, висока чутливість до вірусних інфекцій. Під час другого критичного періоду (4–6 міс.) відбувається руйнування материнських антитіл, а первинна імунна відповідь, що розвивається, забезпечується завдяки синтезу IgM і не залишає імунологічної пам'яті [11]. При цьому недостатність системи місцевого імунітету проявляється повторними ГРВІ, кишковими інфекціями, шкірними захворюваннями. Таким чином вік від 0–6 міс. характеризується підвищеною чутливістю дитини до ГРВІ та є особливістю її онтогенезу. А за наявності затяжного та ускладненого перебігу ГРВІ трапляється неспроможність імунної системи і, відповідно, механізмів антиінфекційного захисту, коли «віруси виносять вирок, а бактерії виконують його» [2, 11].

Зберігається тенденція до зростання ускладнень, спричинених інфекціями, особливо у першому півріччі життя дитини, що зумовлює необхідність пошуку ефективних та безпечних методів їх лікування та профілактики, спрямованих на попередження та корекцію відхилень у стані здоров'я дітей [1, 7, 9]. При виборі тактики терапії ГРВІ у дітей раннього віку особливо увагу приділяють безпечі лікарських засобів, їх фармакодинамічним можливостям пригнічувати активність вірусної інфекції та підвищувати неспецифічний імунологічний захист організму як на місцевому, так і на системному рівнях [4, 8, 13].

Протягом тривалого часу у світі проводиться вивчення противірусних, антиоксидантних та імуномодуючих властивостей флавоноїдів. Флавоноїдами називають групу природних біологічно активних сполук – похідних бензопірону. За результатами експериментальних досліджень та клінічних випробувань доведено ефективність флавоноїдів у профілактиці респіраторних, імунних, онкологічних, нейродегенеративних, серцево-судинних та інших захворювань. Враховуючи це, одним із перспективних напрямів у терапії ГРВІ у дітей є використання препаратів із групи біофлавоноїдів. Зокрема, останні 10 років активно вивчається ефективність та безпека вітчизняного противірусного препарату з групи біофлавоноїдів – сиропу ФЛАВОВІР® (НВК «Екофарм», Україна). У 100 мл сиропу міститься 2 мл рідкого екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®, отриманого з суміші (1:1) трав *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., 1 мл екстракту містить не менше 0,32 мг/мл флавоноїдів у перерахунку на рутин. Флавоноїди, що входять до складу сиропу ФЛАВОВІР®, належать до груп флавонових та флавонолових глікозидів. Доведено, флавоноїди, що входять до складу лікарського засобу ФЛАВОВІР®, пригнічують реплікацію ДНК та РНК респіраторних вірусів, у т. ч. грипу, як *in vitro*, так і *in vivo*. Механізм противірусної дії препарату полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази; антигрипозної дії – у пригніченні нейрамінідазної активності, інгібіції синтезу РНК вірусів та індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів. Посилуючи процеси апоптозу, препарат сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин та профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій. Результатами клінічних досліджень доведено, що в умовах тривалого щоденного застосування сиропу ФЛАВОВІР®, препарат не пригнічує активності утворення ІФН- α та ІФН- γ , завдяки чому нормалізується імунний статус пацієнта [5, 10, 12, 15]. ФЛАВОВІР® захищає слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин,

sIgA та лізоцим); посилює антиоксидантний статус клітин шляхом інгібіції вільнорадикальних процесів, що перешкоджає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих факторів довкілля [10, 14].

Проведені клінічні дослідження щодо застосування сиропу ФЛАВОВІР® при різних інфекційних захворюваннях продемонстрували його високу клініко-імунологічну ефективність та відсутність побічних ефектів. ФЛАВОВІР®, маючи високий профіль безпеки, дозволений для застосування у дітей від народження [8, 10, 14].

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпеку лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп), що застосовується з метою профілактики інфекційних захворювань у дітей першого року життя.

Матеріали та методи дослідження

Проведено порівняльне контрольоване дослідження у паралельних групах серед здорових дітей неонатологічного відділення пологового будинку №7 м. Одеси, які народилися від матерів-носіїв TORCH-інфекцій. Родичі всіх пацієнтів отримали усну інформацію про всі процедури дослідження та дали поінформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами рандомізації пацієнтів було поділено на дві групи. Основна група, 39 дітей, протягом 14 днів від народження отримувала сироп ФЛАВОВІР® по 0,25 мл (1/2 лікувальної дози) двічі на добу згідно з інструкцією. Контрольову групу склали 36 новонароджених, які не отримували препарат.

Усіх дітей після виписки з пологового будинку спостерігали амбулаторно протягом шести місяців, захворювання фіксувалися у медичній документації. Ефективність профілактичних заходів оцінювали за відсутністю захворюваності за період спостереження.

Статистично значимих клінічних відмінностей між групами не було. Середній вік матері у основній групі становив $26,57 \pm 1,32$, у контрольній – $25,73 \pm 1,41$ року. Усі діти основної групи були доношеними, середній термін гестації становив $38,44 \pm 0,59$ тижня. Середня маса новонароджених склала $3101,81 \pm 166$ г, довжина тіла – $49,18 \pm 1,09$ см, коло голови $33,15 \pm 0,87$ см, грудної клітки – $32,81 \pm 0,73$ сантиметра. Середні показники шкали Апгар на першій хвилині життя становили $7,81 \pm 0,15$ бала, на п'ятій – $8,31 \pm 0,23$.

Усі діти контрольної групи також були доношені, середній термін гестації становив $39,05 \pm 0,39$ тижня. Середня маса новонароджених становила $3263,82 \pm 154,50$ г, довжина тіла – $49,87 \pm 0,69$ см, коло голови – $33,38 \pm 0,76$ см, грудної клітки – $33,11 \pm 0,59$ сантиметра. Показники шкали Апгар на першій хвилині життя становили $7,64 \pm 0,18$, на п'ятій – $8,50 \pm 0,18$ бала.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням пакетів Statistica 8.0, MedCalc 14.8.1 та Microsoft EXCEL 2010 з інтеграцією надбудови AtteStat 12.5, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Середні вибіркові значення кількісних ознак наведено у тексті як $M \pm m$, де M – середнє вибіркове, m – помилка середнього. Частки (відсотки) представлені 95% довірчими інтервалами. У всіх процедурах статистичного аналізу під час перевірки нульових гіпотез критичний рівень значимості p приймався рівним 0,05. Дослідження взаємозв'язку між парами дискретних якісних ознак проводили з використанням аналізу парних таблиць сполученості, де оцінювали значення статистики Пірсона χ -квадрат (χ^2), досягнутий рівень значущості (p), відношення шансів (ВШ), показники зниження відносного ризику (ЗВР) та кількість хворих, яких треба лікувати певний час задля досягнення позитивного результату в одного хворого (КХПР), з визначенням 95% довірчих інтервалів. Для оцінки сили зв'язку між якісними ознаками використовували коефіцієнт Крамера ϕ [3, 6].

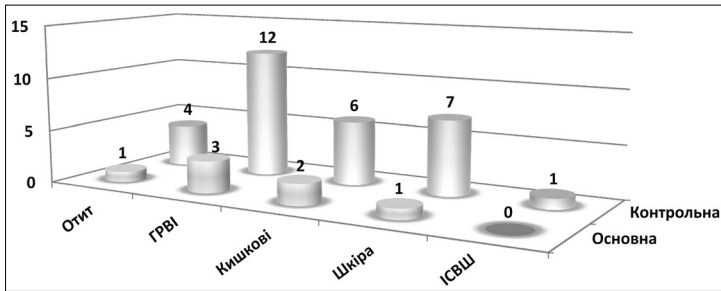


Рис. 1. Розподіл перенесених інфекцій залежно від місця локалізації

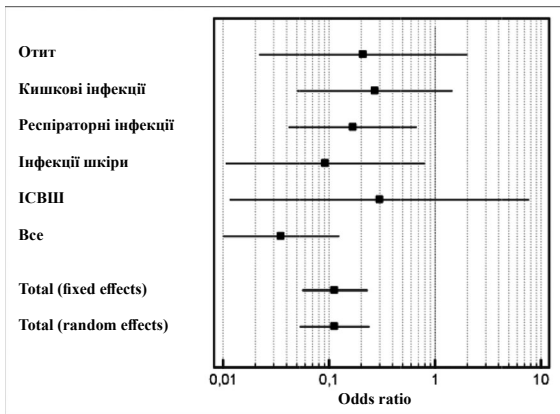


Рис. 2. Ефективність профілактики інфекційних захворювань у дітей, які отримали сироп ФЛАВОВІР®

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених основної групи був 21 (53,84%, 95% довірчі інтервали (ДІ) 38,35–69,64) хлопчик та 18 (46,14%, 95% ДІ 30,35–61,64) дівчаток. У контрольній групі було 17 (47,22%, 95% ДІ 30,69–63,3) хлопчиків та 19 (52,78%, 95% ДІ 36,69–69,3) дівчаток.

Ретроспективний аналіз стану здоров'я дітей за шість місяців життя показав, що в основній групі захворіло всього 7 осіб (17,94%, 95% ДІ 5,94–30,05). З них по одному випадку діагностовано гострий середній отит (2,56%, 95% ДІ -2,57-8,57) та стрептодермію (2,56%, 95% ДІ -2,57-8,57), у двох дітей – кишкова інфекція (5,12%, 95% ДІ -1,75-13,75), у трьох – ГРВІ (7,69%, 95% ДІ -0,86-16,86).

У контрольній групі за аналогічний період захворюваність була в 4,3 раза вищою – захворіло 30 дітей (83,33%, 95% ДІ 70,72–95,27). За нозоформами хворі розподілилися так: гострий середній катаральний отит – 4 дитини (11,11%, 95% ДІ 0,77-21,22), кишкові інфекції, спричинені умовно-патогенною мікрофлорою (*Proteus mirabilis*, *Campilobacter coli*, *Enterobacter aerogenos*), – 6 дітей (16,67%, 95% ДІ 4,72-29,27), ГРВІ – 12 (33,33%, 95% ДІ 17,64-48,36), інфекції шкіри – 7 (19,44%, 95% ДІ 5,4-32,6), інфекції сечовивідних шляхів – 1 дитина (2,77%, 95% ДІ -2,59-8,13). Дані у графічному зображенні представлені на рисунку 1.

При порівнянні захворюваності в досліджуваних групах слід зазначити статистично значуще зниження захворюваності в основній групі дітей, які отримували ФЛАВОВІР®: $\chi^2=32,12$, ЗВР – 79% (95% ДІ 61–88%), ВШ – 0,03 (95% ДІ 0,01–0,14), КХПР – 2 (95% ДІ 1–2), коефіцієнт Крамера $\phi=0,68$, $p=0,0001$. ФЛАВОВІР® проявив себе високоефективним засобом профілактики захворюваності на респіраторні інфекції: $\chi^2=7,63$, ЗВР – 77 (95% ДІ 21–94), ВШ – 0,16 (95% ДІ 0,03–0,73), КХПР – 4 (95% ДІ 3–20), коефіцієнт Крамера $\phi=0,32$, $p=0,006$. Також статистично значущі відмінності в групах відзначалися при інфекціях шкіри: $\chi^2=6,85$, ЗВР – 88 (95% ДІ 17–99), ВШ – 0,09 (95% ДІ 0,01–0,8), КХПР – 5 (95% ДІ 4–44), коефіцієнт Крамера $\phi=0,3$, $p=0,009$.

При оцінці якості профілактики інших типів інфекцій ефективність препарату була нижчою. При кишкових інфекціях ($\chi^2=2,6$, СМР – 69 (95% ДІ -67–95), ВШ – 0,27 (95% ДІ 0,03–1,65), КХПР – 9 (95% ДІ 5–), коефіцієнт Крамера $\phi=0,18$, $p=0,1$), середній отит та інфекції сечовивідних шляхів статистично значущих відмінностей у досліджуваних групах дітей не спостерігалось. Дані порівняння у групах представлені у таблиці 1 та на рисунку 2.

Таблиця 1. Оцінка ефективності профілактики інфекційних захворювань у дітей раннього віку, які отримали ФЛАВОВІР®

Локалізація інфекції	ЗВР% (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	КХПР (95% ДІ)	P
Отит середній	77 (-108–99)	0,21 (0,01–2,18)	11 (7–∞)	0,14
Захворювання верхніх дихальних шляхів	77 (21–94)	0,16 (0,03–0,73)	4 (3–20)	0,006
Кишкові інфекції	69 (-57–95)	0,27 (0,03–1,65)	9 (5–∞)	0,1
Інфекції шкіри	88 (17–99)	0,09 (0,01–0,8)	5 (4–44)	0,009
Інфекція сечовивідних шляхів	100 (-14,93–100)	0,00 (0,00–16,3)	36 (36–∞)	0,29
Усі зареєстровані інфекції	79 (61–88)	0,03 (0,01–0,14)	2 (1–2)	0,0001

В основній групі дітей, що знаходились під спостереженням, всі захворювання (рис. 1) перебігали виключно в легкій формі, середня тривалість хвороби складала $6\pm 0,7$ доби. Побічних ефектів при прийомі сиропу ФЛАВОВІР® у дітей основної групи не відмічено. У контрольній групі у 30% дітей зафіксовано середньотяжкий перебіг інфекцій. Тяжких форм не відзначено. Середня тривалість хвороби становила $8,25\pm 0,45$ доби.

Висновки

1. Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп) у профілактиці інфекційних захворювань у дітей першого року життя.

2. Сироп ФЛАВОВІР®, що застосовується для профілактики інфекційних захворювань дітям від народження за схемою: 0,25 мл (1/2 лікувальної дози) 2 рази на добу (згідно з інструкцією) курсом 14 днів, дозволяє знизити частоту, тривалість та тяжкість інфекційних захворювань у дітей першого року життя

3. Лікарський засіб ФЛАВОВІР® (сироп) при клінічному застосуванні добре переноситься дітьми та не викликає побічних ефектів, що підтверджує його високий профіль безпеки.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Зайцева О. В. Лікування та профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей, що часто хворіють / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Лікуючий лікар. – 2008. – №8. – С. 53–57.
2. Іванова В. В. Стан клітинного та гуморального імунітету при інфекціях у дітей та його регуляція за допомогою імуномодуляторів / В. В. Іванова, Г. Ф. Желєзнікова, І. В. Шилова // 36. наук. статей. – М., 2006. – С. 4–18.
3. Новіков Д. А. Статистичні методи в медико-біологічному експерименті (типові випадки) / Д. А. Новіков, В. В. Новочадов. – Волгоград: Вид-во ВолДМУ, 2005. – С. 84
4. Овсяннікова Є. М. Роль протизапальної терапії в лікуванні гострих респіраторних захворювань у дітей / Є. М. Овсяннікова, Н. А. Коровіна // УСошПшт Medicum. Педіатрія. – 2007. – №2. – С. 10–12.
5. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протефлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові: автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.13 / О. Л. Панасюк. – К. – 180 с.
6. Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм STATISTICA/О. Ю. Реброва. М. : Медіасфера, 2002. – С. 312.
7. Резніченко Ю. Г. Пошук шляхів профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей – мешканців великого промислового міста / Ю. Г. Резніченко, Р. Л. Шевченко, В. І. Бессікало // Сучасна педіатрія. – 2008. – Т. 19, №2. – С. 49–50.
8. Романцов М. Г. Діти, що часто хворіють: сучасна фармакотерапія: кер. для лікарів / М. Г. Романцов. – М., 2006. – 189 с.
9. Самсигіна Г. А. Діти, що часто хворіють: проблеми патогенезу, діагностики та терапії / Г. А. Самсигіна // Педіатрія. – 2005. – №1. – С. 66–73.
10. Токарчук Н. І. Досвід використання Імунофлазиду в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ / Токарчук Н. І., Л. С. Старинець // Перинатол. та педіатрія. – 2012. – Т. 49, №1. – С. 1–5.
11. Фрейдлін І. С. Особливості імунітету у дітей різного віку [Електронний ресурс] / І. С. Фрейдлін. – Режим доступу: <http://www.licopid.ru/osobennosti-immuniteta-u-detey-raznogo-vozrasta>. – Назва з екрану.
12. Експериментальне вивчення протівірусної ефективності препарату Протефлазид щодо збудника грипу А (H1N1)у на моделі грипозної пневмонії у тварин: звіт про НДР / Міністерство охорони здоров'я та соціального розвитку Російської Федерації, Науково-дослідний Інститут грипу (ФДБУ НДІ грипу). – СПб., 2010.
13. Юліш Є. І. Діти, що часто хворіють, і тактика педіатра / Юліш Є. І., С. Я. Ярошенко // Здоров'я дитини. – 2013. – Т. 49, №6 – С. 101–108.
14. Юліш Є. І. Ефективність імунофлазиду у профілактиці гострих вірусних інфекцій у дітей дошкільного віку / Юліш Є. І. // Сучасна педіатрія. – 2009. – Т. 26, №4. – С. 100–107.
15. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling / Y. Tarahovsky [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1838 (5). – P. 1235–1246.

Посилання: *Зубаренко О. В., Десятська Ю. В., Шевченко І. М., Горностасєва Н. Ю. Імунофлазид® в профілактиці інфекційних хвороб у дітей першого року життя // Сучасна педіатрія. – 2015. – 3(67). – С. 49–53.*

1.3. ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, НОВІТНІ ТЕНДЕНЦІЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

I. I. Андрікевич

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, УКРАЇНА

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN, THE LATEST TRENDS IN ANTIVIRAL THERAPY

I. I. Andrikevich

Vinnitsia National Medical University named after E. Pirogov, Vinnitsia, UKRAINE

Abstract

The article is devoted to a topical issue in the practice of family doctors and pediatricians, namely acute respiratory viral diseases in young children and their modern etiotropic treatment. The study of the clinical effectiveness of the drug FLAVOVIR® in the treatment of acute respiratory viral infections in young children was conducted. Safety, tolerability of the drug and significant effectiveness allow recommending FLAVOVIR® for wide use in the treatment of acute respiratory viral infections in children, both in outpatient and inpatient settings.

Key words: acute respiratory viral diseases, children, treatment, FLAVOVIR.

Вступ

На сьогоднішній день актуальність питання лікування та профілактики гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей залишається незаперечною в практиці сімейного лікаря та педіатра [1, 13]. ГРІ у дітей є найчастішою причиною виклику лікаря додому або звернення за амбулаторною допомогою.

В Україні щорічно на ГРІ хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% від загальної та близько 75–90% від інфекційної захворюваності [11]. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група захворювань останніми роками має постійну тенденцію до збільшення. Соціальні причини, що пов'язані з глобальним процесом постійного зростання урбанізації, більш тісні контакти людей практично в будь-якій точці земної кулі та посилення міжконтинентальних міграційних процесів сприятимуть подальшому поширенню ГРІ.

Гострі респіраторні інфекції – найбільш поширені інфекційні захворювання, які вражають усі вікові групи населення на планеті, проте переважає дитячий контингент. В етіологічній структурі ГРІ найбільша частка належить вірусам (70–75%) [1, 2]. На сьогодні відома значна кількість збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), які переважно належать до 9 різних груп вірусів – грип, парагрип, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус (РС), пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси. Тоді як, 16–23% випадків ГРІ спричинені бактеріями (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *N. influenzae* типу b, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus* spp., грамнегативні кокки та інші), біля 1% представлені внутрішньоклітинними збудниками (*M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *Chl. trachomatis* та інші), грибами (роду *Candida* та *Aspergillus*), найпростішими (*Pn. carini*, *Pn. jiroveci*) та їх асоціаціями. За епідеміологічними даними, серед інфекційних патологій у дітей 90% випадків належить ГРВІ [1, 4].

За даними ВООЗ, в середньому у кожної дитини протягом року відмічається 6–8 епізодів ГРВІ. Висока поширеність ГРВІ зумовлена різноманітністю збудників та високою контагіозністю [1, 2, 8, 11].

ГРВІ у дітей шкільного віку зазвичай перебігають у легкій формі, а у дітей раннього віку можуть призводити до таких ускладнень, як отит, синусит, бронхіт, пневмонія. На сьогодні виділено низку факторів ризику розвитку частих ГРВІ у дітей. Одним із них є так званий «пізній старт» – специфічна особливість розвитку імунної системи дітей раннього віку. Відомо, що ранній вік є одним із критичних в житті дитини. Це пов'язано зі зменшенням материнських антитіл, які дитина отримала ще у період внутрішньоутробного розвитку. Важливим чинником ризику розвитку частих ГРВІ є також анатомо-фізіологічні особливості дітей, що роблять їх більш сприйнятливими до інфекції. Найбільш значущими є вузькість дихальних шляхів, схильність слизової оболонки до набряку, підвищеного утворення секрету. Сприятливим підґрунтям щодо розвитку ГРВІ у дітей є також вплив факторів навколишнього середовища (характер вигодовування, рання соціалізація – ранній початок відвідування дитячих дошкільних закладів, пасивне паління, кліматичні умови тощо) [1, 2].

ГРВІ у дітей подібні за епідеміологічними характеристиками, патогенетичними механізмами розвитку та клінічними проявами. Слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (ніс, глотка, гортань, трахея) є вхідними воротами для збудників респіраторних вірусних інфекцій, де відбувається активна реплікація вірусів. Початкове потрапляння вірусів в клітини епітелію веде до розвитку місцевої запальної реакції та клінічних проявів катарального синдрому (закладеність носа, нежить, сльозотеча, кашель, біль в горлі). В подальшому відбувається розповсюдження продуктів клітинного розпаду в кровоносне русло, викликаючи системні токсичні прояви, а саме: розвиток інтоксикаційного синдрому (підвищення температури тіла, погіршення апетиту або відмова від їжі, підвищена втомлюваність, слабкість дитини, порушення сну). І наявність вірусу в організмі буде підтримувати ці патофізіологічні процеси. Зменшення симптомів інтоксикації відбувається лише після значного зниження кількості вірусу або повної його ліквідації, що зазвичай забезпечується завдяки нормальній активації імунної відповіді дитячого організму. Часто, особливо у дітей раннього віку, функціонування імунної системи спостерігається на недостатньому рівні та, при некоректному лікуванні, відмічається активація ендогенної мікрофлори. Це в свою чергу сприяє розвитку ускладнень (синуситів, отитів, бронхітів, пневмоній) [1, 2, 8, 13].

Перед лікарем первинної ланки виникають труднощі з верифікацією діагнозу ГРВІ, встановленням конкретного збудника, подальшого вибору тактики лікування, етіотропної терапії та попередження ускладнень. З метою диференційної діагностики збудників, крім клінічних патогномонічних особливостей захворювання, необхідна лабораторна діагностика. На сьогодні існують серологічні та вірусологічні методи діагностики вірусної інфекції [1, 2]. Проте дані методи ідентифікації вірусного агенту часто є тривалими, коштовними та не завжди доступними для широкої повсякденної медичної практики. Зважаючи на труднощі у верифікації етіологічного збудника ГРВІ в перші дні захворювання, при виборі етіотропної терапії лікар максимально приділяє увагу особливостям клінічної картини захворювання. Однак клінічна картина в кожному випадку має свої особливості, а ще частіше спостерігається поєднання декількох збудників, що унеможливує встановлення конкретного збудника за особливостями

симптоматики. Саме тому, з одного боку, найбільш поширений діагноз «ГРВІ», а з другого – необхідність мати в арсеналі етіотропної терапії можливість впливати неспецифічно на збудників ГРВІ.

Актуальною проблемою в медицині залишається і профілактика ГРВІ, враховуючи сезонність, масовість та циклічність захворювань серед дітей. Активна специфічна імунізація є найбільш ефективним методом профілактики інфекційних захворювань. Все більше останнім часом спеціалісти закликають з обережністю та вивіреністю застосовувати препарати, що неспецифічно впливають на імунітет. Проте батьки часто самостійно користуються наявністю в аптечних мережах різноманітних безрецептурних препаратів для підтримання неспецифічного захисту від інфекцій, що може негативно впливати на активність та ефективність імунної системи та сприяти погіршенню стану дитини.

Гетерогенність респіраторних інфекцій не дозволяє обмежитися лікарю призначенням лише специфічних вакцинальних препаратів, а диктує потребу у використанні етіотропних засобів, які максимально мають володіти протівірусними ефектами. На сьогодні серед медикаментів, які використовуються для лікування та профілактики ГРВІ та грипу, пропонуються різноманітні групи протівірусних препаратів з прямим механізмом дії [4, 5, 12]. Проте деякі з представлених на фармацевтичному ринку засобів мають вузький спектр дії, вікові обмеження, наявність значних протипоказань. Тому перед лікарем щодня стоїть важка задача у виборі препарату для лікування або профілактики ГРВІ. Враховуючи етіопатогенетичні засади ГРВІ, шляхи інфікування, можна попередньо виділити такі фармакодинамічні складові при призначенні протівірусних медикаментів: пряма протівірусна дія на всіх стадіях розвитку вірусної інфекції; пряма протівірусна дія широкого спектру – вплив не на один вид збудника; здатність пригнічувати нейрамінідазну активність вірусів грипу; висока біодоступність до слизових оболонок дихальних шляхів; антиоксидантний механізм дії; безпечна імунотропна дія, без розвитку рефрактерності імунних клітин [3, 4, 5, 7, 8, 11, 13].

В педіатричній практиці завжди була підвищена увага до препаратів рослинного походження, оскільки вони на фоні високої терапевтичної ефективності більш м'яко та фізіологічно взаємодіють з тендітним організмом дитини. Тому на сьогоднішній день препарати рослинного походження залишаються актуальними та популярними завдяки наявності певних позитивних особливостей. Новітні інноваційні технології дозволяють отримувати лікарські засоби з рослинної сировини, які є безпечними та ефективними в лікуванні респіраторних інфекцій, особливо у дітей.

На фармацевтичному ринку України вже давно зареєстровано лікарський засіб ФЛАВОВІР® (ТОВ «НВК «Екофарм»). Препарат випускається у формі сиропу (30 мл та 50 мл), до якого входить рідкий екстракт ПРОТЕФЛАЗІД®, отриманий із суміші рослин (1:1) *Herba Calamagrostis epigeios L.* та *Herba Deschampsia caespitosa L.* При проведенні багатьох доклінічних досліджень було продемонстровано пряму протівірусну дію препарату, яка полягає в інгібуванні синтезу вірусоспецифічних ферментів – ДНК- і РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, нейрамінідази, 3СL-протеази. Завдяки прямому впливу на причину ГРВІ – віруси, застосування сиропу ФЛАВОВІР® знижує вірусне навантаження на організм дитини та дає можливість впоратися з інфекцією легше та без ускладнень. Крім давно вивченого впливу на віруси ГРВІ, на початку нової пандемії, що охопила весь світ, українські та зарубіжні науковці провели низку досліджень взаємодії діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД®, що входить до складу сиропу

ФЛАВОВІР®, з новим агресором. В результаті було продемонстровано, що флавоноїди протефлазиду, інгібують активність не тільки РНК-полімерази, а й 3CL-протеази пандемічного коронавірусу SARS-CoV-2, що пригнічує реплікацію збудника та забезпечує специфічну противірусну активність [6, 9, 10, 12].

Рідка форма випуску сиропу ФЛАВОВІР® забезпечує надходження діючої речовини безпосередньо до клітин слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Проста та зрозуміла схема призначення сиропу, лише два рази на добу, та зручне дозування за допомогою спеціального дозатора робить його популярним серед матерів. Представлений препарат, крім вираженої прямої противірусної дії, володіє також протизапальною, дезінтоксикаційною дією, антиоксидантною активністю, забезпечує адекватну імунну відповідь на збудник. Його можна застосовувати протягом тривалого часу та комбінувати з антибіотиками за необхідності. ФЛАВОВІР® немає вікових обмежень, застосовується від народження.

Позитивні ефективні фармакодинамічні властивості даного сиропу є вагомим альтернативним у виборі противірусного засобу з метою як профілактики, так і лікування сучасних ГРВІ та грипу у дітей.

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп) при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено 60 дітей раннього віку, які знаходились на амбулаторному лікуванні на базі центрів первинної медико-санітарної допомоги Вінницької області в період з 2019 до 2021 року. Критеріями включення дітей у дослідження були наявність ГРВІ та вік від 1 місяця до 3 років. Критеріями виключення були діти із обтяженим преморбідним фоном (імунodefіцитні захворювання, вроджені вади розвитку та інші), застосування інших противірусних препаратів, вакцинація від грипу.

Відповідно до поставленої мети діти були розподілені на дві порівняльні групи. Першу групу склали 30 дітей із гострою респіраторною вірусною інфекцією, які отримували лікарський засіб ФЛАВОВІР® (НВК «Екофарм», Україна) у поєднанні із симптоматичною терапією. До другої групи порівняння віднесено 30 пацієнтів із гострою респіраторною вірусною інфекцією, які отримували лише симптоматичну терапію. Розподіл хворих на групи проводився шляхом випадкової вибірки. Групи були репрезентативними за віком, статтю, структурою та важкістю захворювання.

Клінічну ефективність застосування сиропу ФЛАВОВІР® визначали шляхом порівняння динаміки клінічних симптомів, тривалості захворювання, основних лабораторних показників крові (загальний аналіз крові).

Лікарський засіб ФЛАВОВІР® у формі сиропу призначали дітям раннього віку за відповідною схемою у вікових дозах: дітям до 1 року – по 0,5 мл 2 рази на добу протягом 5 днів; від 1 до 2 років – по 1 мл 2 рази на добу протягом 5 днів, від 2 до 3 років – по 3 мл 2 рази на добу протягом 5 днів. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою стандартного програмного пакету «Statistica 5,0» для Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано клінічну ефективність застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® у дітей, хворих на ГРВІ. Проводили оцінку тривалості захворювання та

вираженості клінічних симптомів захворювання. Клінічна картина ГРВІ у дітей раннього віку характеризувалася наявністю інтоксикаційного (підвищення температури тіла від субфебрильних до фебрильних показників, слабкість, зниження апетиту, сонливість) та катарального синдромів (закладеність носа, риніт, осиплість голосу, сльозотеча, кашель) (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика ГРВІ у обстежених дітей раннього віку

Клінічні синдроми	І група (ФЛАВОВІР®) n=30		ІІ група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Інтоксикаційний				
підвищення температури тіла	16	53,3	25	83,3
зниження апетиту	12	40,0	6	20,0
порушення сну	6	20,0	8	26,7
в'ялість	16	53,3	17	56,7
Катаральний				
риніт	28	93,3	24	80,0
осиплість голосу	23	76,7	18	60,0
кашель	18	60,0	21	70,0
сльозотеча	11	36,7	8	26,7
Зміни показників периферичної крові (лейкопенія із лімфоцитозом)	25	83,3	22	73,3

У дітей раннього віку, які отримували ФЛАВОВІР®, перебіг ГРВІ був менш тривалим, клінічні прояви переважно мали легкий або середній ступінь важкості, тоді як у дітей другої групи, які не отримували ФЛАВОВІР®, важкий перебіг захворювання діагностувався в 2 рази частіше, порівнюючи з першою групою.

Інтоксикаційний синдром у дітей першої групи дослідження характеризувався субфебрильною температурою тіла (53,3% випадків), помірною слабкістю та зниженням апетиту (40%). Симптоми інтоксикації в цій групі пройшли в 3 рази швидше (І гр. – тривалість в середньому $3,4 \pm 0,2$ днів; ІІ гр. – $10,4 \pm 0,6$ днів, $p < 0,05$) (табл. 2). Проявами катарального синдрому у дітей на фоні прийому сиропу ФЛАВОВІР® були закладеність носа, риніт (93,3%), сльозотеча (36,7%), осиплість голосу (76,7%), нечастий поверхневий кашель (60%), тривалість цього синдрому в середньому складала $4,5 \pm 0,4$ днів.

Таблиця 2. Оцінка тривалості клінічних проявів у дітей раннього віку, хворих на ГРВІ, на фоні лікування

Клінічні синдроми	І група (ФЛАВОВІР®) n=30	ІІ група n=30	p
Інтоксикаційний	$3,4 \pm 0,2$ днів	$10,4 \pm 0,6$ днів	$p < 0,05$
Катаральний	$4,5 \pm 0,4$ днів	$9,6 \pm 0,7$ днів	$p < 0,05$
Зміни показників периферичної крові (лейкопенія із лімфоцитозом)	$5,81 \pm 0,5$ днів	$11,8 \pm 0,6$ днів	$p < 0,05$

При цьому в II-й групі під час дослідження відмічалися виразніші симптоми інтоксикації (температура тіла від субфебрильних (23,3%) до фебрильних показників (60%), зниження апетиту до повної відмови від їжі у деяких обстежених (20%), порушення сну, в'ялість (56,7%)). Катаральний синдром у обстежених цієї групи також характеризувався ринітом (80%), слезотечею (26,7%), кашлем (70%), осиплістю голосу (60%). Тривалість катарального синдрому в II-й групі – $9,6 \pm 0,7$ дня (табл. 2). У половини дітей, які отримували з метою лікування ГРВІ лише симптоматичну терапію, діагностовано розвиток різних ускладнень (отит (10%), бронхіт (20%), пневмонія (30%)).

Результати спостереження показали, що у дітей першої групи дослідження порівнюючи з другою у 2 рази швидше проходили клінічні прояви ГРВІ (I гр. – в середньому $5,81 \pm 0,5$ дня, II гр. – $11,8 \pm 0,6$ дня, $p < 0,05$).

Для вивчення клінічної ефективності сиропу ФЛАВОВІР® у дітей обох груп до початку лікування та в динаміці спостереження проводили моніторинг стандартних показників периферичної крові. Зокрема, до початку лікування у переважній більшості дітей першої (83,3%) та другої (73,3%) груп дослідження відмічали зміни, які підтверджували наявність вірусної інфекції, а саме: лейкопенії із лімфоцитозом. Нормалізація показників гемограми на тлі прийому сиропу ФЛАВОВІР® фіксувалася на 5–6 день захворювання, тоді як у дітей II-ї групи – лише через 10–14 днів.

Аналізуючи питання безпечності застосування протівірусного препарату ФЛАВОВІР® у лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку, слід відмітити, що в усіх обстежених дітей першої групи дослідження побічних ефектів нами та батьками не було зареєстровано.

Висновки

В сучасних умовах розвитку медицини є можливість застосування ефективних та безпечних методів лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. У процесі проведеного дослідження лікарський засіб ФЛАВОВІР® продемонстрував ефективну протівірусну дію в лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку. При включенні сиропу ФЛАВОВІР® у схему лікування обстежених пацієнтів відмічено позитивну динаміку клінічної картини захворювання: інтоксикаційний синдром проходить втричі швидше (I гр. – тривалість в середньому $3,4 \pm 0,2$ дня; II гр. – $10,4 \pm 0,6$ дня, $p < 0,05$), катаральний – приблизно в 2 рази (I гр. – тривалість в середньому $4,5 \pm 0,4$ дня; II гр. – $9,6 \pm 0,7$ дня, $p < 0,05$); спостерігалось скорочення термінів одужання майже в 2 рази (I гр. – в середньому $5,81 \pm 0,5$ дня, II гр. – $11,8 \pm 0,6$ дня, $p < 0,05$). Препарат добре переноситься пацієнтами та є безпечним для дітей.

Отримані результати дозволяють рекомендувати лікарський засіб ФЛАВОВІР® (сироп) у вікових дозах з метою етіотропної терапії сучасних гострих респіраторних вірусних захворювань у дітей раннього віку, враховуючи прямий протівірусний ефект препарату.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Brealey J. C., Sly P. D., Young P. R., Chappell K. J. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett.* 2015 May;362(10):fnv062. doi: 10.1093/femsle/fnv062. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877546.
2. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A., Oliva Rodriguez-Pastor S., Ramilo O., Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019 Aug; 39(3):361–376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15. PMID: 31284926; PMCID: PMC6625527.

3. Kai H., Obuchi M., Yoshida H. et al. (2014) In vitro and in vivo anti-influenza virus activities of flavonoids and related compounds as components of Brazilian propolis (AF-08). *J. Funct. Foods*, 8: 214–223.
4. Liu A. L., Wang H. D., Lee S. M. et al. (2008) Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(15): 7141–7147.
5. Lu S. J., Chong F. C. (2012) Combining molecular docking and molecular dynamics to predict the binding modes of flavonoid derivatives with the neuraminidase of the 2009 H1N1 influenza A virus. *Int. J. Mol. Sci.*, 13(4): 4496–4507.
6. PubMed//Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19//pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364//2021
7. Tarahovsky Y. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling / Y. Tarahovsky [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1838 (5). – P. 1235–1246.
8. Бекетова Г. В., Хайтович М. В., Гриневич О. Й. (2014) Імунофлазид у педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування // *Педіатрія. Східна Європа*, 3 (7): 141–152.
9. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР® зі змінами №1922 від 10.09.2021.
10. Інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // *Укрмедпатентінформ*, №80. – 2021. – 4 ст.
11. Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б., Виговська О. В. (2014) Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей // *Сучасна педіатр.*, 5 (61): 1–7.
12. Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Завелевич М. П. Сучасний стан хіміотерапії та профілактики грипу та ГРВІ в Україні // *Укр. Мед. Часопис*, 1 (123), Т.1 – ІІ 2018 р.
13. Токарчук Н. І. Використання імунофлазиду для профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності // *Сучасна педіатрія*. – 2012. – №1 (41). – С. 123–127.

1.4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕВЕНТИВНОГО ВИКОРИСТАННЯ ФЛАВОНОЇДІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ В КОМПЛЕКСІ ЗАХОДІВ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

І. Л. Височина, О. Є. Абатуров

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, УКРАЇНА

THE EFFICACY OF THE PREVENTIVE USAGE OF FLAVONOIDS AMONG THE SCHOOL AGE CHILDREN IN THE COMPLEX REDUCTION OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES INCIDENCE

I. L. Visochina, O. Ye. Abaturov

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, UKRAINE

Abstract

Objective: to study the clinical and immunological efficacy of flavonoids use (FLAVOVIR[®], PROTEFLAZID[®]) with preventive purpose in school age children in a complex of measures to reduce the incidence of acute respiratory diseases. Materials and methods. A total of 78 children aged 7 to 17 years, for the prevention of acute respiratory disease were assigned PROTEFLAZID[®] (children up to the age of 9 used the FLAVOVIR[®] syrup, and children older than 9 were administrated PROTEFLAZID[®], in a dose corresponding to the manufacturer's medicinal product label) in the season of different calendar years. The duration of seasonal prevention of ARI for all children was 2 weeks. Clinical efficacy of the flavonoids entry in the seasonal prevention regimen was assessed by the intensity and course of acute respiratory disease, the dynamics of the mucocutaneous biocenosis of the upper respiratory tract. The immunological examination (leukocytes, lymphocytes, CD25+, IgA, IgM, IgG, TF1 (DRG, ELISA, Germany), IL-4, IL-10, IL-12 p70 and IL-12 p40+p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) in serum was used for appraisal as well. Statistical analysis of the research results was carried out by using of the statistical programs Statgraf, Matstat, Microsoft Excel for Windows, and by applying para and nonpara metric reliability criteria. Results. Carrying out the preventive measures in children of school age using PROTEFLAZID[®] (FLAVOVIR[®], PROTEFLAZID[®]) makes it possible to reduce the incidence of acute respiratory infections by 1.2–1.5 times, and in case of disease, reduce the duration of an acute respiratory episode by 1.8–2.2 days. In addition, all emerging acute respiratory infections had low grade severity. The efficacy of ARI preventive prophylaxis in children aged 7–17 years with FLAVOVIR[®] syrup or PROTEFLAZID[®] drops made up in average 82%, was characterized as well tolerated, and provided the formation of eubiosis of the upper respiratory tract mucous membranes in 64.1% of cases. One of the main immunological effects of PROTEFLAZID[®] (FLAVOVIR[®], PROTEFLAZID[®]) is its preventive control the possibility of inflammatory process prolonging at the immunological level in school age children. Conclusions: the use of PROTEFLAZID[®] in the prophylactic regimens of seasonal ARI in school age children is effective and appropriate.

Key words: acute respiratory diseases, children, prophylaxis, PROTEFLAZID[®].

Вступ

На сьогодні в практиці роботи лікарів первинної ланки та педіатрів існує багато засобів та схем, які спрямовані на попередження гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Вибір класу препарату найчастіше ґрунтується на даних ефективності та безпеки, зокрема з урахуванням передбачуваного впливу засобу терапії на стан імунної системи дитини [4, 8, 9].

Одним із кращих методів попередження ГРЗ є імуномодуляція, сутність якої полягає у досягненні збалансованості функціонування імунної системи пацієнта шляхом різноспрямованих впливів складових препарату [1, 8, 9], що в клініці буде проявлятися попередженням первинних проявів клінічних ознак або рецидиву захворювання [2, 3, 6, 10, 11].

Вибір препарату та схеми його використання у дітей для попередження ГРЗ і досі залишаються складною задачею, адже перелік діючих речовин та лікарських засобів, які можливо превентивно застосовувати для попередження ГРЗ, є досить великим і постійно зростає, однак вибір практикуючого лікаря повинен ґрунтуватися на даних доказової медицини [2, 6, 7].

Проведений нами аналітичний огляд літератури та існуюча доказова база досліджень щодо ефективності застосування біофлавоноїдів природного походження, а саме діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД® (лікарські засоби ФЛАВОВІР® (сироп) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)) [1–4, 6–11], дозволяють стверджувати про етіологічно та патогенетично обґрунтоване призначення даних біофлавоноїдів у схемах як лікування, так і профілактики ГРЗ, завдяки наявності прямої противірусної дії та антиоксидантної активності у поєднанні з імунокоригуючими властивостями, а також доведеній високій ефективності та безпечності застосування при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей.

Метою дослідження було вивчення клінікоімунологічної ефективності превентивного використання біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на ГРЗ.

Матеріали і методи

Під спостереженням знаходились 78 дітей віком від 7 до 17 років (середній вік $12,1 \pm 0,3$ року), серед яких 44 (56,4%) хлопчики і 34 (43,6%) дівчинки. Усі діти для профілактики ГРЗ отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) протягом сезону у різні календарні роки – профілактичну терапію в одному з осінніх сезонів отримали 38 дітей (середній вік $12,2 \pm 0,4$ року), в іншому сезоні – 40 дітей ($12,1 \pm 0,5$ року; $p > 0,90$ між сезонами), спорідненість даних яких дозволяє об'єднати результати для формування остаточних висновків.

Відповідно до поставленої мети, 68 із цих 78 дітей отримували одноразовий курс превентивної терапії, а 10 осіб з рекурентними ГРЗ отримували курс превентивної терапії двічі, з інтервалом 12 місяців.

Дітям до 9 років призначали сироп ФЛАВОВІР®, а дітям від 9 і старше – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) відповідно до вікових доз та інструкції виробника. Тривалість сезонної профілактики ГРЗ для всіх дітей склала два тижні.

Клінічну ефективність включення флавоноїдів до сезонної профілактики оцінювали за інтенсивністю ГРЗ (результати катамнестичного спостереження впродовж року або двох після закінчення профілактичних заходів), динамікою стану біоценозу слизових верхніх дихальних шляхів (ВДШ), оцінкою клінічних характеристик перебігу ГРЗ у катамнезі спостереження та за результатами імунологічного обстеження в динаміці спостереження.

Усім дітям, що знаходилися під спостереженням, було проведено такий обсяг досліджень: аналіз анамнестичних даних, оцінку даних об'єктивного огляду до та після профілактичного курсу терапії, катамнестичне спостереження за дітьми після проведення профілактичного курсу лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі); мікробіологічне дослідження стану колонізації слизових зіву та носа в динаміці лікування двічі: до та після профілактичного використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®; імунний статус оцінювали за показниками вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25+, IgA, IgM, IgG, рівня TF-1

(DRG ELISA, Germany), вмісту цитокінів IL-4, IL-10, IL-12 p70 і IL-12 p40+p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) у сироватці крові до та після профілактичного курсу препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

Математичну обробку результатів дослідження проводили з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості достовірності статистичних вибірок використовували як пара-, так і непараметричні критерії достовірності [5].

Результати дослідження їх обговорення

Катамнестичне спостереження за всіма дітьми, які були під спостереженням протягом року після включення до сезонної профілактики з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®), дозволило констатувати, що ефективність превентивної профілактики біофлавоноїдами у дітей у середньому склала 82% завдяки зменшенню кратності ГРЗ в 1,2–1,5 раза та зменшенню тривалості гострого респіраторного епізоду від 1,8 до 2,2 дня (рис. 1).

Поряд зі зниженням частоти ГРЗ у дітей шкільного віку було зареєстровано зменшення кількості випадків формування ускладненого перебігу ГРЗ на 30%. Також у кожної другої дитини, яка превентивно на початку сезону отримувала ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®), але через деякий час на тлі високої гострої респіраторної захворюваності в популяції все ж таки захворіла на ГРЗ, не спостерігали формування середньоважкого або важкого перебігу (рис. 1).

Зазначимо, що у групі дітей, які мали рекурентні ГРЗ – (10 (12,8%) осіб) і отримували профілактику препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) двічі з інтервалом 12 місяців, у катамнезі спостереження впродовж року після кожного профілактичного використання даних біофлавоноїдів зменшилась кратність ГРЗ до рівня дітей, які епізодично хворіють, що відповідає критеріям захворюваності майже здорової дитини (лише 1–2 епізоди ГРЗ протягом періоду катамнестичного спостереження). А двоє дітей із цих 10 зовсім не хворіли протягом року.

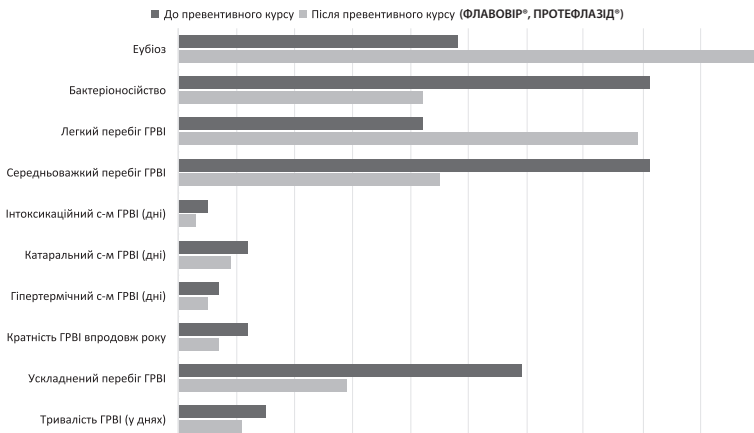


Рис. 1. Клінічна ефективність превентивного курсу біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) у схемі профілактики сезонних ГРЗ у дітей шкільного віку

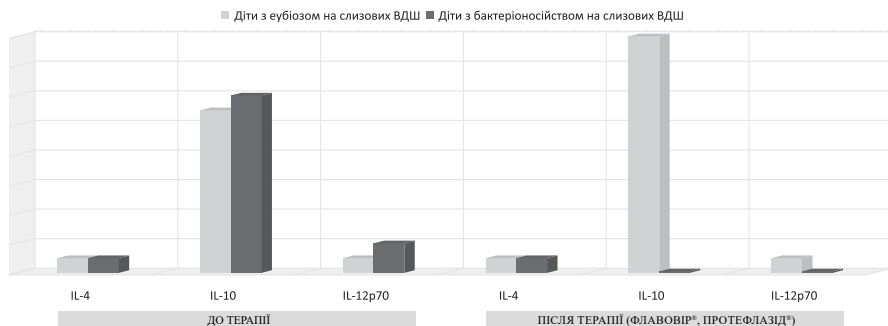


Рис. 2. Імунологічна ефективність терапії біофлавоноїдами (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) у дітей шкільного віку залежно від стану колонізації слизових ВДШ

Дослідження стану біоценозу слизової зіву та носа у всіх дітей шкільного віку в стані клінічного благополуччя напередодні проведення профілактики біофлавоноїдами (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) свідчить, що тільки у 24 (30,8%) дітей висівали нормальну флору, що відповідало стану субйозу верхніх дихальних шляхів, у решті випадків було ідентифіковано наявність умовно-патогенної та патогенної флори на слизових ВДШ, бактеріологічна верифікація яких показала, що на першому місці було зареєстровано виділення *St. aureus* (60,4%), а на другому – *Str. haemolyticus* (35,4%).

Контрольні мікробіологічні дослідження стану біоценозу слизових ВДШ (рис. 1) у дітей відразу після закінчення профілактичного застосування біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) показали формування стану субйозу в більшості спостережень 64,1% (n=50) проти 30,8% (n=24) до початку превентивної терапії (p<0,001).

Наші попередні дослідження щодо впливу порушень мікробіоценозу ВДШ на стан імунної системи у дітей-бактеріосіїв у вигляді наявності у них пролонгованої низькорівневої запальної Th¹-асоційованої відповіді, зумовили проведення порівняльного аналізу імунологічної ефективності дії біофлавоноїдів у дітей, які були під нашим наглядом, залежно від стану колонізації слизових (рис. 2).

За результатами цього дослідження, після закінчення превентивного курсу біофлавоноїдами (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) (рис. 2), імунологічні зміни були зареєстровані у дітей-бактеріосіїв за рахунок вірогідного підвищення вмісту IL-10 (t=2,04; p<0,05) та зниження вмісту IL-12 p70 у сироватці крові (t=3,5; p<0,01), що дозволяє стверджувати про модулюючий ефект дії біофлавоноїдів завдяки регуляції активності про- та протизапальних інтерлейкінів (p<0,01).

Імунний статус дітей шкільного віку в періоді клінічного благополуччя та до початку профілактичних заходів щодо зниження сезонних ГРЗ, за нашими даними, характеризувався нестійкими проявами недостатності різних ланок імунної системи, які є досить варіабельними та свідчили насамперед про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту. І тому оцінку імунологічної ефективності включення біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) до превентивної профілактики ГРЗ у дітей шкільного віку проводили у групах дітей, які відрізнялись за характером спрямованості про- та протизапальних інтерлейкінів, а саме: у 35 дітей шкільного віку з відносно

високим початковим рівнем ІЛ-12 р70 (перша група спостереження) та 43 дитини з відносно низьким початковим рівнем ІЛ-12 р70 (друга група спостереження). Згідно з отриманими результатами (рис. 3), включення в сезонну профілактику ГРЗ біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) у дітей першої групи спостереження призводило до вірогідного зниження вмісту ІЛ-12 р70 ($t=4,03$; $p<0,001$), що відбувалось на тлі вірогідного підвищення вмісту протизапального ІЛ-10 ($t=2,3$; $p<0,05$), тоді як вміст ІЛ-4 у сироватці крові цих дітей майже не змінювався ($p>0,05$). У дітей другої групи спостереження (рис. 3) вплив біофлавоноїдів реалізувався внаслідок вірогідного підвищення вмісту ІЛ-12 р70 ($t=2,23$; $p<0,05$), тоді як вміст ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці крові не змінювався ($p>0,05$).

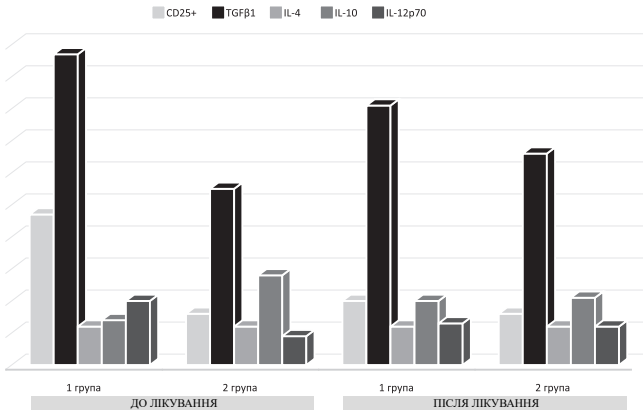


Рис. 3. Динаміка імунологічних показників у дітей шкільного віку залежно від цитокінового балансу на фоні корекції біофлавоноїдами (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®)

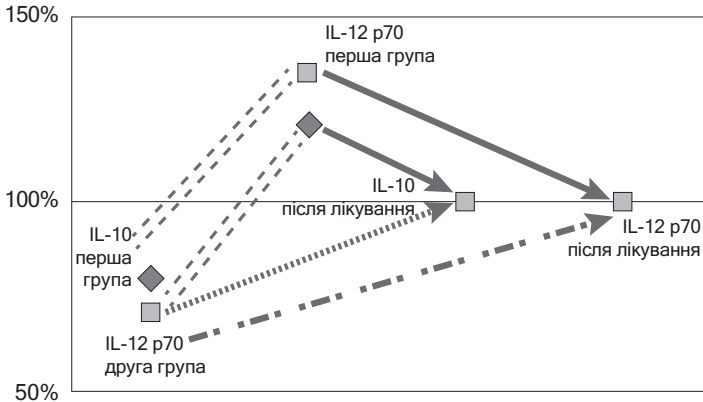


Рис. 4. Вплив біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) на баланс про- та протизапальних цитокінів у групах дітей залежно від початкового рівня ІЛ-12 р70 у сироватці крові

Порівняння результатів імунного дослідження у дітей шкільного віку після закінчення профілактичного курсу біофлавоноїдами (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) (рис. 3) не виявило вірогідних відмінностей між вмістом інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-12 р70 у сироватці крові дітей обох груп ($p > 0,05$), що дозволяє припустити наявність однакового характеру розподілу цитокінів як результуючої характеристики модулюючої дії флавоноїдів, що графічно представлено на рис. 4. Ефект дії сиропу ФЛАВОВІР® та крапель ПРОТЕФЛАЗІД® на вміст ІЛ-12 р70 опосередкований через модуляцію вмісту ІЛ-10 таким способом, що при високому початковому рівні прозапального ІЛ-12 р70 біофлавоноїди інгібують, а при низькому його вмісті – активують продукцію протизапального ІЛ-10, який, на нашу думку та з урахуванням теоретичних досліджень молекулярних ефектів цитокінової регуляції, найімовірніше, врівноважує Th¹- та Th²-відповідь у дітей шкільного віку через регулювання активності факторів транскрипції STAT-3, що й зумовлює нормалізацію рівня вмісту ІЛ-12 р70 у сироватці крові після закінчення імунної корекції біофлавоноїдами.

Тобто лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®), незалежно від початкового рівня ІЛ-12 р70 у сироватці крові, модулює його концентрацію у сироватці крові: якщо його рівень до корекції був високим – він його знижує до середнього, а якщо був низьким – то, навпаки, підвищує після корекції. Враховуючи, що прозапальний ІЛ-12 р70 підтримує розвиток запалення в організмі, можна стверджувати, що одним з основних імунологічних ефектів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) є його здатність превентивно контролювати можливість пролонгування запального процесу на імунологічному рівні у дітей шкільного віку.

За нашими даними, всі діти, які отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®), добре переносили прийом препаратів, алергічних та будь-яких побічних реакцій не відмічено у жодної дитини.

Отже, включення біофлавоноїдів, створених шляхом природного синтезу (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®), до превентивної сезонної профілактики ГРЗ у дітей шкільного віку є безпечним та ефективним заходом, що підтверджується доведеним впливом на показники імунного статусу, супроводжується відновленням мікроекології слизових ВДШ та має клінічно підтверджену ефективність. Це дозволяє рекомендувати використання лікарських засобів ФЛАВОВІР® (сироп) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в схемах сезонної профілактики гострої респіраторної захворюваності.

Висновки

1. Діти шкільного віку в періоді клінічного благополуччя не мають стійких проявів недостатності різних ланок імунної системи, є досить варіабельними, що свідчить про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту.

2. У 69,2% дітей шкільного віку в періоді соматичного здоров'я зареєстровано бактеріоносійство внаслідок висівання *St. aureus* та *Str. haemolyticus* на слизових ВДШ.

3. Проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з використанням лікарських засобів ФЛАВОВІР® (сироп) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) дозволяє зменшити кількість ГРЗ у 1,2–1,5 рази, а у випадку захворювання – скоротити тривалість гострого респіраторного епізоду на 1,8–2,2 доби. ГРЗ, що виникають, характеризуються легшим перебігом (не відзначається формування середньоважкого або важкого перебігу).

4. Превентивне використання біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) призводить до формування стану еубіозу слизових ВДШ у 64,1% випадків.

5. Одним із основних імунологічних ефектів лікарських засобів ФЛАВОВІР® (сироп) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) є здатність превентивно контролювати можливість пролонгування запального процесу на імунологічному рівні у дітей шкільного віку.

6. Ефективність превентивної профілактики ГРЗ у дітей 7–17 років з використанням сиропу у середньому становить 82% та характеризується хорошою переносимістю, що свідчить про високу безпеку даних лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на власні дані та дані літератури щодо складових дії біофлавоноїдів (ФЛАВОВІР®, ПРОТЕФЛАЗІД®) на організм людини, перспективними та обґрунтованими є подальші дослідження щодо адаптуючих властивостей цих сполук на різних рівнях пристосування організму.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Абатуров О. С. Реалізація протівірусної та антиоксидантної дії біофлавоноїдів при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій / О. С. Абатуров, І. Л. Височина // Здоров'я дитини. – 2016. – С.128–134.
2. Бекетова Г. В. Імунофлазід® у педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування / Г. В. Бекетова, Н. В. Хайтович, О. Й. Гриневич // Педіатрія. Східна Європа. – 2014. – №3 (07). – С.10.
3. Імунофлазід® сироп: лікування та профілактика ГРВІ та грипу // Новини медицини та фармації. – 2014. – №21–22 (523–524). – С.8–9.
4. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР®. Затверджено наказом МОЗ України. Реєстраційне посвідчення № UA/5510/01/01 від 21.10.11 №685. Зміни внесено. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.10.2014 №705.
5. Лапач С. М. Статистичні методи у медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – Київ: Моріон, 2000. – С.320.
6. Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей / С. О. Крамарьов, О. Й. Гриневич, О. Б. Тонковід, О. В. Виговська // Сучасна педіатрія. – 2014. – №5 (61). – С.1–7.
7. Моніторинг клінічного застосування лікарського препарату ПРОТЕФЛАЗІД краплі лікарями різних спеціальностей на території України у 2015 р. // Новини медицини та фармації. – 2016. – №14 (594). – С.5.
8. Рибалко С. Л. Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції ПРОТЕФЛАЗІД: звіт / С. Л. Рибалко – 2010 – С.84.
9. Сокурєнко Л. М. Антитоксична дія імунофлазиду при грипі / Л. М. Сокурєнко // Таврійський медико-біологічний. вісн. – 2012. – Т.15, №4 (60). – С.339–341.
10. Токарчук Н. І. Досвід використання ФЛАВОВІРУ в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – Т.49, №1. – С.1–5.
11. Юліш Є. І. Діти, що часто хворіють, і тактика педіатра / Юліш Є. І., С. Я. Ярошенко // Здоров'я дитини. – 2013. – Т.49, №6. – С.101–108.

Посилання: Височина І. Л., Абатуров О. Є. Ефективність превентивного використання флавоноїдів у дитячій шкільній віковій групі в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання // Сучасна педіатрія. – 2017. – 4(84). – С. 55–60.

1.5. ПРЕВЕНТИВНА ТА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІОФЛАВОНОЇДІВ У ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

О. М. Муквіч, Т. М. Камінська

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Київ, УКРАЇНА

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF BIOFLAVONOIDS IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS (ARRI)

О. М. Mukvich, T. M. Kaminska

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

Abstract

The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment and prevention of acute recurrent respiratory infections (ARRI) by FLAVOVIR® syrup usage in children of primary school age. Materials and methods. The study included 50 children of primary school age with ARRI. Preventive and curative efficacy of FLAVOVIR® syrup was determined by studying the dynamics of clinical symptoms within the year, parameters of saliva microcrystallization (SMC), bacterial composition of pharyngeal exudates. Conclusions. FLAVOVIR® syrup used for preventive and curative purpose improves general well-being in children, reduces the manifestations of toxipathy, asthenia, the frequency and severity of acute respiratory infections, number of sick days, the number and duration of hospitalizations, increases mineralizing potential of saliva against the background of reduction of the microbiological load of the oral cavity.

Key words: FLAVOVIR®; bioflavonoids; acute recurrent respiratory infections; treatment; prevention; schoolchildren.

Вступ

Аналіз стану здоров'я дитячого населення України доводить наявну тенденцію до постійного збільшення питомої ваги дітей шкільного віку, які повторно та тривало хворіють на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) [6, 7]. Діти з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів – гострими рекурентними респіраторними інфекціями (ГРПІ) – становлять особливу проблему для педіатрів та сімейних лікарів. Вони складають більшість педіатричних прийомів, мають високу частоту пропусків занять, госпіталізацій; їм призначають широкий спектр медикаментозних засобів, а відсутність ефективних та своєчасних превентивних заходів у цієї категорії дітей призводить до того, що у старшому шкільному віці в 70,0% із них формуються хронічні захворювання, серед яких провідне місце посідають патологія ЛОР-органів та бронхолегеневі хвороби [13]. Ця група дітей досить неоднорідна та гетерогенна. Необхідно розрізняти тих, хто має епізоди повторних вірусних інфекцій, і дітей з хронічними захворюваннями ЛОР-органів, респіраторного тракту, аномаліями розвитку дихальних шляхів, уродженими або набутими імунними дисфункціями тощо.

Слід урахувати той факт, що визначення «рекурентні респіраторні інфекції» (РРІ) на сьогодні залишається досить дискусійним, довільним і має занадто загальний характер, без чіткого медичного консенсусу. Для діагностики РРІ у дітей ми дотримувались рекомендацій імунологічної групи Італійського педіатричного союзу з визначенням наявності одного з таких критеріїв [13]: – ≥ 6 респіраторних інфекцій на рік;

– ≥ 1 респіраторної інфекції на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів за період із вересня по квітень;

– ≥ 3 респіраторних інфекцій на рік із залученням нижніх дихальних шляхів.

Дані проведених на сьогодні досліджень свідчать, що імунна система дітей з ГРПІ хоча і не має грубих первинних і набутих дефектів, але характеризується крайньою напруженістю процесів імунного реагування, порушенням міжклітинної кооперації та недостатністю резервних можливостей, що є результатом тривалого й масивного антигенного впливу на організм дитини [9–11].

Проведені нами дослідження свідчать, що в більшості дітей з ГРПІ не виявлено серйозних відхилень у стані здоров'я, імунної або неімунної патології, що дозволяло визначити наявність у них фізіологічного стану дихальної системи. Це означає, що певну їх кількість можна розглядати як адаптивну реакцію організму дитини на дію надмірного навантаження інфекційними антигенами, несприятливими факторами довкілля та соціально-екологічними негараздами. Часткове зниження окремих показників імунітету, яке виявляли в деяких дітей з ГРПІ, мало тимчасовий характер і по суті відображало підвищену схильність до відповіді на інфекційного агента, що може підтверджувати їхній вторинний, постінфекційний характер. Неспецифічні зміни показників імунітету є наслідком повторних інвазій інфекційних агентів, а не сприятливим чинником, що призводить до їх розвитку. За нашими даними, у 83,3% дітей з ГРПІ виявлені латентні та рецидивуючі внутрішньоклітинні інфекції (вірус герпесу 1-го та 2-го типу, Епштейна-Барр, цитомегаловірус, хламідії та мікоплазми), що значно обтяжувало перебіг запального процесу та зменшувало ефективність його лікування [6].

Особливо актуальною є проблема профілактики та лікування ГРПІ в період формування організованих шкільних колективів, які справедливо відносять до груп високого ризику, оскільки вони відрізняються можливістю перехресного інфікування внаслідок активного перемішування й характеризуються підвищеним рівнем захворюваності, який так само може слугувати непрямим підтвердженням змін імунного статусу в цей адаптаційний період [7]. Безумовно, ефективним засобом профілактики є вакцинація проти грипу, однак через постійну зміну антигенних властивостей збудника потрібні безперервний моніторинг та розробка нових вакцинних штамів, що циркулюють у людській популяції в кожен конкретний епідемічний сезон.

Протягом останніх років в експериментальних та клінічних дослідженнях вивчали властивості сиропу ФЛАВОВІР®, діючою складовою якого є біофлавоноїди (БФ) диких злаків війника наземного та щучки дернистої – стійкі молекулярні комплекси сполук агліконів флавоноїдів, що складаються з вільних агліконів (трицин, апігенін, лютеолін, кверцетин, рамназин), О-глікозидів та С-глікозидів [1, 2]. Основною характеристикою даних біофлавоноїдів є пряма противірусна дія, яка досягається їх біологічними властивостями, крім того, вони функціонують в організмі людини як антиоксиданти [1, 2, 8].

Також флавоноїди виявляють протизапальний, антибіотикоподібний потенціал: діючи як антимікробні агенти, пригнічують функціонування патогенних мікроорганізмів [12, 15].

Доведено, що антиоксидантна активність БФ, які входять до складу сиропу ФЛАВОВІР®, досягається завдяки пригніченню генерації активованих кисневмісних метаболітів (АКМ) клітинами макроорганізму. Швидкість генерації супероксидного аніон-радикалу після 2 годин інкубації клітин з БФ знижувалась на 20–30%, після 4-годинної інкубації – більше ніж на 50%, а після 24-годинної інкубації практично повністю пригнічувалась генерація

АКМ клітинами макроорганізму [8]. Флавоноїди впливають на антиоксидантну систему: на етапі утворення вільних радикалів і перекисів вони діють, як пастки для вільних радикалів, пригнічують ряд ферментів, провокують окисний процес і захищають антиоксидантні ферменти від пошкодження [16].

БФ посилюють дію індукторів апоптозу, активують ініціаторну каспазу-9 внутрішньоклітинними механізмами та сприяють елімінації уражених клітин, завдяки чому досягається апоптозомодулюючий ефект, що важливо для профілактики розвитку хронічних процесів на тлі персистенції латентних вірусних інфекцій [8].

Останніми роками визначено вплив БФ на клітинний рецепторний апарат, зокрема на рецептори, що стимулюють детоксикаційні процеси [17]. Такі властивості особливо важливі для дітей з ГРПІ, оскільки персистуючі запальні процеси, що супроводжуються посиленням продукції прозапальних цитокінів та порушенням імунного балансу, призводять до формування хронічної інтоксикації та зниження адаптаційних властивостей організму [9].

Важливо, що для запобігання поліпрагмазії в цієї категорії дітей раціонально використовувати препарати комплексної дії, які, крім специфічної противірусної дії, мали б широкий спектр імуномодулюючих, загальнозміцнювальних властивостей, що й зумовлює пошук нових засобів профілактики і терапії респіраторних інфекцій та визначає актуальність дослідження.

Мета роботи

Підвищення ефективності лікування та профілактики гострих рекурентних респіраторних інфекцій шляхом застосування сиропу ФЛАВОВІР® у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи

Для виконання поставлених завдань обстежено 50 дітей 7–10 років із рекурентними респіраторними інфекціями, які хворіли на ГРІ протягом навчального року понад шість разів та через захворювання мали в середньому 35–40 днів-пропусків впродовж навчального року. Комплекс обстеження та лікування в цій групі дітей погоджено з їхніми батьками.

Взяті під нагляд діти не мали клінічно значимих органічних захворювань органів дихання та ЛОР-патології, уроджених та набутих імунодефіцитних станів. Усіх дітей спостерігали протягом 12 місяців; вони отримували профілактичні (протирецидивні) курси із застосуванням сиропу ФЛАВОВІР® у вікових дозах упродовж 3 тижнів 2 рази на рік (вересень–жовтень та лютий–березень). Додатково за наявності клінічних симптомів респіраторного захворювання ця група дітей отримувала 5-денний лікувальний курс означеним препаратом (не більше 2 разів на рік).

Ефективність застосування сиропу ФЛАВОВІР® визначалась шляхом порівняння динаміки клінічних симптомів протягом року, особливостей мікрокристалізації слини (МКС), бактеріального складу фарингеального ексудату до дослідження та через рік проведення лікувально-профілактичних курсів.

Дослідження кристалоутворювальної функції змішаної слини проводилися за методикою П. А. Леуса [4]. Висушені краплі слини досліджували під мікроскопом. Залежно від розташування кристалів розрізняли три типи мікрокристалізації слини: – I тип МКС становить великі деревоподібні та кристалоподібні утворення, розташовані в центрі («папороть»); відносна частота захворювань ротової порожнини й мигдаликів у дітей з цим типом не перевищує 12–15%; – II тип МКС – одиничні кристалоподібні конгломерати або голчасті кристали, розміщені по всьому полю зору; відносна частота захворювань ротової порожнини й мигдаликів у дітей з цим типом не перевищує 25–30%; – III тип МКС – розрізнені

одиначні дрібні кристали без певної орієнтації (іноді у вигляді крапель); цей тип супроводжується множинними некомпенсованими запальними процесами ротоглотки.

Результати порівняльної оцінки показників мікрокристалізації трьох біологічних рідин (сироватки крові, ротової рідини, сечі) експериментальних тварин і людини доводять, що мікрокристалізація слини є загальним показником гомеостазу організму, який може бути використаний як з метою оцінки ефективності профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів, так і для прогнозування перебігу захворювань [3]. Вивченню мікрокристалізації слини при різній соматичній патології присвячено низку робіт [5, 14].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми Excel. Основні характеристики наведені у вигляді кількісних спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої (m), абсолютних та відносних величин (абс. ч.,%), рівня статистичної значимості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили із використанням параметричних і непараметричних критеріїв. При визначенні статистичної вірогідності відмінностей між незалежними групами при порівнянні середніх значень досліджуваних величин використовували t-критерій для незалежних вибірок.

Результати

Результати дослідження свідчать, що через 12 місяців спостереження відзначається зменшення проявів тривалого астеничного та інтоксикаційного синдромів, що проявлялось підвищенням фізичної активності та працездатності у 25 дітей (50,0%), зменшенням втомлюваності у 33 (66,0%), подовженням тривалості сну в 16 (32,0%), поліпшенням апетиту в 26 (52,0%) ($p \leq 0,05$).

Зменшення кількості епізодів ГРІ протягом періоду спостереження, порівнюючи з попереднім роком, зафіксовано в 16 (32,0%) дітей, що свідчило про високу ефективність проведених превентивних курсів (табл. 1). Один-два епізоди респіраторного захворювання мали 6 (12,0%) дітей. Спостереження за цими дітьми показало, що ГРІ в них мали неускладнений перебіг, зменшилась тривалість та тяжкість основних симптомів, що не потребувало призначення додаткових медикаментозних засобів або стаціонарного лікування. У 42,0% дітей нормалізувались концентрації гемоглобіну та лейкоцитів, покращились реологічні показники крові.

У 13 (26,0%) дітей клінічна ефективність превентивної терапії була визнана низькою. При аналізі цієї групи дітей в анамнезі не виявлено будь-яких особливостей перебігу респіраторних інфекцій щодо їхньої тяжкості, наявності ускладнень або тяжких супутніх станів, але це були діти з багатодітних сімей з низьким соціально-економічним статусом.

Таблиця 1. Динаміка окремих клініко-лабораторних показників у дітей з ГРПІ (n=50)

Клінічний симптом	Абс. ч.	%
Підвищення фізичної активності та працездатності	25	50,0
Зменшення втомлюваності	33	66,0
Подовження тривалості сну	16	32,0
Поліпшення апетиту	26	52,0
Нормалізація рівня гемоглобіну	21	42,0
Зменшення кількості епізодів ГРІ	16	32,0
Зменшення тяжкості перебігу ГРІ та тривалості основних симптомів	22	44,0

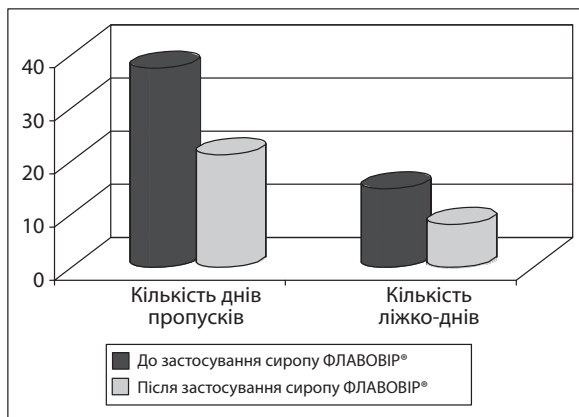


Рис. 1. Кількість днів пропусків шкільних занять та ліжко-днів у динаміці спостереження

У дітей, які протягом року отримували сироп ФЛАВОВІР® із профілактично-лікувальною метою, відмічалось зменшення в 3 рази частоти реактивації герпесвірусних інфекцій, зниження частоти госпіталізації на 19,0% та її тривалості – на 27,0%.

При проведенні оцінки кількості днів пропусків шкільних занять встановлено, що за попередній рік їх кількість становила $37,5 \pm 3,7$ дня на рік, а наприкінці року спостереження – $21,2 \pm 1,5$ дня ($p \leq 0,05$). При цьому кількість ліжко-днів при госпіталізації з приводу ускладненого перебігу ГРІ зменшилась із $14,8 \pm 1,3$ до $8,1 \pm 1,9$ днів; $p \leq 0,05$ (рис. 1).

При мікробіологічному дослідженні ротоглотки в 92,0% дітей в період відносного клінічного благополуччя виділено низку патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: *St. aureus* – 68,0%, *Str. haemolyticus* – 48,0%, *Str. pyogenes* – 52,0% або асоціації кокової флори чи поєднання їх з *E. coli* – 18,0%, *C. albicans* – 34,0% та *P. aeruginosa* – 10,0%. Персистенцію потенційно патогенних бактерій у ротоглотці слід розглядати як індикатор виснаження локальних захисних механізмів, що визначає ризик формування хронічних процесів на тлі підвищеного вірусного навантаження.

Динаміка показників мікробіоценозу ротоглотки після проведення визначених курсів значно покращилась: кількість дітей з надмірним та помірним ростом умовно-патогенної флори та асоціацій вірогідно зменшилась (переважав рівень помірного та скудного росту (III та II ступінь)), що зумовлено нормалізацією імунологічних процесів при зниженні антигенного вірусного навантаження; $p < 0,01$ (табл. 2).

Визначення типів мікрокристалізації слини, наведених в табл. 3, свідчить, що III тип МКС виявлено в 35,4% дітей з ГРПІ, що опосередковано свідчило про зниження мінералізуючої функції, рН слини, порушення її антиоксидантних властивостей та визначало зниження захисних функцій слизових оболонок дихальних шляхів на тлі підвищення проліферативної активності потенційно патогенної флори. При цьому I тип МКС, що відповідав нормативним даним, до початку спостереження був виявлений лише в 6,3% цієї когорти дітей, а наприкінці року – у 39,6%; $p < 0,01$.

Таблиця 2. Динаміка частоти ступеня росту мікрофлори ротоглотки в обстежених дітей (n=50)

Ступінь росту мікрофлори	До застосування сиропу ФЛАВОВІР®, n (%)	Після застосування сиропу ФЛАВОВІР®, n (%)	Динаміка показника
I	–	–	–
II	4 (8,0)	20 (40,0)	+32
III	10 (20,0)	26 (52,0)	+32
IV	36 (72,0)	4 (8,0)	-64
Порівняння в динаміці	$\chi^2=43,378$; $p<0,01$		

Примітка: $p<0,05$ – статистично вірогідне покращання показника для 5%-го рівня значущості за критерієм знаків.

Таблиця 3. Типи мікрокристалізації слини в дітей з рекурентними респіраторними інфекціями (n=48)

Тип мікрокристалізації слини	До застосування сиропу ФЛАВОВІР®, n (%)	Після застосування сиропу ФЛАВОВІР®, n (%)	Динаміка показника абс. ч. (%)
I тип	3 (6,3)	19 (39,6)	+16 (33,3)
II тип	28 (58,3)	17 (35,4)	-11 (22,9)
III тип	17 (35,4)	12 (25,0)	-5 (10,4)
Порівняння в динаміці	$\chi^2=15,9$; $p<0,01$		

Обговорення

При аналізі результатів проведених досліджень можна зробити висновок, що запропонований метод профілактики з використанням сиропу ФЛАВОВІР® можна успішно застосовувати у дітей з гострими рекурентними респіраторними інфекціями, які супроводжуються порушенням антиоксидантної рівноваги. Застосування методу у хворих із ГРПІ дозволяє зменшити частоту захворювань, їх тяжкість та тривалість, що сприяє покращанню якості життя даної когорти пацієнтів. Метод простий у використанні, не викликає побічних дій, має високий комплаєнс; його можна застосовувати для комплексного лікування ГРІ як у гострий період для зменшення строків видужання, так і в період ремісії з метою профілактики та більшого контролю за перебігом захворювання та поліпшення реабілітації.

Отримані дані дають можливість позитивно оцінити організацію профілактичних курсів у навчальний період, що дозволить проводити ефективну профілактику та лікування респіраторних захворювань, зменшити тяжкість гострих захворювань, частоту розвитку ускладнень та госпіталізації, медикаментозне навантаження та попередити формування хронічних станів у цієї групи дітей.

Висновки

1. Встановлено, що застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп) курсами протягом року з лікувально-профілактичною метою призводить до покращення загального стану організму дітей, зменшення проявів інтоксикаційного та астеничного синдромів, частоти та тяжкості перебігу ГРІ, кількості днів пропусків занять у школі, числа та тривалості госпіталізацій ($p<0,01$).

2. У 35,4% дітей з ГРПІ визначено III тип мікрокристалізації слини, що свідчить про зниження мінералізуючої функції, кислотності (рН) слини, порушення її

антиоксидантних властивостей та визначає зниження захисних функцій слизових оболонок дихальних шляхів на тлі підвищення проліферативної активності потенційно патогенної флори (*St. aureus*, *Str. haemolyticus*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*). Сироп ФЛАВОВІР® у цієї групи дітей сприяє підвищенню мінералізуючого потенціалу слини (у 39,6% дітей I тип МКС) на тлі зменшення мікробіологічного навантаження ротової порожнини ($p < 0,01$).

3. Протівірусна дія та антиоксидантний ефект разом із інтерфероногенними властивостями роблять доцільним застосування сиропу ФЛАВОВІР® як під час лікування гострих рекурентних респіраторних інфекцій у дітей, так і при проведенні превентивних курсів у дітей з ГРПІ. ФЛАВОВІР® при профілактично-лікувальному застосуванні добре переноситься дітьми, не викликає ускладнень, розвитку або загострення алергічних реакцій, що визначає його високий комплекс.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Abaturov A. Ye., Vysochina I. L. Realization of antiviral and antioxidant effects of bioflavonoids in treatment of acute respiratory viral infections. *Zdorov'ye Rebenka*. 2016;5(73):42–8.
2. Beketova G. V., Khaitovich N. V., Grynevych O. I. Immunoflazidium in pediatrics: system analysis of effectiveness and safety. *Pediatrics*. 2014;2(07):141–52.
3. Gonchar F. L., Pokhodenko-Chudakova I. O. Microcrystallization of oral fluid as a general homeostasis parameter. In: *Proceeding of Republic Scientific Research Conference: Innovative approaches to practical decisions of topic problems in maxillofacial surgery and dentistry*. Minsk; 2010. p. 70–2.
4. Leus P. A. *Diagnosticcheskoe znachenie gomeostaza sljunny v klinike terapevticheskoj stomatologii : uchebno-metodicheskoe posobie [Diagnostic value of saliva homeostasis in clinical picture of therapeutic dentistry: textbook]*. Minsk: Belorussian State Medical University; 2011. 67p.
5. Kobiyasova I. V., Savushkina N. A. Features of mineralizing saliva function in adolescents of pubertal age and methods for its correction. *Sovremennaya stomatologija*. 2006;2:64–7.
6. Mukvich O. M., Kaminska T. M. Organization of preventive-rehabilitation measures at school. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;3(75):15–18. doi: 10.15574/SP.2016.75.15.
7. Nedilko V. P., Kaminska T. M., et al. Ways for improvement of health in schoolchildren. *Sovremennaya pediatriya*. 2010;3(31):81–4.
8. Rybalko S. L. Otchet «Izuchenie mehanizmov dejstvija biologicheski aktivnih veshhestv lechebnoj substancii Proteflazid» [Report] Study of mechanisms of biologically active substances of remedial Proteflazidium; 2010. 84p.
9. Yulish Ye. I., Ivanova L. A., Chernyshova O. E. Immune impairments in sickly children and chronic children. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologija*. 2003;4:109.
10. Hosakote Y. M., Liu T., Castro S. M., et al. Respiratory syncytial virus induces oxidative stress by modulating antioxidant enzymes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Sep;41(3):348–57. doi: 10.1165/rcmb.2008-0330OC.
11. Hosakote Y. M., Jantzi P. D., Esham D. L., et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1550–60. PMID: 21471094. PMCID: PMC3137144. doi: 10.1164/rccm.201010-1755OC.
12. Lyu S. Y., Rhim J. Y., Park W. B. Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro. *Arch. Pharm Res*. 2005 Nov;28(11):1293–301. PMID: 16350858.

13. de Martino M., Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18 Suppl 18:13-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x. PMID: 17767600.
14. Stensson M., Wendt L. K., Koh G., et al. Oral health in pre-school children with asthma – followed from 3 to 6 years. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(3):165-72. PMID: 20409196. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01037.x.
15. Ozcelik B., Kartal M., Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharm Biol.* 2011;49(4):396-402. PMID: 21391841. doi: 10.3109/13880209.2010.519390.
16. Gescher K., Kühn J., Lorentzen E., et al. Proanthocyanidin-enriched extract from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. exerts antiviral activity against herpes simplex virus type 1 by inhibition of viral adsorption and penetration. *Journal of Ethnopharmacology.* 2011 Mar 24;134(2):468-74. PMID: 21211557. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.038.
17. Odenthal J., van Heumen B. W., Roelofs H. M., et al. The influence of curcumin, quercetin, and eicosapentaenoic acid on the expression of phase II detoxification enzymes in the intestinal cell lines HT-29, Caco-2, HuTu 80, and LT97. *Nutr. Cancer.* 2012;64(6):856-63. PMID: 22830632. doi: 10.1080/01635581.2012.700994.

1.6. ФЛАВОВІР® У ПЕДІАТРІЇ: СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ

Г. В. Бекетова¹, М. В. Хайтович², О. Й. Гриневич³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

³Державне агентство з питань науки, інновацій та інформатизації, Київ, УКРАЇНА

FLAVOVIR® IN PEDIATRICS: A SYSTEMATIC ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF USING

G. V. Beketova¹, N. V. Khaytovych², O. Y. Hrynevych³

¹P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, UKRAINE

²Bogomolets' National Medical University, Kyiv, UKRAINE

³The State Agency on Science, Innovations and Informatization, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Based on the results of 12 clinical trials involving more than 800 children, conducted a systematic analysis of the efficacy and safety of domestic drug FLAVOVIR® for the treatment of viral and viral-bacterial infections in children of different age groups on the background suppression of the immune system. Analyzed in this work, scientific publications support the clinical efficacy and good safety profile syrup FLAVOVIR® when assigning children with therapeutic and prophylactic purposes.

Key words: FLAVOVIR®, flavonoids, children, spreading of respiratory desists, flu, immune system, clinical research

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), зокрема й грип – найчастіша інфекційна патологія дитячого віку, на частку якої припадає до 90% усіх інфекційних захворювань. Причина ГРВІ – понад 300 різних видів вірусів. Висока поширеність ГРВІ зумовлена значною різноманітністю збудників: грип (А, В, С), парагрип, адено-, респіраторно-синцитіальні, рино-, ентеро- та інші віруси [1]. Крім безпосередніх етіологічних причин ГРВІ, слід зазначити низку факторів, що сприяють розвитку повторних епізодів респіраторної інфекції у дітей, серед яких мають значення несприятливий преморбідний фон, перинатальні ураження центральної нервової системи, внутрішньоутробне інфікування, незрілість, недоношеність тощо. Вони впливають на стан всіх систем організму, що розвивається і особливо – на повноцінне становлення імунітету [2].

Доведено, що протягом усього періоду дитинства відбувається дозрівання та розвиток імунної системи, у зв'язку з цим виділяють т. зв. «критичні» періоди, що характеризуються особливостями її функціонування. «Критичним» вважають період новонародженості (організм дитини захищений майже виключно материнськими антитілами, отриманими через плаценту та з грудним молоком); 4–6 міс. життя, коли у дитини різко знижується рівень одержаних від матері антитіл; 2-й рік життя (значно розширюються контакти дитини із зовнішнім світом та збудниками інфекції); 6–7-й роки життя (у крові у дитини низька абсолютна та відносна кількість лімфоцитів, рівень імуноглобуліну А, рівні імуноглобулінів М та G у крові наближаються до нормальних, досягає максимуму вмісту імуноглобуліну Е) (рис. 1); підлітковий період, коли стрибок зростання поєднується із відносним зменшенням маси лімфоїдних органів [3].

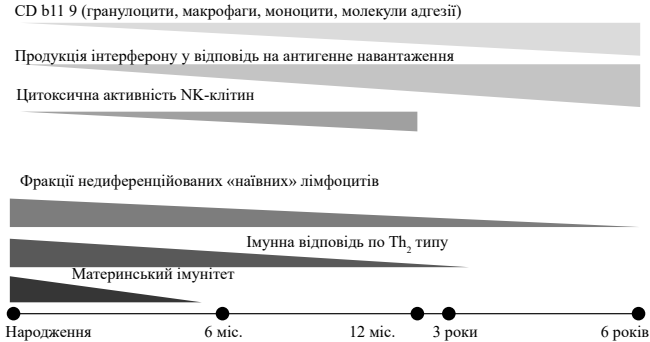


Рис. 1. Становлення протиінфекційного захисту в дітей

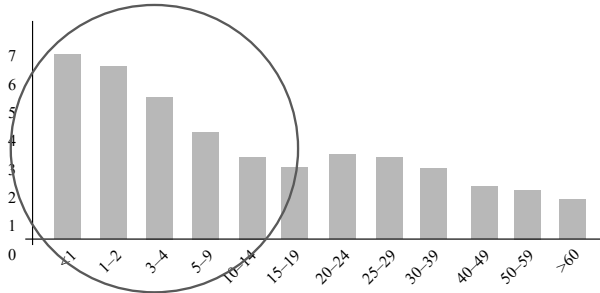


Рис. 2. Середня частота респіраторних інфекцій протягом року залежно від віку пацієнта (Heikkinen et al., 2003)

Серед новонароджених групу високого ризику виникнення інфекційних захворювань складають недоношені, а також діти, які народилися з низькою та екстремально низькою масою тіла. У них відзначається виражена незрілість імунної системи. Другий «критичний» період характеризується слабким синтезом тільки імуноглобулінів М та недостатністю місцевого захисту слизових оболонок у зв'язку з пізнішим накопиченням секреторного імуноглобуліну А. У віці від 1 до 6 років виділяють групу дітей, що «пізно стартують в імунологічному плані», для яких характерні повторні або рекурентні гострі респіраторні вірусні інфекції. Згідно з даними когортних досліджень, проведених фінськими вченими (рис. 2), саме для віку 1–6 років характерна найбільша частота повторних ГРВІ – до 5–7 разів на рік. З фізіологічного боку це доцільно, оскільки за наявності великої кількості контактів дитини з інфекційними агентами, часті епізоди ГРВІ є тією «ціною», яку дитина «платить» за повноцінне дозрівання імунної системи. Отже, вік від 6 міс. до 6 років характеризується підвищеною чутливістю дитини до ГРВІ та є особливістю її онтогенезу. Однак за наявності затяжного та ускладненого перебігу ГРВІ імунна система неспроможна захистити організм від інфекційних агентів – «віруси виносять вирок, а бактерії виконують його» [4].

Слід зазначити, що клініко-лабораторними маркерами імунологічної недостатності у таких дітей є висока частота рецидивів ГРВІ (більше 6 разів на рік) із затяжним або складним перебігом; слабка, але довготривала температурна реакція (тривалий субфебрилітет); низька ефективність традиційного лікування; наявність вогнищ хронічної інфекції

ЛОР-органів; стійка лейкопенія, нейтроцитопенія, лімфоцитопенія або невмотивований лімфоцитоз; низька ШОЕ у гострий період хвороби, особливо при бактеріальних інфекціях. Імунологічними маркерами порушень антиінфекційного захисту є: дефіцит IgA (sIgA) та факторів клітинно-опосередкованого імунітету; зниження активності фагоцитозу, NK та хемотаксису нейтрофілів; недостатній синтез інтерферонів.

В умовах запального процесу при ГРВІ також відзначається підвищене утворення активних форм кисню, яке забезпечує бактерицидність нейтрофілів, розвиток оксидативного стресу, що надалі призводить до виснаження антиоксидантної системи та каскадоподібного пошкодження мембран клітин не тільки ураженого органу, а й імунної системи [5]. Тому, крім традиційних методів лікування та реабілітації хворих дітей, часто потрібне призначення засобів, що впливають на імунітет і забезпечують антиоксидантну дію.

Протягом тривалого часу у світі проводиться вивчення протівірусних, антиоксидантних та імуномодуючих властивостей флавоноїдів. Флавоноїдами називають групу природних біологічно активних сполук – похідних бензопірону, в основі яких лежить фенілпропановий скелет, що складається із $C_6-C_3-C_6$ вуглецевих одиниць із атомом кисню у гетероциклічному кільці. Залежно від ступеня окислення та гідроксилювання пропанового скелета та розташування фенільного радикалу флавоноїди поділяють на декілька груп: флаволи (хризин, апігенін), ізофлаволи, флавоноли, флаванони та флаванололи.

За результатами експериментальних досліджень та клінічних випробувань доведено ефективність флавоноїдів у профілактиці респіраторних, імунних, онкологічних, нейродегенеративних, серцево-судинних та інших захворювань.

Флавоноїди переважно погано розчиняються у воді, здатні накопичуватися в ліпідному шарі біологічних мембран. Механізм дії більшості флавоноїдів пояснюється взаємодією з різними рецепторами та впливом на їх функціонування. Змінюючи клітинний метаболізм, флавоноїди мають антиоксидантну дію.

Останні дослідження дозволяють припустити, що комплекси флавоноїдів з перехідними катіонами металів беруть участь у формуванні молекулярних ансамблів, полегшують мембранну адгезію та злиття, білок-білок та білок-мембранне зв'язування та інші процеси, відповідальні за регуляцію клітинного метаболізму [6].

Останні 10 років активно вивчається ефективність та безпека вітчизняного протівірусного препарату з групи біофлавоноїдів – сиропу ФЛАВОВІР® (НВК «Екофарм», Київ). У 100 мл сиропу міститься 2 мл рідкого екстракту Протефлазід, отриманого з суміші (1:1) трав *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L. 1 мл екстракту містить не менше 0,32 мг/мл флавоноїдів у перерахунку на рутин. Флавоноїди, що входять до складу сиропу, належать до груп флавонових і флавонолових глікозидів.

Таблиця 1. Схема дозування (мл) і кратність прийому препарату

Вік пацієнта (роки)	Дозування (мл) і кратність прийому
з народження до року	по 0,5 мл 2 рази на добу
1–2 роки	по 1 мл 2 рази на добу
2–4 роки	по 3 мл 2 рази на добу
4–6 років	по 4 мл 2 рази на добу
6–9 років	по 5 мл 2 рази на добу
9–12 років	по 6 мл 2 рази на добу
старше 12 років	по 9 мл 2 рази на добу

Herba Deschampsia caespitosa L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L. – дикорослі рослини, які заготовляють в чистих екологічних зонах Волинської, Івано-Франківської, Львівської, Закарпатської областей (чистота екологічних зон визначається дослідженнями на наявність гербіцидів, пестицидів та радіологічного забруднення).

Заготовляють рослинну сировину відповідно до правил GMP з оформленням санітарно-гігієнічних сертифікатів на кожну партію. Збір сировини визначається динамікою поповнення діючих речовин за вегетативний період.

Екстракцію здійснюють без хімічних та біологічних факторів і без використання інтенсивних методів екстракції, натомість використовують метод статичної пробної мацерації.

ФЛАВОВІР®, маючи високий профіль безпеки, дозволений для застосування дітям від народження. У табл. 1 представлена схема дозування сиропу ФЛАВОВІР® для дітей залежно від віку.

Доведено, що флавоноїди, які входять до складу лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп), пригнічують реплікацію ДНК та РНК респіраторних вірусів, зокрема і грипу як *in vitro*, так *in vivo*. Механізм противірусної дії препарату полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази; антигрипозної дії – у придушенні нейрамінідазної активності, індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, інгібції синтезу РНК вірусів. Підсилюючи дію апоптозіндукуючих речовин, препарат сприяє швидшій елімінації уражених вірусом клітин та профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

У 2010 р. було проведено дослідження вивчення ефективності флавоноїдів щодо пандемічного збудника грипу А на моделі грипозної пневмонії у тварин. Результати дослідження показали, що препарат знижує у 250 разів інфекційний титр вірусу грипу (H1N1/Каліфорнія) у тканинах легень інфікованих тварин [7].

Результатами клінічних досліджень доведено, що в умовах тривалого щоденного застосування ФЛАВОВІР® не пригнічує активність утворення ІФН- α та γ , завдяки чому нормалізується імунний статус пацієнта [8, 9, 28].

ФЛАВОВІР® захищає слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, sIgA та лізоцим); посилює антиоксидантний статус клітин шляхом інгібування вільнорадикальних процесів, що перешкоджає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих факторів навколишніх умов [9].

Нами проведено аналіз результатів дослідження препаратів, що містять діючі речовини флавоноїди, які входять до складу сиропу ФЛАВОВІР®, у 12 клінічних дослідженнях (зокрема 10 рандомізованих) у дітей. Загалом у дослідженні взяли участь понад 800 дітей, які отримували флавоноїди з лікувальною чи профілактичною метою (табл. 2).

Профілактичну ефективність сиропу ФЛАВОВІР® при грипі та ГРВІ вивчали у 220 дітей віком від 1 року до 6 років, які відвідують організований дитячий колектив. Діти, за якими спостерігали, були розподілені на дві групи по 110 осіб у кожній [2]. 14-денний профілактичний курс сиропу ФЛАВОВІР® у період сезонної захворюваності дозволив знизити захворюваність на ГРВІ в основній групі дітей у 2,2 раза ($p < 0,05$). Захворювання в дітей основної групи перебігали без ускладнень. Кількість пропусків дитячого закладу через ГРВІ на одну дитину в основній групі зменшилася на 35%, тобто, майже на 2 дні.

За результатами клінічного дослідження [10], застосування флавоноїдів з профілактичною метою у дітей середніх та старших груп дитячого садка (мешканців великого промислового центру) дозволяє зменшити на 1/3 захворюваність на ГРВІ.

Аналіз захворюваності на ГРВІ у групі дітей молодшого віку, які отримували ФЛАВОВІР® профілактичним курсом, порівнюючи з контрольною групою, показав, що за перший тиждень в основній групі захворіло на ГРВІ 6 (22,2%), а в контрольній – 14 (56,0%) дітей. В основній групі в 2 рази рідше, ніж у контрольній, відзначено тяжкий перебіг захворювання та в 3 рази коротше (в середньому $3,3 \pm 0,7$ дня проти $9,7 \pm 1,6$ дня) – його тривалість [11].

Ще в одному дослідженні виявлено, що 67% пацієнтів, які приймали сироп ФЛАВОВІР®, не захворіли на грип та ГРВІ під час епідемічного періоду, а серед хворих переважали діти з легкою та абортивною формами патології без ускладнень [12].

У дітей раннього віку з тяжким ускладненим перебігом ГРВІ, які отримували додатково у схемі лікування сироп ФЛАВОВІР® [1, 13], рівень тимуліну в сироватці крові зріс на 53,6% ($p < 0,05$), тоді як у контрольній – знизився на 32,3% ($p < 0,05$). У дітей основної групи була відзначена нормалізація CD+ лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Зокрема, рівень CD4+ Т-хелперів в основній групі збільшився з $35,1 \pm 1,2\%$ до $42,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Також після прийому сиропу ФЛАВОВІР® відмічено достовірне підвищення коефіцієнта клітинно-фагоцитарного захисту та зниження специфічного імунного лімфоцитарно-моноцитарного потенціалу (від $0,598 \pm 0,05$ до $0,701 \pm 0,03$ та від $0,832 \pm 0,54$ відповідно) ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі позитивні зміни не відмічені.

У пацієнтів основної групи порівнюючи з контрольною в 1,5 раза скоротився термін перебування в стаціонарі ($6,02 \pm 0,5$ дня проти $12,6 \pm 0,7$ дня, $p < 0,05$); захворювання перебігало легше, температурний період був у 2 рази коротшим ($4,1 \pm 0,6$ дня проти $8,7 \pm 0,7$ дня, $p < 0,05$); симптоми інтоксикації були менш виражені та усувалися у 2 рази швидше ($4,6 \pm 0,3$ дня проти $10,6 \pm 0,7$ дня, $p < 0,05$) [1, 13].

При включенні сиропу ФЛАВОВІР® до комплексу лікування дітей раннього віку з ГРВІ хороший клінічний ефект відмічено у 90% хворих дітей – зменшення респіраторної симптоматики, температура стійко нормалізувалася до 2–3 доби після призначення лікарського засобу. Середня тривалість лікування дітей з ГРВІ становила 6,5 доби. Наприкінці першого тижня лікування ознаки інтоксикації відзначали лише у 2 пацієнтів, але при цьому їхній загальний стан покращився. Клінічні прояви риніту, ринофарингіту зменшилися в усіх обстежених дітей; рідкісний продуктивний кашель залишався лише в 7% дітей [14].

Виявлено високу протівірусну ефективність флавоноїдів при лікуванні 65 пацієнтів з рекурентними респіраторними захворюваннями. За результатами 3-місячного курсу терапії у них майже в 1,5 раза знизилася захворюваність на ГРВІ протягом року та в 1,4 раза зменшилася частота ускладнень. Ще через рік поряд із нормалізацією показників імунітету відмічено зниження частоти ГРВІ майже в 3 рази, їх ускладнень на 35%, скорочення тривалості епізоду захворювання – у 1,5 раза. Авторами обґрунтовано необхідність проведення повторного курсу комплексної етіопатогенетичної терапії 2 рази на рік з 6-місячною перервою [15].

За результатами застосування флавоноїдів відзначено ознаки активації протівірусного імунітету, що підтверджується збільшенням після курсу терапії рівня інтерферону- α (з $10,25 \pm 1,26$ пг/мл до $39,89 \pm 5,24$ пг/мл, $p < 0,001$). Зменшення активності запалення підтверджується зниженням показників прозапальних цитокінів, зокрема ФНП (з $84,37 \pm 28,61$ пг/мл до $4,20 \pm 2,90$ пг/мл, $p < 0,001$), що опосередковано свідчить про зменшення антигенного навантаження внаслідок пригнічення реплікації вірусів. Зменшення концентрації ІЛ-2 (з $187,34 \pm 58,41$ пг/мл до

28,17±15,12 пг/мл, $p < 0,001$) та ІЛ-6 (з 24,85±4,65 пг/мл до 16,09±8,45 пг/мл, $p < 0,001$) свідчило про відновлення цитокинового балансу та зниження активності запалення. Нормалізація рівня протизапальних ІЛ-4 (з 54,18±13,25 пг/мл до 14,35±7,98 пг/мл, $p < 0,001$) також, як вважають автори, свідчить про досягнення відносного цитокинового балансу та затихання запального процесу, який з млявого (характерного для персистенції інфекції) набуває рис гострого, що свідчить про адекватну імунну відповідь на чужорідні агенти [9].

Таблиця 2. Ефективність та безпека застосування сиропу ФЛАВОВІР® у терапії захворювань у дітей, які супроводжуються пригніченням імунної системи

Джерело	Під-дослідні	Мета	Ефективність	Переносимість
Юліш Є. І., Сорока Ю. А. та ін., 2009 [7]	110 дітей віком від 1 до 6 років	Профілактика ГРВІ	Зниження захворюваності на ГРВІ у 2,2 раза, відсутність ускладнень, зменшення на 35% пропусків дитячих установ	Добра
Резніченко Ю. Г. та ін., 2008 [8]	30 дітей дошкільного віку	Профілактика ГРВІ	На 1/3 зменшується захворюваність дошкільнят на ГРВІ	Добра
Юліш Є. І., Баличевцева І. В. та ін., 2009 [9]	55 дітей раннього віку	Лікування та профілактика ГРВІ	Зниження захворюваності у 2,3 раза, зменшення у 3 рази тривалості захворювання, відсутність його важкого перебігу	Добра
Назаренко В. І., Овчинникова Н. М., 2009 [10]	218 дітей	Лікування та профілактика ГРВІ	67% не захворіли в епідемічний період. У хворих абортивна або легка форма, без ускладнень	Добра
Токарчук Н. І., Старинець Л. С., 2012 [11, 12]	25 дітей раннього віку	Лікування ГРВІ	Збільшення на 53,6% рівня тимуліну, коефіцієнта фагоцитарного захисту. Скорочення у 1,5 раза терміну перебування у стаціонарі, у 2 рази тривалості лихоманки та інтоксикації	Добра
Січненко П. І. та ін., 2008 [13]	120 дітей раннього віку	Лікування ГРВІ	На фоні проведеної терапії імунофлазідом виявлено позитивний клінічний ефект у 90% хворих дітей	Добра
Юліш Є. І., Ярошенко С. Я., 2013 [14]	65 дітей раннього віку	Профілактика ГРВІ у дітей, які часто і тривало хворіють при герпесвірусній інфекції	Зниження захворюваності на ГРВІ протягом року в 1,5 раза (надалі в 3 рази), ускладнень – у 1,4 раза, зменшення тривалості епізоду захворювання у 1,5 раза	Добра
Прохорова М. П. та ін., 2008 [16]	35 дітей у віці 2–7 років	Лікування ГРВІ з обструктивним синдромом	Позитивна імунологічна динаміка, одужання настало на 5-й день	Добра
Токарчук Н. І. та ін., 2011 [17, 18]	25 дітей раннього віку	Лікування негоспітальної пневмонії на тлі герпесвірусної інфекції	Укорочення на 6,6±1,3 доби тривалості перебування у стаціонарі	Добра
Цимбаліста О. Л., Гаріджук Л. І., 2011 [19]	40 дітей раннього віку	Лікування дітей із ускладненою пневмонією на фоні залізодефіцитної анемії	У 2–6 разів знизився рівень прозапальних цитокинів	Добра

Моцар В. В. та ін., 2011 [20]	30 дітей раннього віку	Білково-енергетична недостатність	Збільшення маси тіла в групі дітей, що отримувала імунофла- зід, в 2 рази більше, ніж у групі порівняння	Добра
Годованець О. І., Рожко М. М., 2007 [21]	48 дітей раннього віку	Профілактика та ліку- вання хронічного катарального гінгівіту у дітей, які прожива- ють в умовах нітрат- ного забруднення	У 2–3 рази зменшувалась інтен- сивність клінічних проявів, у 2 рази зменшувалась ймовірність рецидиву захворювання	Добра

Застосування флавоноїдів (ФЛАВОВІР®) у 35 дітей віком від 2 до 7 років з ГРВІ та бронхообструктивним синдромом показало достовірне збільшення вмісту в крові CD4+, CD8+, CD16+ на тлі зменшення показників CD22+ та рівнів IgG, IgM [16].

При негоспітальній пневмонії у дітей раннього віку включення ФЛАВОВІР® в комплексне лікування призводило до зменшення на $6,6 \pm 1,3$ доби тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію [17, 18]. Застосування сиропу ФЛАВОВІР® в комплексі зі стандартним лікуванням ускладненої пневмонії на тлі залізодефіцитної анемії (ЖДА) сприяло зниженню вмісту в крові пацієнтів прозапальних цитокінів: ФНП (у 2,2–2,6 рази); ІЛ 6 (в 1,6–2,0 рази) [19].

У групі дітей раннього віку, які перебували на стаціонарному лікуванні білково-енергетичної недостатності, спричиненої внутрішньоутробною інфекцією, що пригнічує функцію вилочкової залози, лімфоцитів та селезінки, після 2 тижнів терапії з включенням в лікувальний комплекс сиропу ФЛАВОВІР® в лікувальній дозі, збільшення маси тіла більше ніж на 400,0 г відзначено у 80% пацієнтів, тоді як у групі порівняння – тільки у 43,3%. У 90% дітей основної групи нормалізувався рівень IgA у крові, а у групі контролю – лише в 36,6% [20].

Виявлено підвищення активності системи антиоксидантного захисту у клітинах слизової оболонки ротової порожнини та прискорення зворотного розвитку клінічних проявів хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) після прийому препарату ФЛАВОВІР® у дітей раннього віку [21–24]. Рівні дієвих кон'югатів та маленового діальдегіду у дітей основної групи при легкому та середньому ступені тяжкості ХКГ були, відповідно, на 12,5–11,1% та на 19–24,6% нижчими, ніж у групі порівняння. Активність антиоксидантного ферменту каталази за легкого ступеня тяжкості ХКГ була на 30,8%, а за середнього – на 47,2% вище у групі спостереження порівнюючи з контрольною групою. Рівень HS-груп і глутатіону був значно вищим після лікування у дітей основної групи, ніж у пацієнтів групи порівняння (на 62,2% та 54,8% при легкому ступені ХКГ та 67,1% і 66,0% – при середньому ступені тяжкості), що знайшло відображення і в активності глутатіонзалежних ферментів: активність глутатіонредуктази і глутатіон-S-трансферази в групі спостереження була на 40,2% і 67,7% вище за легкого ступеня і на 56,1% і 82,9% – при середньому ступені тяжкості захворювання порівнюючи з контролем.

Через 1 міс. при легкому ступені тяжкості ХКГ на 2–3 добу лікування відмічено суттєве клінічне поліпшення та зникнення ознак запалення (середня тривалість місцевого лікування становила $4,30 \pm 0,26$ дні проти $6,30 \pm 0,23$ дні у контрольній); при середньому ступені тяжкості захворювання у дітей основної групи гіперемія, набряк та кровоточивість піддавалися регресії, починаючи з 3–4 доби лікування, а тривалість корекції становила $6,20 \pm 0,21$ доби проти $9,30 \pm 0,51$ доби при традиційному лікуванні. Клінічний огляд дітей

після проведеного курсу терапії (14 днів) показав повну ліквідацію патологічного процесу в яснах на фоні застосування флавоноїдів. У групі порівняння ознаки запалення зберігалися у 75,0% дітей з легким та 100,0% дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання.

Через 1 міс. при легкому ступені тяжкості ХКГ у дітей основної групи рецидив захворювання без кровоточивості ясен спостерігався у 41,7%, а при середньому – у 50,0%. У групі порівняння рецидив ХКГ відмічено у 100,0% обстежених. Курс терапії препаратами флавоноїдів знижував інтенсивність клінічних проявів при рецидивуванні через 6 місяців спостереження у 2 та 3 рази у дітей відповідно з легким та середньотяжким перебігом ХКГ.

Для лікування вірусних діарей флавоноїдні засоби застосовують курсом протягом 2 тижнів. У разі виникнення бактеріальних ускладнень із метою нормалізації показників імунної системи препарат використовують до 4 тижнів. Для профілактики вірусних діарей, наприклад, у літній період або під час підвищеної захворюваності на вірусні діареї, флавоноїдні засоби застосовують від 2 до 4 тижнів у дозі, що відповідає половині лікувальної дози [25].

Комплексу лікування дітей з рекурентною респіраторною патологією, який включав ФЛАВОВІР® (сироп), гармонізуючи адаптаційні реакції та покращуючи функції епітеліальної системи, знизив частоту та тривалість ГРВІ у дітей майже в 7 разів [26].

Лікарському засобу ФЛАВОВІР® (сироп) присвячені численні клінічні дослідження, результати яких частково представлені в огляді літератури, підготовленому Н. П. Гяделовою [27]. Проаналізовані в цій роботі наукові публікації свідчать про хорошу клінічну ефективність сиропу ФЛАВОВІР® та інших лікарських препаратів, що містять аналогічні флавоноїди (ПРОТЕФЛАЗІД®) та високий профіль безпеки при призначенні їх дітям з лікувальною та профілактичною метою при ГРВІ.

Висновки

Лікарський засіб ФЛАВОВІР® (сироп) у звичайних терапевтичних дозах має пряму протівірусну дію та викликає імуномодуючий ефект, зменшує рівень прозапальних цитокінів, стимулює Т-хелперну активність, підвищуючи рівень неспецифічного захисту, зменшує розвиток оксидативного стресу. При рецидивуючих вірусних інфекціях доведено високу ефективність повторних курсів терапії сиропом ФЛАВОВІР®.

При профілактичному застосуванні сиропу ФЛАВОВІР® на 1/3 знижує захворюваність дошкільнят на грип та ГРВІ, на 35% мінімізує кількість днів пропусків дитячих установ, у 2,2–2,3 рази зменшує частоту ГРВІ у дітей раннього віку, попереджає розвиток тяжких форм захворювання. При включенні сиропу ФЛАВОВІР® в лікувальний комплекс пацієнтам з тяжким перебігом ГРВІ та пневмонією скорочується на 6,6 доби термін госпіталізації, в 2 рази – тривалість інтоксикації та лихоманки. Значне прискорення покращення стану відмічено при включенні сиропу ФЛАВОВІР® до комплексу лікування дітей з білково-енергетичною недостатністю та хронічним катаральним гінгівітом.

Необхідно відзначити високий профіль безпеки сиропу ФЛАВОВІР® у дітей при його довгостроковому щоденному застосуванні [8, 9, 28].

Терапевтичні ефекти лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп) дають підставу рекомендувати його для широкого застосування у дітей, хворих на грип та ГРВІ. ФЛАВОВІР® є засобом, який повністю відповідає вимогам профілактики та лікування ГРВІ у дітей [1, 13].

За результатами всіх представлених досліджень відзначено добру переносимість сиропу ФЛАВОВІР® пацієнтами та гарний комплаєнс.

Таким чином, системний аналіз проведених клінічних досліджень (за участю понад 800 хворих дітей) підтверджує ефективність та високий профіль безпеки застосування лікарського засобу рослинного походження сиропу ФЛАВОВІР® для профілактики та лікування грипу та ГРВІ, а також їх ускладнень у дітей різних вікових груп та дає підстави рекомендувати засіб для широкого застосування.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Токарчук Н. І. Досвід використання імунофлазиду в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Перинатологія та педіатрія – 2012. – Т. 49, №1. – С. 1–5.
2. Юліш С. І. Ефективність імунофлазиду у профілактиці гострих вірусних інфекцій у дітей дошкільного віку / С. І. Юліш // Сучасна педіатрія – 2009 – Т. 26, №4. – С. 100–101.
3. Фрейдлін І. С. Особливості імунітету в дітей різного віку. Доступний на <http://www.licopid.ru/osobennosti-immuniteta-u-detey> – різного-візраста.
4. Романцов М. Г. Діти, що часто хворіють: сучасна фармакотерапія: кер-во для лікарів / М. Г. Романцов. – М., 2006. – 189 с.
5. Дідковський Н. А. Принципи імунокоригуючої терапії при інфекційно-запальних захворюваннях, 2009. http://www.rlsnet.ru/articles_402.htm.
6. Tarahovsky Y. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes в raft signaling / Y. Tarahovsky [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2014. – Vol. 1838 (5). – P. 1235–1246.
7. Звіт про НДР «Експериментальне вивчення противірусної ефективності препарату Протефлазід щодо збудника грипу А (H1N1)у на моделі грипозної пневмонії у тварин» / Міністерство охорони здоров'я та соціального розвитку Російської Федерації, Науково-дослідний Інститут грипу (ФДБУ НДІ). – СПб., 2010.
8. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протефлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.13 – інфекційні хвороби/О. Л. Панасюк; Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. – К. – 180 с. Доступно на <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/248481.html>.
9. Юліш С. І. Діти, що часто хворіють, і тактика педіатра / С. І. Юліш, С. Я. Ярошенко // Здоров'я дитини – 2013. – Т. 49, №6 – С. 101–108.
10. Резніченко Ю. Г. Пошук шляхів профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей- мешканців великого промислового міста / Ю. Г. Резніченко, Р. Л. Шевченко, В. І. Безсікало // Сучасна педіатрія. – 2008. – Т. 19, №2. – С. 49–50.
11. Юліш С. І. Нові підходи до профілактики та терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, які проживають у будинках дитини / С. І. Юліш [та ін.] // Сучасна педіатрія – 2009. – Т. 25, №3. – С. 15–18.
12. Назаренко В. І., Овчиннікова Н. М. Досвід використання препарату «Імунофлазід» у лікуванні та профілактиці грипу та гострих респіраторних інфекцій / В. І. Назаренко, Н. М. Овчиннікова // Сучасна педіатрія – 2009. – Т. 23. – №1. – С. 1–2.
13. Токарчук Н. І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Сучасна педіатрія – 2012. – Т. 41. – №1. – С. 123–127.
14. Січненко П. І. Застосування Імунофлазиду у лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку / П. І. Січненко [та ін.] // Актуальні питання клінічної медицини. – 2009 – С. 88.

15. Юліш Є. І., Ярошенко С. Я. Персистуючі герпесвірусні інфекції та їх роль у захворюваності дітей із групи, де часто і довго хворіють / О. І. Юліш, С. Я. Ярошенко // Здоров'я дитини – 2013. – Т. 50 № 7 – С. 145–150.
16. Прохорова М. П. Ефективність препарату Флавозід® у дітей з ГРВІ, ускладненим бронхообструктивним синдромом / М. П. Прохорова // Актуальні питання педіатрії. – 2008. – №4.
17. Токарчук Н. І. Ефективність застосування імунофлазиду при лікуванні негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук [та ін] // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – Т. 45, №1 – С. 63–65.
18. Залізюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку: автореф. дис. на присвоєння наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія», 2011. – 23 с.
19. Цимбаліста О. Л. Динаміка маркерів запалення у дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії / О. Л. Цимбаліста, Л. І. Гаріджук // Перинатологія та педіатрія – 2013. – Т. 56, №4. – С. 33–36.
20. Моцар В. В. Досвід застосування препарату «Імунофлазід» при білково-енергетичній недостатності у дітей раннього віку // Сучасна педіатрія. – 2011. – Т. 40, №6 – С. 63–64.
21. Годованець О. І. Ефективність застосування препаратів Протефлазід® та Імунофлазід® у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей / О. І. Годованець, М. М. Ріжко // Сучасна педіатрія – 2007. – Т. 16, №3. – С. 94–98.
22. Годованець О. І. Антиоксидантна терапія у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, які проживають на нітратно-забруднених територіях / О. І. Годованець // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, №4. – С. 20–23.
23. Годованець О. І. Віддалені результати застосування препаратів антиоксидантної дії у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей // Світ медицини та біології. – 2012. – №3. – С. 80–83.
24. Годованець О. І. Особливості клінічного перебігу та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, що проживають на територіях, забруднених нітратами: автореф. дис. ... ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22. / О. І. Годованець // Стоматологія. – 2008. – С. 22.
25. Крамарьов С. О. Вірусні діареї у дітей: особливості клінічної картини, діагностика, сучасні підходи до терапії / С. О. Крамарьов [та ін] // Дитячий лікар. – 2014. – Т. 32–33, №3–4. – С. 25–32.
26. Папінко Р. М. Прогнозування перебігу та профілактика повторних рецидивних респіраторних захворювань у дітей: автореф. дис. на присвоєння наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 / Р. М. Папінко // Педіатрія. – 2009. – 22 с.
27. Гляделова Н. П. Досвід застосування противірусних препаратів рослинного походження у терапії та профілактиці грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (огляд літератури) / Н. П. Гляделова // Сучасна педіатрія. – 2012 – Т. 45, №45. – С. 1–5.
28. Рибалко С. Л. Сучасний стан проблеми грипу А // Здоров'я нації. – 2010. – Т. 15, №3. – С. 169–178.

Посилання: Бекетова Г. В., Хайтович М. В., Гриневич О. Й. Флавовір® у педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування // Педіатрія. Східна Європа. – 2014. – №3 (07). – С. 141–152.

1.7. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВПЛИВУ ФЛАВОНОЇДІВ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ

*Г. В. Бекетова¹, Л. В. Кузнецова¹, О. Й. Гриневич²,
Т. А. Броун², Л. Є. Момотюк³, О. М. Мотузка³, Л. О. Яценко⁴*

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

³Національна академія статистики, обліку та аудиту, Київ, УКРАЇНА

⁴Інститут продовольчих ресурсів Національної академії аграрних наук, Київ, УКРАЇНА

ANALYSIS OF THE CLINICAL TRIAL RESULTS OF THE FLAVONOID EFFECTS ON SOME CELLULAR IMMUNITY INDICATORS IN CHILDREN AND ADULTS

G. V. Beketova¹, L. V. Kuznetsova¹, O. Y. Grynevych², T. A. Brown², L. Ye. Momotiuk³, O. M. Motuzka³, L. O. Yashchenko⁴

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

³National Academy of Statistics, Accounting and Audit, Kyiv, UKRAINE

⁴Food resources institute of National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

Abstract

In the scope of this paper, an analysis of the clinical trial results assessing the clinical and immunological efficacy of the effects of flavonoids on some indicators of immunity in children and adults is given. The aim of the study was to evaluate the effects of flavonoids on the cellular component of the immune system in children and adults with viral and viral-bacterial diseases by using meta-analysis and statistical analysis of the clinical findings. Materials and methods. The analysis comprises 5 scientific sources with the results of controlled clinical trials involving 412 children and 15 sources involving 1493 adult patients during the period from 2003 to 2017. In analysis Student's t-test was applied. Results. The data obtained indicate the efficacy of flavonoids in the treatment of viral and viral-bacterial diseases in children and adults. The administration of flavonoids (PROTEFLAZID[®], FLAVOVIR[®], Flavozid[®]) in the treatment of children with acute respiratory diseases and adults with HHV infection contributes to the normalization of cellular immunity indicators, the HHV infections symptom resolution, and the relapse rate reduction of genital herpes caused by HHV infection. Conclusions. Therapy with such medical products as PROTEFLAZID[®], FLAVOVIR[®], Flavozid[®] helps to improve the clinical status and normalize the cellular immunity indicators in patients who were administered a treatment course.

Key words: PROTEFLAZID[®], FLAVOVIR[®], Flavozid[®], flavonoids, meta-analysis, statistical analysis, herpes virus infection, immunity, clinical trials.

Вступ

Однією з актуальних проблем сучасної світової медицини є висока захворюваність і смертність від вірусних інфекцій, які мають латентний, гострий, хронічний і персистуючий перебіг [1].

Вірусні та вірусно-бактеріальні захворювання, насамперед гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), зокрема і грип, характеризуються поліорганним тропізмом, викликаючи ураження органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, нервової, імунної

систем тощо. При цьому, у дітей, порівнюючи з дорослими, відзначається важчий перебіг захворювань, з частим розвитком серйозних ускладнень та хронізацією патології [2].

На сьогодні доведено, що у захисті організму від вірусів задіяні всі ланки імунітету, проте його противірусний компонент має специфічні характеристики і включає комплекс механізмів, спрямованих на нейтралізацію та елімінацію вірусів, їх антигенів та інфікованих клітин.

Імунний захист макроорганізму при вірусних захворюваннях має особливості, зумовлені двома формами існування вірусу: позаклітинною та внутрішньоклітинною [3].

При поширенні вірусів у випадках, коли патоген інтегрується в геном клітини, на перше місце виходять клітинні імунні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів [4], що необхідно враховувати при створенні противірусних засобів.

Сьогодні питання противірусної терапії становлять великий інтерес для лікарів, які стикаються з найбільш поширеними вірусними захворюваннями (грип, гепатит, герпетична та ВІЛ-інфекція).

Серед сучасних ефективних засобів з високим профілем безпеки для лікування вірусних інфекцій, в особливу групу виділяють препарати, що містять флавоноїди – групу природних біологічно активних сполук (похідних бензопірону), в основі яких лежить фенілпропановий скелет, що складається з $C_6-C_3-C_6$ вуглецевих одиниць – з атомом кисню у гетероциклическому кільці. Залежно від ступеня окиснення та гідроксилювання пропанового скелета та розташування фенільного радикалу флавоноїди поділяють на декілька груп: флаволи (хризин, апігенін), ізофлаволи, флавоноли, флаванони та флаваноноли [5].

Флавоноїди мають противірусну, антиоксидантну та імунотропну дію, підтвержені численними експериментальними дослідженнями та клінічними випробуваннями протягом тривалого часу. Доведено їх ефективність у профілактиці та лікуванні респіраторних, імунних, онкологічних, нейродегенеративних, серцево-судинних та інших захворювань [6].

ПРОТЕФЛАЗІД®, ФЛАВОВІР® та *Флавозід® – лінійка лікарських засобів, що містять рідкий екстракт ПРОТЕФЛАЗІД®, отриманий з диких злакових рослин *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., активною діючою речовиною яких є флавоноїди. Специфічні властивості цих препаратів визначаються тим, що у фармакологічному плані в організмі діють комплексні сполуки флавонових О- або С-глікозидів трицину, апігеніну, лутеоліну [6].

Препарати мають противірусні властивості (інгібують вірусспецифічні ферменти та нейрамінідазу вірусів грипу), мають імуномодулюючу, антиоксидантну, апоптозмодулюючу дії [7].

Флавоноїди, що входять до складу препаратів, мають пряму противірусну дію щодо ДНК- і РНК-вірусів, пригнічують їх реплікацію як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено та доведено противірусну дію препаратів щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ, грипу та ГРВІ [8, 9].

Механізм прямої противірусної дії флавоноїдів полягає в інгібуванні вірусспецифічних ферментів – ДНК- і РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази та нейрамінідази вірусів грипу [10, 11].

Встановлено, що лікарські засоби, до складу яких входять флавоноїди, є індукторами синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічного рівня, таким чином підвищують неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій [8].

* Примітка редактора: Флавозід® (сироп) з 2019 року знято з виробництва.

Характерною особливістю препаратів є те, що вони не викликають рефрактерності клітин імунної системи (ІС) при тривалому застосуванні. Під рефрактерністю (гіпореактивністю) мається на увазі нездатність клітин відповідати продукцією інтерферону на повторне (багаторазове) введення індуктора. Відсутність рефрактерності клітин ІС на введення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та будь-яких препаратів на його основі є важливим аргументом у виборі препарату а, оскільки в умовах імунологічного дисбалансу, зумовленого впливом збудника, а також прийомом антибіотиків, важливо нормалізувати показники неспецифічного гуморального імунітету як пускової ланки імунологічної реакції [9, 10].

Тільки в умовах адекватного функціонування ІС підвищується ефективність антивірусної та антибактеріальної терапії та елімінація збудників [10].

Мета дослідження

Провести метааналіз та статистичний аналіз (з використанням t-критерію Стьюдента) результатів клінічних досліджень з оцінки впливу флавоноїдів, які є діючими речовинами лікарських засобів [ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), ФЛАВОВІР® (сироп), Флавозід® (сироп)] на стан клітинної ланки імунітету у дітей та дорослих при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях.

Матеріали та методи

Джерела даних та пошук

Нами виконано пошук інформації про клінічні дослідження, присвячені вивченню впливу флавоноїдів на динаміку показників клітинної ланки імунітету у дітей та дорослих при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях в Інтернеті за допомогою інформаційно-пошукових систем, а також літературний пошук публікацій матеріалів конференцій у наукових та медичних виданнях. Наукові статті, що відображають ефективність застосування флавоноїдів у дітей та дорослих при лікуванні вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань, були опубліковані у період з 2003 по 2017 рік.

Перелік відібраних для аналізу публікацій, що відображають клініко-імунологічну ефективність застосування лінійки лікарських засобів, що містять флавоноїди ПРОТЕФЛАЗІД® у дітей та дорослих при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях, наведено в таблиці 1, 2.

Програмне забезпечення: RevMan та SPSS. Для забезпечення надійності та точності результатів розрахунки були зроблені двома дослідниками.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність застосування флавоноїдів (лікарські засоби: ПРОТЕФЛАЗІД®, ФЛАВОВІР®, Флавозід®) при лікуванні дітей з вірусними та вірусно-бактеріальними захворюваннями

Автор	Загальна кількість пацієнтів	Сфера застосування препаратів	Результати клінічних досліджень
Волосовець О. П. [12]	35	Гостра респіраторна вірусна інфекція з розвитком обструктивного синдрому	Достовірне підвищення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету
Крючко Т. О. [13]	65	Рецидивуючий бронхіт у дітей молодшого віку	Підвищення показників клітинного та гуморального імунітету, покращення активності фагоцитарних клітин

Кузнєцова Л. В. [14]	206	Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції у дітей	Поліпшення клінічного стану пацієнтів на тлі нормалізації показників клітинного імунітету
Токарчук Н. І. [15]	50	Негоспітальна пневмонія у дітей	Нормалізація показників Т-клітинної ланки імунітету
Харченко Ю. Л. [16]	56	Інфекційний мононуклеоз у дітей	Зменшення періоду лихоманки та виразності інтоксикації

Таблиця 2. Публікації, що відображають ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні дорослих пацієнтів з вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями

Автор	Загальна кількість пацієнтів	Сфера застосування препаратів	Результати клінічних досліджень
Баєв А. І. [24]	140	Мікет-ІПСШ	Поліпшення імунологічних та біохімічних показників
Башмаков М. Н. [25]	133	Імунореабілітація хворих на гнійно-некротичні ускладнення на тлі цукрового діабету	Нормалізація імунологічних показників
Гопчук О. М. [26]	70	Порушення менструального циклу у жінок з герпесвірусною інфекцією	Достовірне збільшення кількості CD4+ лімфоцитів та NK-клітин до нормальних величин, збільшення кількості ІФН-γ та ІФН-α
Гринкевич Т. М. [27]	100	Генітальний герпес	Усуває дисбаланс між гуморальними та клітинними ланками імунітету
Запольський М. Е. [28]	88	Багатоморфна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусом	Імунокоригуючий, антиоксидантний, детоксикаційний ефекти
Зелений І. І. [29]	88	Хворі на бешиху з гнійно-некротичними ускладненнями	Сприяє стабілізації імунологічних показників
Клименко П. М. [30]	40	Лікування урогенітального герпесу	Підвищує ефективність терапії, сприяє настанню фази ремісії та зниженню частоти розвитку рецидивів захворювання
Ковешніков О. В. [31]	58	Реабілітація хворих після лапароскопічної холецистектомії	Позитивна динаміка імунологічних показників
Краснова С. П. [32]	186	Хронічна патологія органів травлення	Ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація субпопуляцій Т-лімфоцитів, нормалізація фагоцитарної активності моноцитів
Лещинський П. Т. [33]	82	Хронічний урогенітальний хламідіоз	Нормалізація клініко-імунологічних показників
Сімрок В. В. [34]	65	Реабілітація жінок, які перенесли загострення хронічного сальпінгоофориту	Зменшення вираженості або ліквідації аутоімунних та імунокомплексних реакцій

Сундуков А. В. [35]	82	Герпесвірусна інфекція	Нормалізація основних показників клітинного імунітету
Удовика Н. О. [36]	60	Хронічний сальпінгофорит з наявністю синдрому підвищеної стомлюваності	Зменшення вираженості або ліквідація Т-лімфопенії, дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин, зниження рівня аутоімунних реакцій
Соцька Я. А. [37]	124	Лікування хворих на хронічний бронхіт на фоні повторної ангіни	Прискорення досягнення стійкої та тривалої ремісії захворювання у обстежених хворих, суттєве зменшення частоти розвитку загострень бронхіту з рецидивами ангіни, а також нормалізація імунологічних показників
Хрущ В. І. [38]	177	Інфекційна екзема та atopічний дерматит	Нормалізація клітинного та гуморального імунітету та факторів неспецифічного захисту

Критерії включення та виключення.

Дослідження, що підлягають включенню до метааналізу, відповідали таким критеріям:

1. Контрольовані дослідження, що передбачають наявність контролю або контрольної групи при вивченні клініко-імунологічної ефективності флавоноїдів (лікарські засоби: ПРОТЕФЛАЗІД[®], ФЛАВОВІР[®], Флавозід[®]) у дітей та дорослих при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях.

2. Обов'язкове підтвердження клінічного діагнозу виявлених захворювань у дітей та дорослих.

3. Опубліковані дані щодо оцінки ефективності флавоноїдів (лікарські засоби: ПРОТЕФЛАЗІД[®], ФЛАВОВІР[®], Флавозід[®]) є повними.

Дослідження, що підлягають виключенню з метааналізу, відповідали таким критеріям:

1. Неконтрольовані клінічні дослідження з оцінки клініко-імунологічної ефективності флавоноїдів (лікарські засоби: ПРОТЕФЛАЗІД[®], ФЛАВОВІР[®], Флавозід[®]) у дітей та дорослих при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях.

2. Дублювання попередніх публікацій. Якщо було опубліковано більш ніж одне дослідження того самого автора тієї ж серії випадків, включалася остання публікація.

3. Дослідження з урахуванням неповних даних.

4. Відсутня контрольна група.

5. Метааналізи, листи, огляди або редакційні статті.

Відповідно до критеріїв включення та виключення, 5 досліджень з оцінки клініко-імунологічної ефективності флавоноїдів у дітей включено в аналіз, 7 досліджень виключено [17–23]; у дорослих – 15 досліджень включено до аналізу, 12 – виключено [39–50].

У контрольованих клінічних дослідженнях, включених до аналізу, взяли участь 412 дітей та 1 493 дорослих пацієнтів за період з 2003 по 2017 роки.

Пацієнтам, до початку та після закінчення терапії, проведено ретельне обстеження, що включає загальноприйняті клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження. Для

оцінки імунного статусу проводили комплексне імунологічне обстеження, яке включало вивчення зрілих Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а також В-лімфоцитів.

Метааналіз клінічних досліджень, що відображають результати клініко-імунологічної ефективності флавоноїдів (препарати: ФЛАВОВІР®, Флавозід®) у дітей проводили за такими статистично значущими показниками:

І. Динаміка імунологічних показників на фоні застосування флавоноїдів (препарати ФЛАВОВІР® та Флавозід®) при лікуванні гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей:

- відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у крові у дітей ГРЗ, %;
- відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у крові у дітей з ГРЗ, %.

ІІ. Частота випадків клінічної ефективності застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з ГРЗ.

Метааналіз клінічних досліджень, що відображають результати клініко-імунологічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у дорослих пацієнтів проводили за такими статистично значущими показниками:

І. Динаміка імунологічних показників на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань у дорослих пацієнтів:

- відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у крові у дорослих пацієнтів, %;
- відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у крові у дорослих пацієнтів, %;
- Значення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) у дорослих.

ІІ. Частота виникнення рецидивів генітального герпесу, викликаного герпесвірусною інфекцією (ГВІ).

ІІІ. Частота регресії симптомів ГВІ на фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД®.

Результати клінічних досліджень за даними показниками представлені у табл. 3–11.

Таблиця 3. Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у дітей з ГРЗ на фоні застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів
Волосовець О. П., 2008	66,05±0,48	24	51,2±1,07	30
Кузнецова Л. В., 2017	69,4±2,2	51	49,2±2,1	46
Крючко Т. О., 2009	47,4±2,3	21	37,0±2	20
Токарчук Н. І., 2012	56,9±1,0	25	50,3±0,8	25
Всього	-	121	-	121

За показником «Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у дітей з ГРЗ на фоні застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® на етапі завершення лікування» досліджено 242 дітей з ГРЗ, з яких 121 дитина склала основну групу, а 121 – контрольну.

Таблиця 4. Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у дітей з ГРЗ на фоні застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів
Волосовець О. П., 2008	38,5±0,33	24	29,3±1,30	30
Кузнєцова Л. В., 2017	45,2±1,5	51	38,1±1,6	46
Крючко Т. О., 2009	29,7±1,8	21	21,6±1,15	20
Токарчук Н. І., 2011	42,7±1,2	25	38,6±1,1	25
Всього	-	121	-	121

За показником «Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у дітей з ГРЗ на фоні застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® на етапі завершення лікування» досліджено 242 дітей з гострими респіраторними захворюваннями, з яких 121 дитина склала основну групу, а 121 – контрольну.

Таблиця 5. Частота випадків клінічної ефективності застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів	Відносний вміст CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	Загальна кількість пацієнтів
Токарчук Н. І., 2011	9	25	6	25
Харченко Ю. П., 2007	12	30	5	30
Всього	21	55	11	55

За показником «Частота випадків клінічної ефективності застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей із гострими респіраторними захворюваннями» досліджено 110 дітей, з яких 55 склали основну групу, а 55 – контрольну.

Таблиця 6. Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, %	Загальна кількість пацієнтів	Відносний вміст CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, %	Загальна кількість пацієнтів
Басв А. І., 2011	59,4±0,5	80	63,0±1,0	60
Башмаков М. Н., 2003	67,2±1,8	63	56,6±1,2	70
Краснова С. П., 2003	67,5±2,1	96	56,3±1,6	90
Ковешніков О. В., 2003	64,9±1,3	30	52,4±0,9	28
Хруц В. І., 2016	65,22±2,09	33	64,57±2,18	32
Лещинський П. Т., 2003	68,6±1,8	42	56,4±1,6	40
Удовика Н. О., 2003	72,3±1,3	32	65,2±2,1	28
Сімрок В. В., 2004	72,2±1,4	37	65,2±2,1	28
Соцька Я. А., 2003	68,6±1,9	65	59,9±1,8	59
Гринкевич Т. М., 2005	62,88±0,69	20	60,11±0,63	20
Зелений І. І., 2003	68,5±2,1	46	54,9±1,8	42
Всього	-	544	-	497

За показником «Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі завершення лікування» досліджено 1 041 пацієнта, з яких 544 пацієнти склали основну групу, а 497 – контрольну.

Таблиця 7. Відносний вміст Т-хелперів (CD4+) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст CD4+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, %	Загальна кількість пацієнтів	Відносний вміст CD4+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, %	Загальна кількість пацієнтів
Башмаков М. Н., 2003	43,9±1,0	63	36,9±0,8	70
Басв А. І., 2011	45,8±0,5	80	42,8±1,0	60

Ковешніков О. В., 2003	39,1±1,5	30	30,1±0,2	28
Краснова С. П., 2003	44,3±1,5	96	35,7±1,3	90
Лещинський П. Т., 2003	45,1±1,1	42	34,6±1,1	40
Сімрок В. В., 2004	42,6±1,6	37	40,0±1,4	28
Соцька Я. А., 2003	45,2±1,3	65	34,4±1,2	59
Удовика Н. О., 2003	42,8±1,4	32	40,1±2,3	28
Хрущ В. І., 2016	41,89±0,80	33	47,32±2,69	32
Зелений І. І., 2003	43,5±1,6	46	35,5±1,4	42
Всього	-	524	-	477

За показником «Відносний вміст Т-хелперів (CD4+) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі завершення лікування» досліджено 1 001 пацієнтів, з яких 524 пацієнти склали основну групу, а 477 – контрольну.

Таблиця 8. Значення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Значення CD4/CD8 у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, ум. од.	Загальна кількість пацієнтів	Значення CD4/CD8 у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, ум. од.	Загальна кількість пацієнтів
Башмаков М. Н., 2003	2,08±0,03	63	1,77±0,02	70
Ковешніков О. В., 2003	1,82±0,04	30	1,12±0,03	28
Краснова С. П., 2003	2,02±0,03	96	1,7±0,03	90
Лещинський П. Т., 2003	2,0±0,04	42	1,5±0,03	40
Сімрок В. В., 2004	1,93±0,25	37	1,81±0,5	28
Соцька Я. А., 2003	2,0±0,05	65	1,5±0,03	59
Удовика Н. О., 2003	1,98±0,23	32	1,81±0,5	28
Баєв А. І., 2011	3,3±0,25	80	2,45±0,25	60
Хрущ В. І., 2016	2,13±0,38	33	2,70±1,32	32
Зелений І. І., 2003	1,9±0,03	46	1,63±0,04	42
Всього	-	524	-	477

За показником «Значення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі завершення лікування» досліджено 1 001 пацієнта, з яких 524 пацієнти склали основну групу, а 477 – контрольну.

Таблиця 9. Частота виникнення рецидивів генітального герпесу, спричиненого ГВІ

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, у яких траплялися рецидиви генітального герпесу	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, у яких траплялися рецидиви генітального герпесу	Загальна кількість пацієнтів
Запольський М. Е., 2012	4	32	9	26
Сундуков А. В., 2008	10	22	24	30
Клименко П. М., 2012	2	30	3	10
Гринкевич Т. М., 2005	39	49	45	51
Всього	55	133	81	117

За показником «Частота виникнення рецидивів генітального герпесу, спричиненого ГВІ» досліджено 250 пацієнтів з рецидивами генітального герпесу, спричиненого ГВІ, з яких 133 склали основну групу, а 117 – контрольну.

Таблиця 10. Частота регресії симптомів ГВІ на фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® та у яких спостерігалось зникнення симптомів ГВІ	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® та у яких спостерігалось зникнення симптомів ГВІ	Загальна кількість пацієнтів
Гопчук О. М., 2006	29	35	20	35
Запольський М. Е., 2012	31	32	16	26
Клименко П. М., 2012	19	30	5	10
Всього	79	97	41	71

За показником «Частота зникнень симптомів ГВІ на фоні терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®» досліджено 168 пацієнтів із симптомами ГВІ, з яких 97 склали основну групу, а 71 – контрольну.

Таблиця 11. Частота позитивного ефекту лікування у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД® та які мали позитивну динаміку	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД® та у яких спостерігалася позитивна динаміка	Загальна кількість пацієнтів
Гопчук О. М., 2006	29	35	20	35
Баєв А. І., 2011	72	80	43	60
Всього	101	115	63	95

За показником «Частота позитивної динаміки до одужання у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях» досліджено 210 пацієнтів із вірусно-бактеріальними захворюваннями, з яких 115 склали основну групу, а 95 – контрольну.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка ефективності застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід® при лікуванні вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань у дітей.

У табл. 12 представлено вибірккову статистику основних імунологічних показників дітей з ГРЗ, які приймали і не приймали лікарські засоби ФЛАВОВІР® та Флавозід®.

Таблиця 12. Вибіркова статистика основних імунологічних показників дітей з ГРЗ, які приймали і не приймали лікарські засоби ФЛАВОВІР® та Флавозід®

Показник		Середнє	№	Стандартне відхилення	Стд. помилка середнього
Пара 1	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	59,9375	4	9,88799	4,94399
	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	46,9250	4	6,66702	3,33351
Пара 2	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	39,0250	4	6,80361	3,40181
	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, %	31,9000	4	8,08661	4,04331

У табл. 13 зведено результати перевірки значимості основних імунологічних показників дітей з ГРЗ, які приймали і не приймали препарати ФЛАВОВІР® та Флавозід®, за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 13. Результати перевірки значимості основних імунологічних показників дітей з ГРЗ, які приймали і не приймали лікарські засоби ФЛАВОВІР® та Флавозід®, за допомогою t-критерію Стьюдента

Показник		Різниця				t	ст.св.	Значимість (2-стороння)	
		Середнє	Стд. відхилення	Стд. помилка середнього	95% довірчий інтервал різниці середніх				
					Нижній рівень				Верхній рівень
Пара 1	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід® – Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®	13,01250	5,85895	2,92947	3,68960	22,33540	4,442	3	0,021
Пара 2	Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід® – Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які не приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®	7,12500	2,19146	1,09573	3,63790	10,61210	6,503	3	0,007

Проведені розрахунки підтвердили ефективність застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з ГРЗ щодо загальної кількості CD3+ та CD4+, оскільки статистична значимість t-критерію Стьюдента менша ніж 0,05. Загальна кількість CD3+ та CD4+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід®, знаходиться в межах норми. Загальна кількість CD3+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід® у порівнянні з дітьми, які не приймали ці препарати, у середньому збільшується на 27,7%. Аналогічно загальна кількість CD4+ у дітей з ГРЗ, які приймали ФЛАВОВІР® та Флавозід® у порівнянні з дітьми, які не приймали ці препарати, в середньому збільшується на 22,3%. Дані зміни позитивно впливають на імунітет дітей з ГРЗ.

На рис. 1 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти клінічної ефективності застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями у основної та контрольної груп.

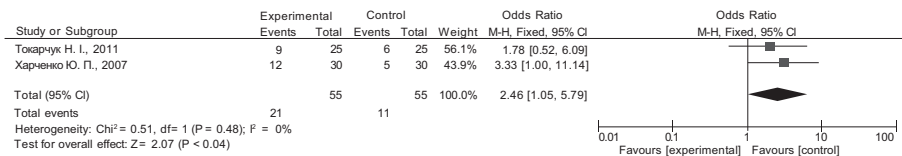


Рис. 1. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти клінічної ефективності застосування лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,48$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,04$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=2,46$) свідчить про те, що ймовірність частоти клінічної ефективності застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями в основній групі у 2,46 рази вища, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу становить дослідження Токарчук Н. І. (2011), оскільки автор визначає високу ефективність лікарського засобу ФЛАВОВІР®. Зокрема, використання препарату ФЛАВОВІР® сприяє відновленню функціонального стану тимусу (нормалізація рівня тимоліну), показників Т-клітинної ланки імунітету, коефіцієнтів неспецифічних факторів захисту ($p<0,05$). Включення препарату ФЛАВОВІР® у терапію ГРЗ у дітей раннього віку сприяє скороченню терміну перебування у стаціонарі ($p<0,05$) [15].

Оцінка ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань у дорослій категорії пацієнтів.

У табл. 14 представлено вибірку статистику основних імунологічних показників пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали та не приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®.

Таблиця 14. Вибіркова статистика основних імунологічних показників пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали та не приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®

Показник		Середнє	№	Стандартне відхилення	Стд. помилка середнього
Пара 1	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	67,0273	11	3,80913	1,14850
	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	59,5073	11	4,50884	1,35947
Пара 2	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	43,4190	10	1,96431	0,62117
	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	37,7420	10	4,91400	1,55394
Пара 3	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	2,1160	10	0,42516	0,13445
	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®,%	1,7990	10	0,46127	0,14586

У табл. 15 зведено результати перевірки значущості основних імунологічних показників пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали та не приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 15. Результати перевірки значимості основних імунологічних показників пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали та не приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента

Показник		Різниця				t	ст.в.	Значимість (2-стороння)	
		Середнє	Стд. відхилення	Стд. помилка середнього	95% довірчий інтервал різниці середніх				
					Нижній рівень				Верхній рівень
Пара 1	Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® – Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, що не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	7,52000	5,49501	1,65681	3,82840	11,21160	4,539	10	0,001
Пара 2	Загальна кількість CD4+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® – Загальна кількість CD4+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, що не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	5,67700	5,00113	1,58150	2,09941	9,25459	3,590	9	0,006
Пара 3	Значення CD4/CD8 пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® – Значення CD4/CD8 у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, що не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	0,31700	0,38690	0,12235	0,04023	0,59377	2,591	9	0,029

Проведені розрахунки підтвердили ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях щодо загальної кількості CD3+ та CD4+, оскільки статистична значущість t-критерію Стьюдента менша ніж 0,05. Загальна кількість CD3+, CD4+ та CD4/CD8 у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, знаходиться в межах норми. Загальна кількість CD3+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® у порівнянні з пацієнтами, які не приймали цей препарат, у середньому збільшується на 12,6%. Загальна кількість CD4+ у пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® у порівнянні з пацієнтами, які не приймали цей препарат, у середньому збільшується на 15,0%. Значення CD4/CD8 у пацієнтів при

вірусно-бактеріальних захворюваннях, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®, у порівнянні з пацієнтами, які не приймали препарат, у середньому збільшується на 17,6%. Дані зміни позитивно впливають на імунітет пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях.

На рис. 2 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів генітального герпесу, викликаного ГВІ у основній та контрольній групах.

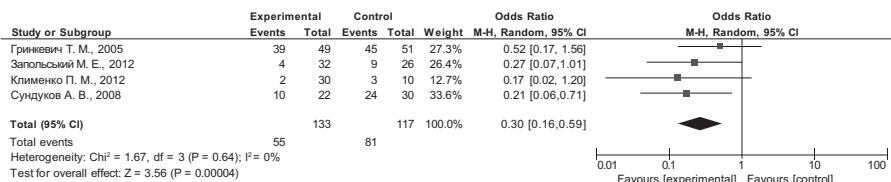


Рис. 2. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів генітального герпесу, спричиненого ГВІ

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,64$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,0004$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,30$) свідчить про те, що ймовірність частоти виникнення рецидивів генітального герпесу, викликаного ГВІ в основній групі в 3,33 раза нижче, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Гринкевич Т. М. (2005), у якому визначається висока ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® [27]. У дослідженні Сундукова А. В. та співавт. (2008) йдеться про значне скорочення термінів захворювання та зменшення кількості рецидивів [35]. У дослідженні Клименка П. М. та співавт. (2012) вказується, що включення препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у схему лікування дозволило скоротити тривалість рецидиву генітального герпесу у хворих основної групи у 1,5 раза порівнюючи з контрольною [30].

На рис. 3 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти зникнення симптомів ГВІ на фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® у основній та контрольній групах.

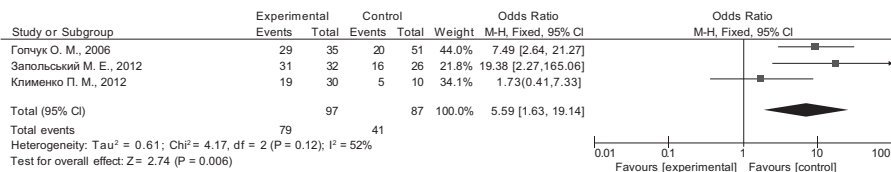


Рис. 3. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти регресії симптомів ГВІ на фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,12$) та I^2 -тесту ($I^2=52\%$) свідчать про неоднорідність даних досліджень, тому обрано модель з випадковим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,006$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=5,59$) свідчить про те, що ймовірність частоти регресії симптомів ГВІ на фоні терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 5,59 рази вища, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Гопчук О. М. (2006), в якому вказується, що застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії герпесвірусних уражень геніталій, порівнюючи з традиційними методами відрізняється більшою клінічною, мікробіологічною та імунологічною ефективністю [26]. У дослідженні, проведеному Запольським М. Е. (2012), зазначається, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє достовірному зниженню вмісту ЦІК ($p<0,05$), збільшенню вмісту IgG [28].

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості проведено у такий спосіб, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані без урахування індивідуальних досліджень. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично достовірні результати.

Оцінка необ'єктивності публікацій

Funnel plot використано з метою оцінки необ'єктивності публікацій, включених у дослідження (рис. 4–6). Майже всі значення ES на рис. 4–6 знаходяться в межах ворони, що свідчить про відсутність систематичної помилки.

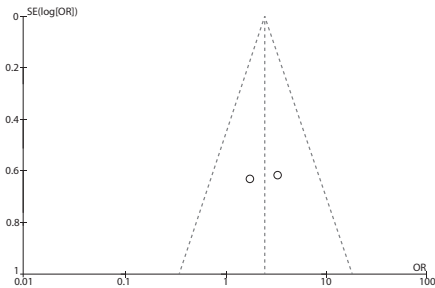


Рис. 4. Funnel plot для показника «Частота клінічної ефективності застосування препаратів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями»

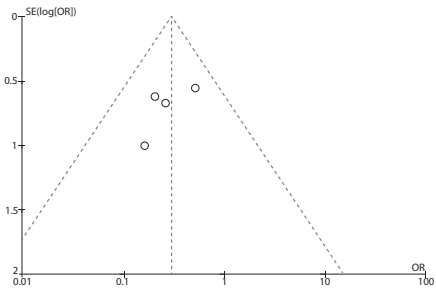


Рис. 5. Funnel plot для показника «Частота виникнення рецидивів генітального герпесу, спричиненого ГВІ»

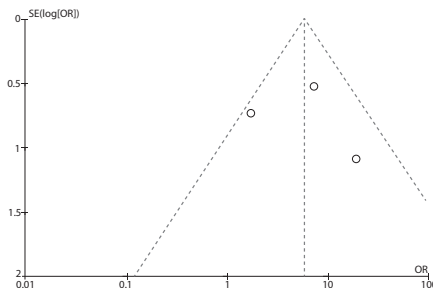


Рис. 6. Funnel plot для показника «Частота регресії симптомів ГВІ на фоні терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®»

Висновки

Лікарські засоби ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями, якщо порівнювати з пацієнтами, які не приймали зазначені препарати, підвищують відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) на 27,7% та Т-хелперів (CD4+) на 22,3%.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у дорослої категорії пацієнтів при вірусно-бактеріальних захворюваннях, якщо порівнювати з пацієнтами, які не приймали цей препарат, збільшує відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) на 12,6%, Т-хелперів (CD4+) – на 15,0%, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) при цьому збільшується на 17,6%.

Завдяки метааналізу виявлено:

– ймовірність частоти клінічної ефективності при застосуванні лікарських засобів ФЛАВОВІР® та Флавозід® у дітей з гострими респіраторними захворюваннями в основній групі у 2,46 раза вища, ніж у контрольній;

– у дорослої категорії пацієнтів ймовірність частоти виникнення рецидивів генітального герпесу, викликаного ГВІ в основній групі в 3,33 раза нижче, ніж у контрольній, як і ймовірність частоти регресії симптомів ГВІ на тлі терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 5,59 раза вище, ніж у контрольній.

Метааналіз та аналіз на основі t-критерію Стьюдента свідчать про високу ефективність флавоноїдів [лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп)] при лікуванні вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань у дітей та дорослих. Терапія із застосуванням вищевказаних лікарських засобів сприяє покращенню клінічного стану та нормалізації показників клітинного імунітету в пацієнтів, які отримували курсове лікування.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Баринський І. Ф. Герпесвірусні інфекції – імунodefіцитні захворювання ХХІ століття // Актуальні проблеми герпесвірусних інфекцій. – М., 2004. – С. 5–7.
2. Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б. [та ін] Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей // Сучасна педіатрія. – 2014. – №5 (61). – С. 1–7.
3. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія / За редакцією заслуженого діяча науки РФ, академіка РАНН А. А. Воробйова. – Москва. – 2004. – С. 259–260.
4. Імунологія / За ред. Кузнецової Л. В., Бабаджана В. Д., Харченко Н. В. – Вінниця. – ТОВ «Меркьюрі-Поділля». – 2013. – 565 с.
5. Matyash V, Grynevych O, Broun T. Proteflazid®: догляд за herpesvirus and mixed infections. Meta-analysis of clinical trials results // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2018. – Том Х88LIV. – №263. – Р. 236–247.
6. Бекетова Г. В., Хайтович Н. В., Гриневич О. Й. Імунофлазід в педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування // Педіатрія. Східна Європа. – 2014. – №3 (07). – С. 141–152.
7. Кузнецова Л. В. Вплив флавоноїдів на показники клітинного імунітету у дітей та підлітків, які хворіють на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції, до та після лікування/Лабораторна діагностика. Східна Європа. – 2017. – Том 6. – №3. – С. 429–437.
8. Beniuk V, Kuznetsova L., Grynevych O., Broun T., Momotiuik L., Motuzka O., Yashchenko L. // Proteflazid®: outcome analysis of clinical trials studying the impact of human herpesvirus infection on some cellular immunity indicators and gestation course in women// Pol. Med. J., 2019-XLVI (274): 157–164.

9. Співак М. Я., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б. та ін. Оцінка впливу флавоноїдвмісного препарату протефлазид на моделі папіломавірусної інфекції *in vitro*/ Допов. Нац. акад. наук Укр. – 2018. – №10. – С. 103–11.
10. Matyash V., Grynevych O., Panasyuk O. [et all]. Proteflazid®: specific activity of herpes virus in preclinical investigations and its efficacy/safety in clinic practice (systematic review)//Yale Review of Education and Science. – 2015. – V.VI, №1 (16). – P. 422–462.
11. Beketova Beketova G., Grynevych O., Solomakha L., Golovnia N. Proteflazid®: Clinical experience in children of young and preschool age – systematic review of postmarketing surveillance // Polski Merkurisusz Lekarski. – 2018. – Tom XLIV. – №260. – P. 75–81.
12. Волосовець О. П. Оцінка ефективності та переносимості препарату «Флавозід» у дітей із гострою респіраторною вірусною інфекцією з розвитком обструктивного синдрому: Звіт, 2008. 25 с.
13. Крючко Т. О., Кінаш Ю. М. Оцінка ефективності Флавозиду у реабілітаційній терапії дітей молодшого віку з рецидивуючим бронхітом / Актуальні питання педіатрії, 2009. – №3 (39). – С. 1–5.
14. Кузнєцова Л. В. Вплив флавоноїдів на показники клітинного імунітету у дітей та підлітків, які хворіють на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції, до та після лікування // Лабораторна діагностика. Східна Європа. – 2017. – Том 6. – №3. – С. 429–436.
15. Токарчук Н. І., Старинець Л. С. Використання імунофлазиду для профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності // Сучасна педіатрія. 2012. – №1 (41). – С. 123–127.
16. Харченко Ю. Л. Застосування препарату Флавозід при інфекційному мононуклеозі у дітей // Сучасна педіатрія, 2007. – №4 (17). – С. 115–118.
17. Антонова Н. М., Савічук Н. О. Особливості медичного використання препарату Флавозід для лікування гострого герпесу порожнини рота та профілактики рецидивів герпетичної інфекції у дітей // Збірник наукових праць Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2010. – Вип. 19, книга 3. – С. 326–335.
18. Бережний В. В., Єршова І. Б., Кунегіна О. М. Гострі респіраторні вірусні захворювання у дітей та підлітків. – Київ; Луганськ, 2003. – С. 47–51.
19. Знам'янська Т. К. Вивчення ефективності та переносимості препарату «Флавозід» у новонароджених дітей від матерів з герпесною та цитомегавірусною інфекцією: Звіт. Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, відділення неонатології, 2008. 25 с.
20. Єршова І. Б., Гончарова Т. А., Скородумова Н. П. Клініко-імунологічне обґрунтування застосування Лаферону та Протефлазиду при лікуванні серозних менінгітів у дітей // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць, Київ; Луганськ, Харків, 2003. – С. 83–91.
21. Крючко Т. А., Несіна І. М., Кошлакова Є. С., Костейко Ю. А. Досвід застосування протефлазиду в комплексній терапії нейроінфекції у дітей // Імунологія та алергологія, 2002. – №3. – С. 60.
22. Шамсієв Ф. М., Мірсаліхова Н. Х., Алімова К. І., Таджикиханова Д. П. Стан імунного статусу та ефективність протефлазиду у комплексній терапії дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH інфекцією // Сучасна педіатрія, 2011. –2(36). – С. 39–41.
23. Юліш Є. І., Чернишова О. Є., Сорока Ю. Л. Тривалий субфебрилітет у дітей. Можливі причини та підходи до терапії // Сучасна педіатрія, 2011. – №1 (35). – С. 67–72.
24. Баєв А. І., Алієв А. Т., Кузієва Г. Д. та ін. Обґрунтування застосування протефлазиду в комплексній терапії мікст-ПСПШ (повідомлення 1) // Питання дерматології та венерології, 2011. – №3–4 (47-48). – С. 24–37.

25. Башмаков М. М. Оцінка ефективності протезфлазиду в комбінації з ентеросорбцією при імунореабілітації хворих на гнійно-некротичні ускладнення на тлі цукрового діабету в комплексі хірургічного лікування // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 61–70.
26. Гопчук О. М. Корекція порушень менструального циклу у жінок із герпетичною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки, 2006. – С. 187–190.
27. Грінкевич Т. М. Сучасні методи лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку: Автореферат дис. канд. мед. наук: спец. Акушерство та гінекологія: 14.01.1/ Т. М. Грінкевич. – К., 2005. – 24 с.
28. Запольський М. Е. Багатоморфна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусом. епідеміологія та патогенетично обґрунтована // Терапія клінічна імунологія. алергологія. Інсектологія, 2012. – №8 (57). – С. 1–5.
29. Зелений І. І. Ефективність протезфлазиду в імунореабілітації хворих на бешиху з гнійно-некротичними ускладненнями // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 92–96.
30. Клименко П. М. Застосування препарату протезфлазид для лікування хворих з урогенітальним герпесом / П. М. Клименко, Ю. Н. Гурженко, І. М. Лукман, В. А. Чабанов // Здоров'я чоловіка. – 2012. – №4. – С. 122–126.
31. Ковешніков О. В. Ефективність протезфлазиду у комплексі медичної реабілітації хворих після лапароскопічної холецистектомії. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 271–278.
32. Краснова С. П. Клініко-патогенетичне обґрунтування використання комбінації ербісолу та протезфлазиду у лікуванні хворих з хронічною патологією органів травлення проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології, 2003. – Вип 1 (47). – С. 278–285.
33. Лещинський П. Т., Гусаківська О. В. Ефективність протезфлазиду в комбінації з тимогеном при лікуванні жінок хворих на хронічний урогенітальний хламідіоз та динаміка імунологічних показників. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 340–347.
34. Сімрок В. В., Удовіка Н. О. Вплив протезфлазиду на клініко-імунологічні показники у комплексі реабілітації жінок, які перенесли загострення хронічного сальпінгоофориту // Вісник акушерів-гінекологів України, 2002. – №5–6 (20). – С. 51–55.
35. Скриньок А. В. Про результати клінічних випробувань препарату ПРОТЕФЛАЗИД у терапії герпесвірусних інфекцій [Звіт]. – Москва, 2008. – С. 16.
36. Удовіка Н. О. Вплив протезфлазиду на клітинні показники імунітету у жінок, хворих на хронічні сальпінгоофорити з наявністю синдрому підвищеної стомлюваності // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 363–376.
37. Соцька Я. А. Ефективність ПРОТЕФЛАЗИДУ у медичній реабілітації хворих на хронічний бронхіт на тлі повторних ангіні // Збірник наукових робіт. – Луганськ. – 2003. – 4 с.
38. Хрущ В. І. Аспекти патогенетичної терапії інфекційної, екзема та атопічного дерматиту // Клінічна імунологія. алергологія. Інсектологія, 2016. – Спецвипуск №1. – С. 60–65.
39. Гошко О. Л., Рибалко С. Л., Матяш В. І., Атаманюк В. П. Вивчення інтерфероногенної та імуномодулюючої активності протезфлазиду у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи // Лабораторна діагностика, 2005. – №4 (34). – С. 30–35.
40. Гурженко Ю. М. Зміни лейкограми, імунологічних показників крові та ревмопроб при курсовому лікуванні хворих на хворобу Пейроні // Здоров'я чоловіка, 2003. – 3 (6). – С. 49–53.
41. Гурженко Ю. М. Імунотерапія запальних захворювань чоловічих статевих органів з використанням препарату ПРОТЕФЛАЗИД // Здоров'я чоловіка, 2005. – №1 (12). – С. 83–86.

42. Гурженко Ю. М., Клименко П. М., Федорук О. С. Терапія запальних захворювань чоловічих статевих органів хламідійної етіології з використанням препарату ПРОТЕФЛАЗІД // Здоров'я чоловіка, 2010. – 4 (35). – С. 48–51.
43. Курбацька О. В. Ефективність протефлазиду у комплексі медичної реабілітації жінок з непліддям імунного генезу. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 333–340.
44. Лоскутова І. В. Ефективність нових протівірусних препаратів – амізону та ПРОТЕФЛАЗІДУ у лікуванні хворих з тяжкою формою епідемічного паротиту // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 117-126.
45. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протефлазиду. – 14.01.13 – інфекційні хвороби. – К., 2007.
46. Сергієнко С. В., Петруня О. М. Ефективність застосування протефлазиду при лікуванні хворих на посттравматичні ув'язи. // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С. 323–333.
47. Сидоренко О. В. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи та можливості імунокорекції у хворих на хронічний пієлонефрит: Автореферат дис. канд. мед. наук: спец. Імунологія та алергологія: 14.03.08 / О. В. Сидоренко. – Київ, 2010. – 24 с.
48. Танько О. П., Самойлова М. В. Імунотерапія запальних процесів геніталій у пубертатному віці // Здоров'я жінки, 2008. – №1 (33). – С. 104–106.
49. Танько О. П., Скорбач Ю. І. Імуномодуюча терапія вульвовагінітів у вагітних // Репродуктивне здоров'я жінки, 2007. – №1 (30). – С. 90–92.
50. Шаповалова І. А. Застосування протефлазиду в комплексній терапії та імунореабілітації підлітків з ангінами змішаної вірусно-бактеріальної етіології // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2003. – С.1–6.

Посилання: *Bekeťova G., Kuznetsova L., Grynevych O., Broun T., Momotiuk L., Motuzka O., Yashchenko L. Analysis of the clinical trial results of the flavonoid effects on some cellular immunity indicators in children and adults. // Pol Med J. – 2021. – XLIX (289). – P. 44–53.*

1.8. ПРОТЕФЛАЗИД® VS COVID-19: УСПИХИ ДОСЛІДЖЕНЬ

О. Й. Гриневич¹, О. Л. Панасюк¹, С. П. Борщов², В. І. Матяш²

¹ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID® VS COVID-19: SUCCESSES IN RESEARCH

O. Y. Grynevych¹, O. L. Panasiuk¹, S. P. Borshov², V. I. Matyash²

¹Scientific & Manufacturing Company «Ecopharm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

²State institution «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

Abstract

The original antiviral drug PROTEFLAZID® has been used in clinical practice since the early 2000s for the etiotropic treatment of acute respiratory viral diseases due to its ability to block polymerases of RNA and DNA viruses. Given that at the beginning of the global pandemic COVID-19 caused by RNA-containing virus of the species SARS-CoV-2 in 2020, the ability of the active substance of the drug to inhibit the activity of 3CL-protease coronavirus SARS-CoV-2 and subsequently confirm the property of the active substance to block the replication of SARS-CoV-2 virus in cell cultures in vitro, it has been extremely important to test the effectiveness of the drug PROTEFLAZID®, drops for the prevention and treatment of COVID-19 in «off label use».

In retrospective clinical studies, it has been shown that PROTEFLAZID® in the conditions of the COVID-19 pandemic contributes to a 2.2-fold reduction in the proportion of sick medical staff; reduction in the proportion of patients with severe disease by 3.3 times; reduction of the average duration of treatment by 1.8 times; and the most important is that there is no mortality among the sick medical staff and patients who has administered the drug.

Key words: PROTEFLAZID®, 3CL protease, RNA polymerase, SARS-CoV-2, COVID-19.

Вступ

Коронавірусна інфекція заявила про свою актуальність ще на початку 2000-х років. В 2013 році опубліковано статтю «Коронавірус: проблеми та перспективи», присвячену цій темі, в якій підкреслили реальну загрозу інфекції для людства [1].

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД® – етанольний екстракт з рослинної сировини – зелених частин диких злакових рослин сімейства Gramineae, роду Calamagrostis Adans і Deschampsia Beauv, який містить біологічно активні речовини поліфармакологічної дії. Діюча речовина АФІ ПРОТЕФЛАЗИД® – це флавоноїдні з'єднання агліконів: тріцин, апігенін, лютеолін. Чинними молекулами АФІ ПРОТЕФЛАЗИД® є флавони та флавоноїди, що утворюють комплекси: [тріцин, тріцин-7-О або 8-С глікозид] : [лютеолін-7-О або 8-С глікозид]; [апігенін, апігенін – 7-О-глікозид або 8-С глікозид] в «матриці» допоміжних речовин: амінокислот; карбонових кислот і цукрів; полісахаридів, пектинів, хлорофілів (а і в) та геміцелюлози (А і В). Лікарська форма: краплі; фармакотерапевтична група: противірусні засоби прямої дії; код АТХ J05A X [2–4].

Сучасні доклінічні дослідження вивчення специфічної противірусної активності препарату ПРОТЕФЛАЗИД® щодо РНК-вмісних коронавірусів, в тому числі й до SARS-CoV-2.

Властивість лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® блокувати розмноження РНК- та ДНК-вірусів (через інгібування РНК- та ДНК-полімераз) встановлена 15 років тому. Вона стала основою для теоретичного обґрунтування спроби дослідити діючу речовину препарату на можливість його противірусну активність проти коронавірусів в доклінічних дослідженнях [5–7].

Відомо, що активними мішенями для антивірусних препаратів проти коронавірусу SARS-CoV-2 можуть бути РНК-полімераза, 3CL-протеаза та транскрипційний фактор Nrf2. В роботах зарубіжних та українських науковців, ще на початку 2020 року, було показано, що флавоноїди інгібують активність 3CL-протеази та зв'язують ACE-2 – ангіотензин перетворюючий фермент-2, який працює як рецептор коронавірусного поверхневого глікопротеїну вірусних шпиків (spike glycoprotein), крім того, активація транскрипційного фактору Nrf2 сприяє зниженню розвитку оксидативного стресу та запалення [8–26].

На початку 2020 року методом молекулярного докінгу було встановлено, що ліганд добре розташовується в каталітичній кишені 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, утворюючи водневі зв'язки із залишками Ser 144, Gly 143, розташовуючись між каталітичними залишками His 163, Asn 142 та Cys 145 і у такий спосіб утворює з двома гідроксилами катехолу водневі зв'язки із залишком Glu 166, що свідчить про інгібування активності 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 [6, 9].

У Саарландському Університеті (Німеччина) проведено дослідження з визначення таргетного інгібування активності 3CL-протеази коронавірусу (SARS-CoV-2) препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® та встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® має високий потенціал пригнічувати активність 3CL протеази коронавірусу SARS-CoV-2 [1, 27].

Матеріали дослідницької експериментальної роботи спеціалістів ДУ «ІЕХ ім. Л. В. Громашевського НАМН України» показали, що ПРОТЕФЛАЗІД® має високу антивірусну активність *in vitro* на моделі з використанням коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней, інгібуючи розмноження РНК-вмісного коронавірусу (ефективність підтверджена на двох культурах клітин; пригнічення на шість логарифмів), який подібний за структурою до коронавірусу людини [6].

Дослідження українських вчених підтверджено на моделях респіраторного коронавірусу людини HCoV 229E у Відділі експериментальної вірусології Ганновської медичної школи (Німеччина) та SARS-CoV-2 в лабораторії BSL3 CReSA Дослідницького центру здоров'я тварин Автономного університету Барселони (Іспанія) з ізолятом коронавірусу важкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2, а також в Національній лабораторії у Галвестоні (США).

Визначення противірусної дії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® виконано на перещеплюваній моношаровій культурі клітин Vero E6 (ATCC CRL-1586) кількісним люмінесцентним біоаналітичним методом на основі подвійної системи люцифераз. Для виключення неспецифічної цитотоксичної дії спирту на культуру клітин Vero E6, який є розчинником препарату, при дослідженні з респіраторним коронавірусом людини HCoV 229E (Німеччина), спирт був видалений випаровуванням, а сухий залишок стабілізували 1% DMSO. Контроль за кількісним та якісним станом препарату, після видалення спирту, виконали методом високороздільної рідинної хроматографії (LC-MS). При дослідженні серії розведень безспиртової субстанції препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (від 5,3 мкг/мл до 0,1 мкг/мл) встановлено, що при концентрації 1,0 мкг/мл відбувається інгібування реплікації коронавірусу

НCoV 229E на 92% за відсутності цитотоксичності препарату для культури клітин Vero E6. Збільшення концентрації препарату до 5,3 мкг/мл викликало 100% інгібіцію реплікації вірусу НCoV 229E [27].

В Центрі досліджень здоров'я тварин (IRTA-CreSA, Автономний університет Барселона, Іспанія) досліджена специфічна противірусна активність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® проти коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro* на культурі клітин Vero E6. Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в серії послідовних розведень у діапазоні 0,0000819 мкг – 160 мкг вносили в культуру клітин Vero E6 з одночасним інфікуванням вірусом SARS-CoV-2 в інфікуючій тканинній дозі TCID50/мл 101,8 з подальшою інкубацією. Вірусне інфікування оцінювали мікроскопічно на підставі клітинного цитотоксичного ефекту. ПРОТЕФЛАЗІД® виявляв високу противірусну активність щодо вірусу SARS-CoV-2 в діапазоні концентрацій 1,28 мкг – 6,4 мкг [33].

Дослідженнями американських вчених Національної лабораторії у Галвестоні, яка спеціалізується на дослідженнях вірусів SARS/MERS/COVID-19 департаменту мікробіології та імунології Центру біозахисту та нових хвороб (Національна лабораторія Галвестона, медичний факультет Техаського університету, Галвестон, США) в умовах *in vitro* на клітинних культурах нирок африканської зеленої мавпи (Vero E6) та клітинах легеневої аденокарциноми людини з рецептором ACE2 (A549/ACE2) продемонстрована здатність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® попереджувати вірусіндукований цитопатичний ефект, викликаний SARS-CoV-2 (USA-WA-1/2020 isolate) та надавати 100% противірусний захист від ураження клітин вірусом SARS-CoV-2 [28].

Навчені наукові дослідження, виконані в зарубіжних лабораторіях, підтверджують, що флавоноїди (апігенін, лютеолін, кверцетин), активують транскрипційний фактор Nrf2, завдяки чому зменшують експресію рецепторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2) в респіраторних епітеліальних клітинах, чим перешкоджають проникненню вірусу в клітини епітелію та блокують розмноження вірусу SARS-CoV-2. Активація транскрипційного фактору Nrf2 дає можливість попереджувати або зменшувати тяжкість перенесення організмом навантаження вірусом SARS-CoV-2, захищаючи клітини організму від окислювального стресу та запалення, сприяючи зменшенню вірогідності виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому [12, 15, 17, 20–22].

Як відомо, підвищене утворення так званих реактивних форм кисню (ROS) в поєднанні з оксидативним стресом при важких формах захворювання COVID-19 призводять до цитокинового шторму. У разі COVID-19 прозапальні цитокіни та ROS діють спільно і активують епітеліальні та ендотеліальні клітини легень, що збільшує проникність міжклітинного простору клітин легень і, як наслідок – сприяє відтоку в альвеоли ексудату, який накопичується та призводить до суттєвого порушення газообміну в легенях. Зі свого боку цитокиновий шторм та оксидативний стрес ведуть до ROS – залежного апоптозу ендотеліальних клітин, який вносить свою долю в вивільнення факторів коагуляції і, як наслідок – тромбоутворення.

Наразі компанія разом з науковими партнерами активно вивчає дію лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на транскрипційний фактор Nrf2. Про результати досліджень можна буде дізнатись з відповідних наукових публікацій.

ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) – лікарський противірусний засіб прямої дії, механізм дії якого при гострому респіраторному вірусному захворюванні COVID-19 зумовлений:

а) **блокуванням активності 3CL-подібної протеази** (3C-like protease), життєво важливої для проникнення та розмноження вірусу SARS-CoV-2;

б) **блокуванням РНК-полімерази**, необхідної для реплікації вірусу SARS-CoV-2.

На основі одержаних доклінічних досліджень – ДУ «ІЕІХ» НАМНУ, ІМБГ НАНУ та УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗУ опублікували Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ФЛАВОНІДНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗІД®» та розіслали адресно міським та обласним управлінням охорони здоров'я України [29].

Звіти з проведених доклінічних досліджень стосовно специфічної противірусної активності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при SARS-CoV-2 сформовано у вигляді доповнення до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та передано на спеціалізовану експертизу до МОЗУ. Наказом МОЗУ №1680 від 06.08.2021 року до інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в розділ Фармакодинаміка внесено зміни (виділено підкресленням):

«Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні вірусспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази.

ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-з'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2).

Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано, що препарат її блокує.

В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) показана противірусна активність препарату проти пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 – зі значним пригніченням реплікації вірусу» [4].

Наказом МОЗУ №1922 від 10.09.2021 року аналогічні зміни внесено також в інструкцію для медичного використання лікарського засобу ФЛАВОВІР® (сироп). Це особливо важливо, оскільки за прогнозами зарубіжних та вітчизняних фахівців в епідемічному сезоні 2021-2022 років коронавірус SARS-CoV-2 та його сьогоденні «мутанти» складали особливу небезпеку для осіб дитячого віку.

Ретроспективні пілотні клінічні спостереження.

Фармкомпанія «Екофарм», ще з лютого 2020 року, до початку оголошення ВООЗ пандемії, ініціювала власну гуманітарну акцію для захисту медперсоналу клінік, які приймали пацієнтів інфікованих SARS-CoV-2 та безкоштовно надала понад 30 тисяч флаконів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) більш як 140 лікарням, що брали участь в наданні медичної допомоги хворим на COVID-19.

Обсяг благодійної допомоги та звіти, що надійшли від медичних закладів, дозволили узагальнити досвід профілактичного та лікувального застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®. Національною академією статистики, обліку та аудиту проаналізовано листи-звіти про використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® від 79 медичних установ з різних регіонів України. Період початку прийому лікарського засобу медичними працівниками та пацієнтами – 27 лютого 2020 року. Кінцева інформація – 01 жовтня 2020 року [31].

У переважній більшості листів від медичних установ було зазначено, що медичний персонал контактував з потенційно хворими на COVID-19, та мав високий ступінь ризику інфікування на зазначену коронавірусну інфекцію.

Загальна кількість осіб, що приймала лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® в зазначений період з профілактичною метою, склала 8 572 особи, в т. ч. 7 444 медичні працівники та 1 128 пацієнтів. Загальна кількість осіб, що приймала препарат ПРОТЕФЛАЗІД® з лікувальною метою, склала 433 особи. Загальна кількість медичного персоналу та пацієнтів, які використали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з метою профілактики та лікування – 9 005 осіб. Статистичний показник «Кількість летальних випадків» серед медичних закладів, які надали таку інформацію, становить «0»

Загалом порівнюючи з офіційними даними про COVID-19, серед осіб, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®: – відсутня смертність; – в медичних установах зменшилась частка хворого медперсоналу у 2,2 раза; – знизилась частка пацієнтів, хвороба яких мала важкий перебіг – у 3,3 раза; – скоротився середній термін лікування – в 1,8 раза [2, 31].

Можна припустити, що статистичні дані щодо захворюваності й смертності медичних працівників та пацієнтів від COVID-19 в Україні, могли б бути значно оптимістичнішими у випадку своєчасного та широкого використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на амбулаторному етапі.

Фахові спеціалісти Національної академії медичних наук України, після ознайомлення з результатами проведених доклінічних досліджень та клінічних спостережень лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), вважають за доцільне використання препарату з метою профілактики та антивірусної терапії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 [32].

З урахуванням доказових даних з доклінічних досліджень, результатів клінічного використання та рекомендацій, викладених в інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату ПРОТЕФЛАЗІД®», медичні заклади почали активно формувати локальні клінічні протоколи первинної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Амбулаторний етап». В зазначених протоколах рекомендовано використовувати лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при легкому та середньому ступенях важкості в умовах амбулаторного лікування, оскільки прямі протівірусні препарати мають призначатися безпосередньо, на самому початку захворювання, щоб попередити в організмі хворого небезпечне зростання вірусного навантаження. Розробники локальних протоколів вважають, що такий підхід дозволить суттєво зменшити навантаження на стаціонари лікувальних установ.

Водночас не тільки авторам статті, а й багатьом іншим зацікавленим фахівцям, прикро спостерігати, що в жодній редакції «Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби COVID-19», затвердженому МОЗ України, до цього часу відсутні рекомендації стосовно амбулаторного етіотропного лікування пацієнтів з перших годин захворювання, що безперечно, сприяє суттєвому перевантаженню стаціонарів країни.

Необхідно чітко розуміти, насамперед сімейним лікарям, що COVID-19 – це системне захворювання, зумовлене наростанням в організмі хворої людини вірусного навантаження внаслідок неконтрольованого розмноження коронавірусу SARS-CoV-2 та серйозними ускладненнями перебігу хвороби, залежно від стадій захворювання.

Висновки

COVID-19 належить до групи гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВІ), які потрібно лікувати в амбулаторних умовах, починаючи з прояву перших ознак захворювання у пацієнта і, чим раніше розпочнеться лікування, тим більш ефективнішим для хворого буде його результат. Призначення на початку захворювання етіотропного протівірусного засобу допоможе забезпечити хвору особу від наростання вірусного навантаження та можливих ускладнень внаслідок патогенетичних проявів коронавірусної хвороби COVID-19.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) показаний для лікування ГРВІ, оскільки є етіотропним препаратом, який інгібує вірусні РНК-полімеразу та 3CL протеазу, про що зазначено в діючій інструкції, тобто юридично і клінічно препарат має всі підстави для застосування при лікуванні ГРВІ, зумовленої вірусом SARS-CoV-2.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Гриневич О. Й., Маркович І. Г. Коронавірус: проблеми та перспективи // Український медичний часопис. – 2013. – №3. – С. 45–48.
2. Grynevych O., Borshov S., Matyash V. et al. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-COV-2 // Pol. Med. J., 2021; XLIX (292); 255–265.
3. Matyash V., Grynevych O., Broun T. PROTEFLAZID®: clinical studies as evidence base of its antiviral activity // Pol Med J, 2019; XLVI (271); 30–31.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680).
5. Пальчиковська Л. Г., Васильченко О. В., Платонов М. О. та співавт. Протівірусні властивості рослинних флавоноїдів – інгібіторів синтезу ДНК і РНК // Biopolymers and Cell. – 2013. – V.29, (2). – P.150–156.
6. Рибалко С. Л. «Вивчення антивірусної активності препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, його активних структур на моделі коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней» // ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії наук України», березень 2020 року. – 42 с.
7. Рибалко С. Л. «Звіт про вивчення механізмів дії біологічно-активних речовин лікувальної субстанції Протефлазид. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». – м. Київ. – 2010. – 83 с.
8. Abian O., Ortega-Alarcon D., Jimenez-Alesanco A. et all. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Vol.164. – P. 1693–1703.
9. Дерябін О. Н., Завелевич М. П., Старосила Д. Б. та співавт. Природні поліфеноли як інгібітори взаємодії коронавірусів із клітинами: огляд літератури та експериментальні дані // Укр.мед. часопис. – 2020. – №3 (137), Т.1. С.1–5.
10. Chen S., Short J. A., Young D. F. et al. Heterocellular induction of interferon by negative-sense RNA viruses. // Virology. – 2010, 407, 247–255.
11. Jo S., Kim S., Shin D. H., Kim M. S.. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2020. – 35(1). – P. 145–151.

12. Lee C. Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2018. – 6208067.
13. Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits // *J. Virol.* – 2012. – 86. – P. 2856–2858.
14. Li W., Moore M. J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.* – 2003. – 426. – P. 450–454.
15. McCord J. M., Hybertson B. M., Cota-Gomez A., Gao B. Nrf2 Activator PB125[®] as a Potential Therapeutic Agent Against COVID-19 // *bioRxiv.* – 2020.
16. Nguyen T. T., Woo H. J., Kang H. K. et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris* // *Biotechnol. Lett.* – 2012. – 34. – P. 831–838.
17. Mendonca P., Soliman K. F. A. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – 9: 659. doi:10.3390/antiox9080659.
18. Ryu Y. B., Jeong H. J., Kim J. H. et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – 18. – P. 7940–7947.
19. Seelinger G., Merfort I., Schempp C. M. Anti-oxidant, antiinflammatory and anti-allergic activities of luteolin // *Planta Med.* – 2008. – 74(14). – P. 1667–1677.
20. Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging // *Ageing Res. Rev.* – 2018. – 47. – P. 31–40.
21. Theoharides T. C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms and beneficial actions of luteolin // *BioFactors.* – 2020. – 1–3.
22. Wang M. M., Lu M., Zhang C. L. et al. Oxidative stress modulates the expression of toll-like receptor 3 during respiratory syncytial virus infection in human lung epithelial A549 cells // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – 18. – P. 1867–1877.
23. Weng Z., Patel A. B., Panagiotidou S., Theoharides T. C. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – 135(4). – 1044–52.e5.
24. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science.* – 2020. – 367. – P. 1260–1263.
25. Xue G., Gong L., Yuan C., et al. A structural mechanism of flavonoids in inhibiting serine proteases // *Food Funct.* – 2017. – 8(7). – P. 2437–2443.
26. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: Promising natural compounds against viral infections // *Arch. Virol.* – 2017. – 162. – P. 2539–2551.
27. Luzhetskyy A. Report: Inhibition of 3CL protease (SARS-CoV-2) by proteflasid. – Helmholtz Centre for Infection Research. University of Saarland, Germany.– Saarbrücken. – 2021. – p.2.
28. Tseng Ch.-T. K., Drelich A. K. Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models // Galveston National Laboratory, Galveston, USA. – 2021. – p. 4.
29. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®]». – 2021. – 4 с.
30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Флавовір[®] (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 10.09.2021 р. № 1922).
31. Момотюк Л. С., Ященко Л. О., Мотузка О. М. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®], краплі в умовах COVID-19» // Національна академія статистики, обліку та аудиту. – Київ. – 2020. – 38 с.

32. Рекомендаційний лист НАМН України від 16.03.2021 р. № 5-03/487 щодо доцільності використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, краплі при COVID-19.
33. Karamuska T. Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro in Vero E6 cells» IRTA-CreSA // Universitat Autònoma de Barcelona. – Barcelona. – Spain. – 2020. – p.8.

1.9. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗІД® ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19, ВИКЛИКАНОЇ КОРОНАВІРУСОМ SARS-CoV-2

*О. Й. Гриневич¹, С. П. Борщов², В. І. Матяш², Л. Є. Момотюк³,
О. М. Мотузка³, Л. О. Яценко⁴*

¹ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

³Національна академія статистики, обліку та аудиту, Київ, УКРАЇНА

⁴Інститут продовольчих ресурсів НААН України, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID® EFFECTIVENESS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS IN THE CONDITIONS OF COVID-19

О. Y. Grynevych¹, S. P. Borshchov², V. I. Matyash², L. E. Momotiuk³, O. M. Motuzka³, L. O. Yashchenko⁴

¹Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

²State institution «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

³National Academy of Statistics, Accounting and Audit, Kyiv, UKRAINE

⁴Institute of Food Resources of NAAS of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

Abstract

The original antiviral drug PROTEFLAZID® has been used in clinical practice since the early 2000s for the etiotropic treatment of acute respiratory viral diseases, due to its property of blocking viral RNA and DNA polymerases. Considering that at the beginning of the global COVID-19 pandemic, caused by RNA-containing virus of SARS-CoV-2 species in 2020, the ability of the drug active substance to inhibit the activity of 3CL-protease of the SARS-CoV-2 coronavirus was shown by molecular docking and, subsequently, to confirm the property of the active substance to block the reproduction of the SARS-CoV-2 virus in cell cultures *in vitro*. It was extremely important to test the effectiveness of the drug PROTEFLAZID®, drops for the prevention and treatment of COVID-19 disease at «off label use».

The aim of the study was to provide a statistical assessment of the effectiveness of the drug PROTEFLAZID®, drops in terms of COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The analysis has been performed including the letters-references from medical institutions from different regions of Ukraine about the effectiveness of the drug PROTEFLAZID®, drops. Methods of statistical analysis have been focused on dynamics and structure analysis, meta-analysis, generalization, etc.

Results. 90 letters-references about the effectiveness of the drug PROTEFLAZID®, drops, during the prevention and treatment of acute respiratory viral infections, including COVID-19 diseases were analyzed. The study used references that contained the most complete information. The number of deleted letters-references is 11. Lettersreferences from 79 medical institutions from different cities and

regions of Ukraine were analyzed. The period of starting taking the drug by employees and patients of medical institutions began on February 27, 2020. Final information – October 01, 2020. The vast majority of letters from medical institutions indicated that medical staff were in contact with patients potentially suffering from COVID-19. This means a high risk of being infected with Coronavirus infection. Total number of patients who took PROTEFLAZID® for preventive purpose was 8,572, including 7,444 medical workers and 1,128 ordinary patients. Indicator «Number of fatalities» for the medical institutions providing such information was «0». Total number of patients who took PROTEFLAZID® for therapeutic purposes was 433, including 23 medical workers and 410 ordinary patients. Indicator «Number of fatalities» for the medical institutions providing such information was «0». The total number of medical personnel and patients who used PROTEFLAZID® drops for preventive and therapeutic purposes was 9005 people.

Conclusions. The statistical analysis confirmed the effectiveness of the drug PROTEFLAZID® for the prevention and treatment of COVID-19, as, when compared with official actual data, regarding the main indicators of the incidence of COVID-19: there were no fatalities; the average treatment period decreased (1.8 times); the proportion of recovered increased (at least 1.5 times); the proportion of sick medical workers in the total population of sick medical workers decreased (2.2 times); the proportion of patients with a severe course decreased (3.3 times). It can be argued that the drug PROTEFLAZID®, drops has shown high effectiveness in the prevention and treatment of acute respiratory viral infections, including COVID-19, among medical personnel and patients.

Key words: PROTEFLAZID®, SARS-CoV-2, «off-label use», COVID-19 prevention and treatment.

Вступ

На початку 2000-х років арсенал противірусних засобів поповнив оригінальний лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (розробник – ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, Україна), володіючий прямою противірусною, інтерферогенною, імуномодулюючою, антиоксидантною, апоптозmodулюючою діями, що мало важливе практичне значення, і супроводжувалося доказовими науковими дослідженнями з оцінки його ефективності та безпеки при різній патології вірусної етіології.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® – етанольний екстракт з рослинної сировини (зелених частин диких злакових рослин сімейства Gramineae, роду Calamagrostis Adans і Deschampsia Beauv), який містить біологічно активні речовини поліфармакологічної дії. Діюча речовина АФІ ПРОТЕФЛАЗІД® – це флавоноїдні з'єднання агліконів: тріцин, апігенін, лютеолін. Чинними молекулами АФІ ПРОТЕФЛАЗІД® є флавони та флавоноїди, що утворюють комплекси: [тріцин, тріцин-7-О або 8-С глікозид] : [лютеолін-7-О або 8-С глікозид] : [апигенін, апигенін-7-О глікозид або 8-С глікозид] в «матриці» допоміжних речовин: амінокислот; карбонових кислот і цукрів; полісахаридів, пектинів, хлорофілів (а і в) та геміцелюлози (А і В).

У клінічних дослідженнях взяли участь понад 22 тисячі осіб; із них понад 12 тисяч пацієнтів різних вікових, соціальних та інших груп, приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® для етіотропного лікування вірусних захворювань, викликаних РНК- або ДНК-вмісними вірусами.

З метою підтвердження та узагальнення, отриманих в клінічних умовах наукових даних і формування доказової бази, яка підтверджує ефективність і безпеку застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в період 2014–2018 років здійснено низку тематичних метааналізів та систематичних оглядів клінічних спостережень і

віддалених результатів застосування препаратів, що знайшло відображення в наукових публікаціях (метааналізи та систематичні огляди) [2, 7, 9, 11, 15–16, 22, 27–28, 31–33, 35, 37–38, 41, 44].

Клінічні дослідження встановили і статистично підтвердили, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) терапевтично ефективний на будь-якій стадії розвитку інфекції, а не тільки в момент реплікації вірусного збудника, на відміну, наприклад, від ациклических нуклеозидів. Крім того, повторні та тривалі курси прийому препарату не викликають розвитку резистентних штамів вірусів, не призводять до імуносупресії.

Відносно РНК-вмісних вірусів грипу важливе значення має виявлена властивість лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® не тільки пригнічувати нейрамінідазну активність, але й, на відміну від інших лікарських препаратів цього класу, рекомендованих для лікування грипу, обмежувати внутрішньоклітинну реплікацію вірусів грипу, пригнічуючи синтез вірусоспецифічних ферментів – тимідинкінази і РНК-полімерази. Друга істотна відмінність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® від інгібіторів нейрамінідази вірусів грипу (особливо в епідемічні періоди, оскільки в структурі захворюваності грип займає тільки від 6 до 10% хворих на ГРВІ), у тому, що ПРОТЕФЛАЗІД®, завдяки прямій противірусній дії щодо інших збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (адено-, ентеровіруси та ін.) здатний пригнічувати також і їх реплікацію.

Сучасні доклінічні дослідження вивчення специфічної противірусної активності діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД® щодо РНК-вмісних коронавірусів, зокрема і до SARS-CoV-2.

Властивість діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД® блокувати розмноження РНК- та ДНК-вірусів (через інгібування РНК- та ДНК-полімераз) встановлена 15 років тому та стала основою для теоретичного обґрунтування спроби дослідити діючу речовину препарату на можливу його противірусну активність щодо коронавірусів в доклінічних дослідженнях, оскільки науковці у всьому світі зараз ведуть активний пошук препаратів-інгібіторів РНК-полімерази та 3CL-протеази вірусу SARS-CoV-2.

Відомо, що активними мішенями для антивірусних препаратів проти коронавірусу SARS-CoV-2 можуть бути РНК-полімераза, 3CL-протеаза та транскрипційний фактор Nrf2. В роботах китайських, корейських та українських науковців ще на початку 2020 року було показано, що флавоноїди інгібують активність 3CL-протеази та зв'язують ACE-2 – ангіотинзинперетворювальний фермент-2, який працює як рецептор коронавірусного поверхневого глікопротеїну вірусних шипиків (spike glycoprotein), що сприяє проникненню вірусу в клітини людини [1, 29].

В доклінічних дослідженнях на початку 2020 року, методом молекулярного докінгу було встановлено [29], що діюча речовина протепфлазід добре розташовується в каталітичній кишені протеази 3CL коронавірусу SARS-Cov-2, утворюючи водневі зв'язки із залишками Ser 144, Gly 143, розташовуючись між каталітичними залишками His 163, Asn 142 and Cys 145 і у такий спосіб утворює з двома гідроксилами катехолу водневі зв'язки із залишком Glu 166, що свідчить про інгібування активності 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 [29], а при дослідженні лікарського засобу на основі діючої речовини протепфлазід, ще 15 років тому встановлено, що ця речовина є інгібітором РНК- та ДНК-полімераз вірусів грипу та ГРВІ.

Матеріали дослідницької експериментальної роботи спеціалістів ДУ «ІЕІХ ім. Л. В. Громашевського НАМН України» показали, що діюча речовина протепфлазід

має високу антивірусну активність *in vitro* на моделі з використанням коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней, інгібуючи розмноження РНК-вмістного коронавірусу (ефективність підтверджена на двох культурах клітин), який подібний за структурою до коронавірусу людини [29].

В Центрі досліджень здоров'я тварин (IRTA-CreSA, Автономний університет Барселона, Іспанія) досліджено специфічну противірусну активність препарату ПРОТЕФЛАЗИД® проти коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro* на культурі клітин Vero E6. Препарат ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) в серії послідовних розведень в діапазоні 0,0000819 мкг – 160 мкг вносився в культуру клітин Vero E6 з одночасним інфікуванням вірусом SARS-CoV-2 в інфікуючій дозі TCID₅₀/мл 101,8 з подальшою інкубацією. Вірусне інфікування оцінювалося мікроскопічно на підставі клітинного цитотоксичного ефекту. ПРОТЕФЛАЗИД® виявляв противірусну активність щодо вірусу SARS-CoV-2 в діапазоні концентрацій 1,28 мкг – 6,4 мкг [10].

Дослідженнями американських вчених Національної лабораторії у Галвестоні, яка спеціалізується на дослідженнях вірусів SARS/MERS/COVID-19 (P-3), Департаменту мікробіології та імунології Центру біозахисту та нових хвороб (Національна лабораторія Галвестона, Медичний факультет Техаського Університету, Галвестон, США) в умовах *in vitro* на клітинних культурах нирок африканської зеленої мавпи (Vero E6) та клітинах легеневої аденокарциноми людини з рецептором ACE-2 (A549 /ACE-2) продемонстрована здатність протефлазиду попереджувати вірусіндукований цитопатичний ефект, викликаний SARS-CoV-2 (USA-WA-1/2020 isolate) та надавати 100% противірусний захист від ураження клітин вірусом SARS-CoV-2 [4].

Опубліковані наукові дослідження підтверджують, що флавоноїди активують транскрипційний фактор Nrf2, завдяки чому зменшують експресію рецепторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2) в респіраторних епітеліальних клітинах, чим перешкоджають проникненню вірусу в клітини епітелію та блокують розмноження вірусу SARS-CoV-2, захищаючи клітини організму від окислювального стресу та запалення, чим зменшують ймовірність виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому [12, 13, 17–19, 21, 23–25].

Лікарський засіб **ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) – противірусний засіб прямої дії**, механізм дії якого при гострому респіраторному вірусному захворюванні COVID-19 полягає у наступному:

а) **блокування протеолітичної активності 3С1-подібної протеази** (3C-like protease), життєво важливої для розмноження вірусу SARS-CoV-2 [12, 18, 20, 29];

б) **блокування РНК-полімерази**, необхідної для реплікації вірусу SARS-CoV-2 [25, 40, 42];

в) **активація транскрипційного фактору Nrf2**, що зменшує експресію рецепторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (angiotensin-converting enzyme 2) в респіраторних епітеліальних клітинах, чим перешкоджає проникненню вірусу в клітини епітелію легень та блокує розмноження вірусу SARS-CoV-2, захищаючи клітини організму від окислювального стресу та запалення, чим зменшує вірогідність виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому [12–14, 17–18, 19–21, 23–25, 40, 42].

Мета роботи

Надати статистичну оцінку ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали і методи

Етапи виконання роботи:

1. Формування бази даних для проведення статистичного аналізу результатів використання гуманітарної допомоги у вигляді лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19. База даних містить зібрані, сортовані, сформовані дані, викладені у таблицях.

2. Статистичний аналіз результатів використання гуманітарної допомоги у вигляді лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19.

Базу даних було сформовано на підставі наданих замовником 90 листів-відгуків від медичних установ з різних регіонів України про ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі).

Під час аналізу були застосовані методи статистичного аналізу, такі як аналіз динаміки та структури, метааналіз, узагальнення тощо [39].

Результати та обговорення

Формування бази даних для проведення статистичного аналізу результатів використання гуманітарної допомоги у вигляді лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19

Формування бази даних для проведення статистичного аналізу результатів використання гуманітарної допомоги у вигляді лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19 здійснювали на підставі аналізу листів медичних установ щодо вживання ПРОТЕФЛАЗІДУ® з метою профілактики та безпосередньо з метою лікування.

Від медичних закладів поступило та проаналізовано 90 листів із відгуками про ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (№UA/4220/01/01 від 21.09.2020), під час профілактики та лікування ГРВІ, в тому числі й захворювань на COVID-19. Є медичні установи, від яких отримано декілька листів в різні періоди. У дослідженні було використано ті з них, які містили найбільш повну інформацію. Кількість вилучених листів-відгуків – 11.

Проаналізовано листи-відгуки від 79 медичних установ з різних міст та регіонів України, в т. ч. Вінницької області – 3; Волинської – 5; Дніпропетровської – 5; Донецької – 2; Закарпатської – 1; Запорізької – 2; Івано-Франківської – 2; Кіровоградської – 1; Луганської – 5; Львівської – 1; Одеської – 3; Полтавської – 2; Рівненської – 7; Тернопільської – 1; Харківської – 13; Херсонської – 2; Хмельницької – 2; Черкаської – 1; Чернівецької – 9; Чернігівської – 1 та м. Києва – 11.

Період початку прийому лікарського засобу працівниками та пацієнтами медичних установ – 27 лютого 2020 року (оскільки перша партія гуманітарної допомоги, у вигляді прямого противірусного препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), була передана медичним працівникам в Нові Санжари [Полтавська область, Україна] безпосередньо, після повернення українських громадян та громадян інших країн з китайського міста Ухань для перебування під обсервацією в зв'язку з можливим виникненням захворювання на COVID-19).

Кінцева інформація – 01 жовтня 2020 року.

У переважній більшості листів від медичних установ було вказано, що медперсонал контактує з потенційно хворими на COVID-19. Це означає високий ступінь ризику інфікування на коронавірусну інфекцію.

I. За результати аналізу інформаційної бази щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, можна зазначити наступне.

Загальна кількість осіб, що приймала ПРОТЕФЛАЗІД® з профілактичною метою, склала 8 572 особи, в т. ч. 7 444 медичні працівники та 1 128 пересічних пацієнтів.

Показник «Кількість летальних випадків» по тих медичних закладах, які надали таку інформацію, становить 0.

II. За результати аналізу інформаційної бази щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою лікування, можна зазначити наступне.

Загальна кількість осіб, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з лікувальною метою, склала 433 особи, в т. ч. 23 медичних працівники та 410 пацієнтів.

Показник «Кількість летальних випадків» по тих медичних закладах, які надали таку інформацію, становить 0.

Загальна кількість медичного персоналу та пацієнтів, які використовували препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з метою профілактики та лікування – 9 005 осіб.

Статистичний аналіз результатів використання гуманітарної допомоги у вигляді лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в умовах пандемії COVID-19

Для аналізу використовувалися фактичні дані на 01.10.2020 р., оскільки саме цим періодом закінчується інформація, сформована в інформаційних базах щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики та безпосередньо з метою лікування.

У табл. 1 зведені основні показники захворюваності на COVID-19 у світі станом на 01.10.2020 р., які проранжовано у порядку спадання за таким показником, як кількість хворих.

Таблиця 1. Основні показники захворюваності на COVID-19 у світі станом на 01.10.2020 р.

Країна	Кількість хворих	Кількість одужалих	Кількість померлих	Частка одужалих	Частка померлих
США	7 484 357	4 725 190	212 393	63,1	2,8
Індія	6 391 960	5 348 653	99 804	83,7	1,6
Бразилія	4 820 116	4 180 376	144 103	86,7	3,0
Росія	1 185 231	964 242	20 891	81,4	1,8
Колумбія	829 679	743 653	25 998	89,6	3,1
Перу	814 829	683 815	32 463	83,9	4,0
Іспанія	778 607	–	31 973	–	4,1
Аргентина	751 001	594 645	16 937	79,2	2,3
Мексика	743 216	533 886	77 646	71,8	10,4
ПАР	676 084	609 584	16 866	90,2	2,5
Франція	577 505	96 797	32 019	16,8	5,5
Чилі	464 750	438 148	12 822	94,3	2,8
Іран	461 044	383 368	26 380	83,2	5,7
Велика Британія	460 178	–	42 202	–	9,2
Ірак	367 474	295 882	9 231	80,5	2,5

Бангладеш	364 987	277 078	5 272	75,9	1,4
Саудівська Аравія	335 097	319 746	4 794	95,4	1,4
Туреччина	320 070	281 151	8 262	87,8	2,6
Італія	317 409	228 844	35 918	72,1	11,3
Філіппіни	314 079	254 223	5 562	80,9	1,8
Пакистан	312 806	297 497	6 484	95,1	2,1
Німеччина	295 530	257 900	9 586	87,3	3,2
Індонезія	291 182	218 487	10 856	75,0	3,7
Ізраїль	253 490	179 468	1 622	70,8	0,6
Україна*	217661	96 591	4 261	44,4	2,0
Україна**	213 028	94 443	4 193	44,3	2,0
Світ	34 400 568	25 589 531	1 022 512	74,4	3,0
* ** Джерело [34]					

На 1.10.2020 р. Україна входила у топ-25 за кількістю хворих. Найбільша кількість хворих спостерігалася у США. В Україні занадто мала частка тих, хто одужав – на рівні 44,3% порівнюючи з 74,4% загалом у світі. А у деяких країнах (Саудівська Аравія, Пакистан та Чилі) вона досягає навіть 95%.

Частка летальних випадків в Україні становить 2% (у світі – 3%). Найбільша кількість летальних випадків спостерігалася в Італії (11,3%) та Мексиці (10,4%), а найнижча в Ізраїлі (0,6%).

У табл. 2 згруповано основні показники захворюваності на COVID-19 в Україні станом на 01.10.2020 р.

Таблиця 2. Основні показники захворюваності на COVID-19 в Україні станом на 01.10.2020 р.

Область	Кількість хворих	Кількість одужалих	Кількість померлих	Частка одужалих	Частка померлих
Вінницька	6 308	4041	116	64,1	1,8
Волинська	8 194	5 253	170	64,1	2,1
Дніпропетровська	6 088	3 221	114	52,9	1,9
Донецька	3 557	1 117	56	31,4	1,6
Житомирська	6 088	3 433	111	56,4	1,8
Закарпатська	9 918	4 798	308	48,4	3,1
Запорізька	4 128	1 429	64	34,6	1,6
Івано-Франківська	13 837	6 536	318	47,2	2,3
Київська	9 279	5 639	178	60,8	1,9
Кіровоградська	1 127	877	57	77,8	5,1
Луганська	1 091	576	14	52,8	1,3
Львівська	20 590	7 387	565	35,9	2,7
Миколаївська	3 270	1 086	77	33,2	2,4
Одеська	13 789	2 550	208	18,5	1,5

Полтавська	2 345	1 072	42	45,7	1,8
Рівненська	12 554	10 064	167	80,2	1,3
Сумська	4 435	1 798	75	40,5	1,7
Тернопільська	13 767	8 183	170	59,4	1,2
Харківська	19 128	4 363	354	22,8	1,9
Херсонська	1 168	616	26	52,7	2,2
Хмельницька	6 188	2 645	120	42,7	1,9
Черкаська	4 165	1 740	57	41,8	1,4
Чернівецька	14 605	8 115	364	55,6	2,5
Чернігівська	4 254	963	71	22,6	1,7
Київ	23 155	6 941	391	30,0	1,7
Україна*	217 661	96 591	4 261	44,4	2,0
Україна**	213 028	94 443	4 193	44,3	2,0
* ** Джерело [34]					

Станом на 1.10.2020 р. найбільша кількість хворих припадає на м. Київ, Львівську та Харківську області. Найбільша частка одужалих у Рівненській області (80,2%), а найменша – у Одеській області (18,5%). Найбільша частка летальних випадків спостерігається у Кіровоградській області (5,1%), а найменша – у Тернопільській області (1,2%).

У табл. 3 представлено порівняння часток одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики, та часток одужалих за країнами світу.

Таблиця 3. Порівняння частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики COVID-19, та часток одужалих за країнами світу станом на 01.10.2020 р.

Країна	Середня частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики (Україна),%	Частка одужалих за країнами, %	Різниця (Україна/країна за списком), разів
США	86,1	63,1	1,36
Індія	86,1	83,7	1,03
Бразилія	86,1	86,7	0,99
Росія	86,1	81,4	1,06
Колумбія	86,1	89,6	0,96
Перу	86,1	83,9	1,03
Іспанія	86,1	–	–
Аргентина	86,1	79,2	1,09
Мексика	86,1	71,8	1,20
ПАР	86,1	90,2	0,95
Франція	86,1	16,8	5,13
Чилі	86,1	94,3	0,91

Іран	86,1	83,2	1,03
Велика Британія	86,1	–	–
Ірак	86,1	80,5	1,07
Бангладеш	86,1	75,9	1,13
Саудівська Аравія	86,1	95,4	0,90
Туреччина	86,1	87,8	0,98
Італія	86,1	72,1	1,19
Філіппіни	86,1	80,9	1,06
Пакистан	86,1	95,1	0,91
Німеччина	86,1	87,3	0,99
Індонезія	86,1	75,0	1,15
Ізраїль	86,1	70,8	1,22
Україна	86,1	44,4	1,94
Світ	86,1	74,4	1,16

Джерело:
Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики [6, 26, 34].

Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики COVID-19, становить 86,1%. Вона є трохи заниженою, оскільки не всі медичні заклади надали інформацію про кількість одужалих. Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики COVID-19, в 1,94 раза вища за частку одужалих в цілому по Україні та в 1,16 раза вища за в цілому по світу. Водночас вона майже досягає значення найбільш ефективних з цього показника країн.

У табл. 4 здійснено порівняння часток одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою безпосередньо лікування, та часток одужалих за країнами світу.

Таблиця 4. Порівняння частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® безпосередньо з метою лікування COVID-19, та часток одужалих за країнами світу станом на 01.10.2020 р.

Країна	Середня частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® безпосередньо з метою лікування (Україна),%	Частка одужалих за країнами, %	Різниця (Україна/країна за списком), разів
США	90,8	63,1	1,44
Індія	90,8	83,7	1,08
Бразилія	90,8	86,7	1,05
Росія	90,8	81,4	1,12
Колумбія	90,8	89,6	1,01
Перу	90,8	83,9	1,08
Іспанія	90,8	–	–

Аргентина	90,8	79,2	1,15
Мексика	90,8	71,8	1,26
ПАР	90,8	90,2	1,01
Франція	90,8	16,8	5,40
Чилі	90,8	94,3	0,96
Іран	90,8	83,2	1,09
Велика Британія	90,8	–	–
Ірак	90,8	80,5	1,13
Бангладеш	90,8	75,9	1,20
Саудівська Аравія	90,8	95,4	0,95
Туреччина	90,8	87,8	1,03
Італія	90,8	72,1	1,26
Філіппіни	90,8	80,9	1,12
Пакистан	90,8	95,1	0,95
Німеччина	90,8	87,3	1,04
Індонезія	90,8	75,0	1,21
Ізраїль	90,8	70,8	1,28
Україна	90,8	44,4	2,05
Світ	90,8	74,4	1,22

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування лікування [6, 26, 34].

Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування COVID-19, становить 90,8%. Вона є трохи заниженою, оскільки не всі медичні заклади надали інформацію про кількість одужалих. Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування COVID-19, в 2,05 раза вища за частку одужалих в цілому по Україні та в 1,22 раза вища за в цілому по світу.

У табл. 5 наведено порівняння частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, та часток одужалих за областями України.

Таблиця 5. Порівняння частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики COVID-19, та часток одужалих за областями України станом на 01.10.2020 р.

Область	Середня частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, %	Частка одужалих за областями, %	Різниця, разів
Вінницька	86,1	64,1	1,34
Волинська	86,1	64,1	1,34
Дніпропетровська	86,1	52,9	1,63
Донецька	86,1	31,4	2,74
Житомирська	86,1	56,4	1,53

Закарпатська	86,1	48,4	1,78
Запорізька	86,1	34,6	2,49
Івано-Франківська	86,1	47,2	1,82
Київська	86,1	60,8	1,42
Кіровоградська	86,1	77,8	1,11
Луганська	86,1	52,8	1,63
Львівська	86,1	35,9	2,40
Миколаївська	86,1	33,2	2,59
Одеська	86,1	18,5	4,65
Полтавська	86,1	45,7	1,88
Рівненська	86,1	80,2	1,07
Сумська	86,1	40,5	2,13
Тернопільська	86,1	59,4	1,45
Харківська	86,1	22,8	3,78
Херсонська	86,1	52,7	1,63
Хмельницька	86,1	42,7	2,02
Черкаська	86,1	41,8	2,06
Чернівецька	86,1	55,6	1,55
Чернігівська	86,1	22,6	3,81
Київ	86,1	30,0	2,87
Україна	86,1	44,4	1,94

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики [6, 26, 34].

Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики COVID-19, в 1,07 раза вища за найвищу частку одужалих по Україні (Рівненська область) та в 4,65 раза вища за найнижчу частку одужалих по Україні (Одеська область).

У табл. 6 проведено порівняння частки одужавши серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою безпосередньо лікування, та часток одужалих за областями України.

Таблиця 6. Порівняння частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® безпосередньо з метою лікування COVID-19, та часток одужалих за областями України станом на 01.10.2020 р.

Область	Середня частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® безпосередньо з метою лікування, %	Частка одужалих за областями, %	Різниця, разів
Вінницька	90,8	64,1	1,42
Волинська	90,8	64,1	1,42
Дніпропетровська	90,8	52,9	1,72

Донецька	90,8	31,4	2,89
Житомирська	90,8	56,4	1,61
Закарпатська	90,8	48,4	1,88
Запорізька	90,8	34,6	2,62
Івано-Франківська	90,8	47,2	1,92
Київська	90,8	60,8	1,49
Кіровоградська	90,8	77,8	1,17
Луганська	90,8	52,8	1,72
Львівська	90,8	35,9	2,53
Миколаївська	90,8	33,2	2,73
Одеська	90,8	18,5	4,91
Полтавська	90,8	45,7	1,99
Рівненська	90,8	80,2	1,13
Сумська	90,8	40,5	2,24
Тернопільська	90,8	59,4	1,53
Харківська	90,8	22,8	3,98
Херсонська	90,8	52,7	1,72
Хмельницька	90,8	42,7	2,13
Черкаська	90,8	41,8	2,17
Чернівецька	90,8	55,6	1,63
Чернігівська	90,8	22,6	4,02
Київ	90,8	30,0	3,03
Україна	90,8	44,4	2,05

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування [6, 26, 34].

Частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування COVID-19, в 1,13 раза вища за найвищу частку одужалих по Україні (Рівненська область) та в 4,91 раза вища за найнижчу частку одужалих по Україні (Одеська область).

Всі ці результати підтверджують ефективність використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики та лікування COVID-19.

Про ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для лікування COVID-19 свідчить відсутність летальних випадків (інформаційні бази щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики та безпосередньо з метою лікування) порівнюючи з 2% по Україні та 3% по світу в цілому (табл. 2.1).

Для оцінювання ефективності використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в умовах пандемії COVID-19 застосовано метааналіз, що в сучасних дослідженнях використовують для узагальнення ефективності результатів діяльності різних груп об'єктів. В нашому випадку цей метод використано для узагальненої оцінки ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® за областями України.

Як основний показник оцінки ефективності використання препарату ПРОТЕФЛАЗИД® обрано RR (Risk Ratio) – відношення ризиків, що демонструє у скільки разів відрізняється частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Цей показник розраховують окремо для кожної області за формулою:

$$RR = \frac{a \times N}{b \times M} = \frac{a \times 100}{b \times 100} = \frac{a}{b}$$

де:

a – частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування у відповідній області, %;

b – частка тих, хто одужав, із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні у відповідній області, %;

N – максимальна частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування у відповідній області ($N=100$), %;

M – максимальна частка тих, хто одужав, із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні у відповідній області ($M=100$), %.

Загальне значення RR за областями розраховується з врахуванням вагових коефіцієнтів за кожною областю (Weight).

Якщо показник відношення ризиків (RR) дорівнює 1, то відмінності відсутні. Чим ближче до нуля та чим далі від одиниці, тим сильніші відмінності.

Якщо RR більше 1, то спостерігається переважання частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Значення різниці у цьому випадку будуть дорівнювати значенню RR .

Якщо RR знаходиться в межах від 0 до 1, то спостерігається зменшення частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Значення різниці за таких умов буде дорівнювати відношенню 1 до RR .

Розрахунки здійснювалися у програмному забезпеченні RevMan.

Основні результати метааналізу, в тому числі значення відношення ризиків (RR) та узагальнене значення ризику («великий ромб») зображено на графіках Forest plot (рис. 1 та 2).

Вертикальна лінія посередині графіку ($RR=1$) відповідає ситуації, коли частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, не відрізняються від часток із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Відмітка кожної конкретної області має тим більший розмір, чим більше статистична вага за цією областю в загальному пулі. Горизонтальні лінії («вуса») біля позначки кожної області відображають 95% довірчий інтервал. Відмітка «великий ромб» – це узагальнений підсумок, причому довжина ромба відображає об'єднану оцінку 95% довірчого інтервалу. Нижня горизонтальна шкала оцінює відмінності між двома сукупностями. Область ліворуч від вертикалі «1» відповідає зменшенню частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Область праворуч від вертикалі «1» відповідає збільшенню частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики або безпосередньо з

метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями.

У нижньому лівому куті рис. 1 та 2 наведені узагальнені значення статистичних критеріїв перевірки однорідності часток одужалих за областями України за двома сукупностями (критерій Chi^2 та F -тест) та статистичної значущості відмінностей сукупностей (Z -критерій). Основними індикаторами цих критеріїв є значення P та F . Якщо значення P у критерії Chi^2 та Z -критерію менше за 0,05, то це вказує на статистично значущу неоднорідність даних та значні відмінності між частками одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики або безпосередньо з метою лікування, порівнюючи із загальною сукупністю захворілих на COVID-19 в Україні за областями. Якщо результат F^2 -тесту більше, ніж 50%, то це вказує на існування неоднорідності серед даних. При цьому, обирається модель з випадковим ефектом. У іншому випадку обирається модель з фіксованим ефектом.

Для оцінювання ефективності лікування за допомогою лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® захворілих на COVID-19 серед тих, хто приймав препарат з метою профілактики оцінено інформацію з 7 областей України (Вінницької, Дніпропетровської, Рівненської, Тернопільської, Хмельницької, Черкаської, Чернівецької) та м. Київ (рис. 1). У 13 областях України (Волинській, Донецькій, Закарпатській, Запорізькій, Івано-Франківській, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Одеській, Полтавській, Харківській, Херсонській та Чернігівській) у результаті прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики не захворіла жодна особа.

Для оцінювання ефективності лікування за допомогою лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® захворілих на COVID-19 серед тих, хто приймав препарат безпосередньо з метою лікування оцінено інформацію з 6 областей України (Вінницької, Запорізької, Одеської, Полтавської, Чернівецької, Чернігівської) та м. Київ (рис. 2).

Частки одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики та безпосередньо з метою лікування COVID-19, за деякими областями є заниженими, оскільки не всі медичні заклади надали інформацію про кількість одужалих.

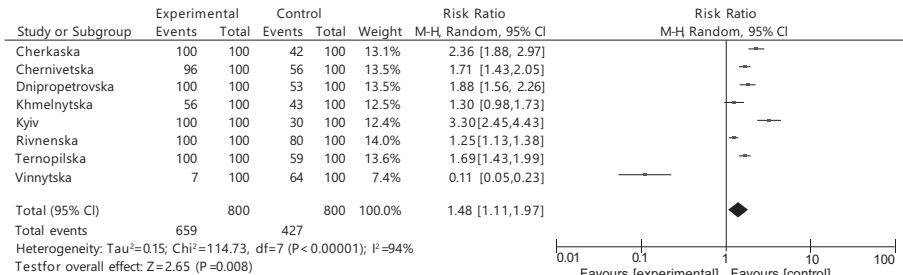


Рис. 1. Результати метааналізу порівняння часток одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, та із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні за областями

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики [6, 34].

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,000$) та F^2 -тесту ($I^2=94\%$) свідчать про неоднорідність даних дослідження, тому обрано модель з випадковим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P=0,008$) демонструє значущість обраного ефекту.

Значення відношення ризиків ($RR=1,48$) свідчить про те, що частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, у 1,48 раза вища за частку із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні.

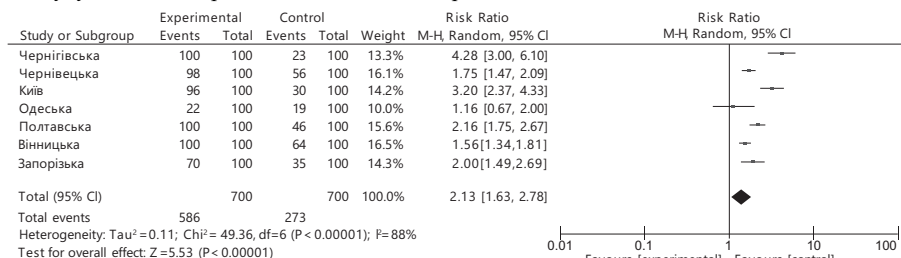


Рис. 2. Результати метааналізу порівняння часток одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування, та із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні за областями

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування [6, 34].

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,000$) та I^2 -тесту ($I^2=88\%$) свідчать про неоднорідність даних дослідження, тому обрано модель з випадковим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P=0,000$) демонструє значущість обраного ефекту.

Значення відношення ризиків ($RR=2,13$) свідчить про те, що частка одужалих серед тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД® безпосередньо з метою лікування, у 2,13 раза вища за частку із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні.

Отже, статистичний аналіз свідчить на користь використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), оскільки зростає частка тих, хто одужав, в результаті його використання порівнюючи з часткою тих, хто одужав, із загальної сукупності захворілих на COVID-19 в Україні.

На рис. 3 представлено порівняння частки захворілих медичних працівників, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, із часткою захворілих на COVID-19 медичних працівників із загальної сукупності медичних працівників України.



Рис. 3. Порівняння частки захворілих медичних працівників, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, із часткою захворілих на COVID-19 медичних працівників із загальної сукупності медичних працівників України

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики [30, 43].

Частка захворілих медичних працівників, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, у 2,2 раза нижча від частки захворілих на COVID-19 медичних працівників із загальної сукупності медичних працівників України. Оскільки об'єктами порівняння обрано рівномірні події, то здійснена оцінка підтверджує ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики.

На рис. 4 наведено порівняння частки захворілих з важким перебігом медичних працівників та пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, із часткою захворілих з важким перебігом із загальної сукупності захворілих на COVID-19.

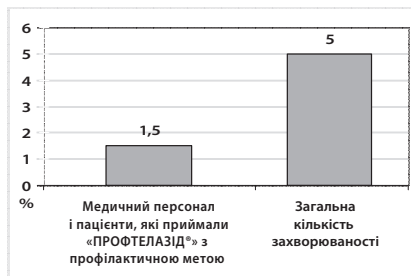


Рис. 4. Порівняння частки захворілих з важким перебігом медичних працівників та пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, із часткою захворілих з важким перебігом із загальної сукупності захворілих на COVID-19

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики [30].

Частка захворілих з важким перебігом медичних працівників та пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики, у 3,3 раза нижча від частки захворілих на COVID-19 з важким перебігом із загальної сукупності захворілих. Зроблені розрахунки також підтверджують ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики.

На рис. 5 здійснено порівняння середньої тривалості лікування медичних працівників та пацієнтів, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, із середньою тривалістю лікування із загальної сукупності захворілих на COVID-19. Середня тривалість захворілих на COVID-19 із загальної сукупності захворілих розраховувалася за формулою середньої зваженої.

Середня тривалість лікування медичних працівників та пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, у 1,8 раза нижча за середню тривалість лікування захворілих на COVID-19 із загальної сукупності захворілих. Зроблені розрахунки підтверджують ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® з метою профілактики та лікування COVID-19.

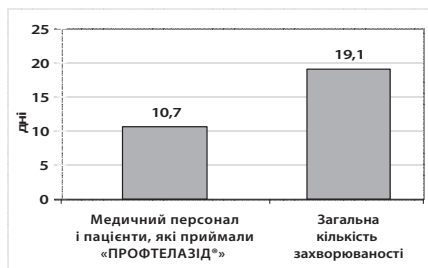


Рис. 5. Порівняння середньої тривалості лікування медичних працівників та пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, із середньою тривалістю лікування із загальної сукупності захворілих на COVID-19

Джерело:

Інформаційна база щодо медичних працівників та пацієнтів, що приймали ПРОТЕФЛАЗИД® з метою профілактики [6, 34]

Висновки

З'ясовано, що на 01.10.2020 р. Україна входила у топ-25 за кількістю хворих. При цьому, спостерігалася занадто мала частка тих, хто одужав на рівні 44,3%, порівнюючи з 74,4% у цілому по світу. А у деяких країнах вона досягала навіть 95%. На цей період частка летальних випадків становила 2%. Все це вимагає негайних заходів з підвищення ефективності лікування хворих на COVID-19 в Україні.

Компанія ТОВ «НБК «Екофарм» в період, оголошений ВООЗ пандемією, у зв'язку з поширенням у світі коронавірусу SARS-CoV-2, що викликає захворювання COVID-19, передала на запити медичних установ благодійну допомогу у вигляді 32 995 упаковок лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі; №UA/4220/01/01 від 21.09.2020), з метою профілактики та лікування захворювань, обумовлених гострими респіраторними вірусними інфекціями, зокрема COVID-19.

Від медичних закладів надійшло 90 листів-відгуків. Проаналізовано 79 відгуків з інформацією про ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) під час профілактики та лікування ГРВІ, зокрема і захворювань на COVID-19. Відгуки свідчать про ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) для профілактики серед медичного персоналу у кількості 7 444 осіб, та пацієнтів у кількості 1 128 осіб; лікування захворювання COVID-19 у 137 осіб, які захворіли на фоні профілактичного використання препарату; та, безпосереднього лікування пацієнтів з легким, середнім та важким перебігом у загальній кількості 433 пацієнти; при відсутності смертності серед пацієнтів в умовах профілактичного та лікувального використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі).

Зроблений статистичний аналіз підтверджує ефективність профілактики та лікування COVID-19 за допомогою лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, оскільки, якщо порівнювати з офіційними фактичними даними щодо основних показників захворюваності на COVID-19: відсутні летальні випадки; знижується середній період лікування (у 1,8 раза); підвищується частка тих, хто одужав (не менше ніж у 1,5 раза); знижується частка захворілих медичних працівників у загальній сукупності захворілих медичних працівників (у 2,2 раза); знижується частка захворілих з важким перебігом (у 3,3 раза).

Вищенаведені статистичні дані стверджують, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) виявив високу ефективність при профілактиці та лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій, зокрема і захворювання COVID-19, серед медичного персоналу та пацієнтів в період дії пандемії.

З вищезазначеної інформації витікає *головний висновок*: з 9 005 осіб, що використовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних захворювань (зокрема COVID-19), не зареєстровано жодного летального випадку.

З урахуванням зазначеного можна *надати рекомендації* стосовно «off-label» застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з метою профілактики та лікування захворювання COVID-19:

профілактичний прийом – по 15 крапель 2 рази на добу (протягом місяця з наступною тижневою перервою у призначенні);

превентивне лікування – безпосередньо після контакту з хворим на COVID-19, коли ще не появились будь-які симптоми захворювання, по 30 крапель 2 рази на добу протягом 15 діб;

лікування – з перших годин появи симптомів захворювання по 30 крапель 2 рази на добу протягом 15 діб.

В окремих випадках використання препарату може бути продовжено для запобігання ускладнень в зв'язку з можливим інфікуванням пацієнта іншими вірусними збудниками.

Автори цієї статті підтримують «Глобальну спільну ініціативу щодо прискорення розробки, виробництва та справедливого розподілу нових засобів діагностики та лікування, а також вакцин для боротьби з COVID-19», прийняту Всесвітньою організацією охорони здоров'я [5].

Перелік використаних літературних джерел:

1. Abian O., Ortega-Alarcon D., Jimenez-Alesanco A. et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Vol. 164. – P. 1693–1703.
2. Beketova G., Grynevych O., Solomakha L., Golovnia N. Proteflazid®: Clinical experience in children of young and preschool age – systematic review of postmarketing surveillance // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2018. – Tom XLIV. – №260. – P. 75–81.
3. Chen S., Short J. A., Young D. F., Killip M. J., Schneider M., Goodbourn S., Randall R. E. Heterocellular induction of interferon by negative-sense RNA viruses. // Virology. – 2010. – 407, 247–255. [CrossRef]
4. Chien-Te Kent Tseng, Dr. Aleksandra K. Drelich. Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models (PROJECT #74908)» // Galveston National Laboratory, Galveston, USA. – 2021. – P. 1–4.
5. Commitment and Call to Action: Global Collaboration to Accelerate New COVID-19 Health Technologies; <https://www.who.int/news-room/detail/24-04-2020-commitment-and-call-to-action-global-collaboration-to-accelerate-new-covid-19-health-technologies> (accessed 16 June 2020).
6. COVID-19 coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
7. Grynevych O., Kramarev S., Matyash V. [et al.] PROTEFLAZID®: Specific activity in Epstein-Barr virus infection in a preclinical study; efficacy and safety in the clinic (systematic review) // Japanese Educational and Scientific Review. – 2015. – V. No. 1 (9). – P. 113–126.

8. Jia D., Rahbar R., Chan R. W., Lee S. M., Chan M. C., Wang B. X., Baker D. P., Sun B., Peiris J. M., Nicholls J. M. Influenza virus non-structural protein 1 (NS1) disrupts interferon signaling. // *PLoS ONE*. – 2010. – 5, e13927. [CrossRef]
9. Kaminsky V. V., Litus O. I., Grynevych O. Y. [et al.] PROTEFLAZID®: efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review) // *Science and Education Studies*. – 2015. – V3, № 2. (16). – P. 705–727.
10. Karamuska T. Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro in Vero E6 cells» // *IRTA-CreSA Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*. – 2020. – P. 8.
11. Kramarev S., Mikhailov V., Grynevych O. [et al.] Meta-Analysis of clinical trials results of efficacy and safety of the drug Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in children // *Asian Journal of Scientific and Educational Research*. – 2016. – №1(19), January-June. – P.766–783.
12. Lee C. Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2 – Dependent Antioxidative Pathway. // *Oxidative Med. Cell. Longev*. – 2018, 2018, 6208067.
13. Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits. // *J. Virol*. – 2012. – 86. – 2856–2858. [CrossRef]
14. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., Somasundaran M., Sullivan J. L., Luzuriaga K., Greenough T. C. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. // *Nature*. – 2003. – 426. – 450–454. [CrossRef]
15. Matyash V., Grynevych O., Broun T. Proteflazid®: treatment of herpesvirus and mixed infections. Meta-analysis of clinical trials results // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2018. – Tom X88LIV. – №263. – P. 236–247.
16. Matyash V., Grynevych O., Panasyuk O. [et al.]. Proteflazid®: specific activity against Herpes virus in preclinical investigations and its efficacy/safety in clinical practice (systematic review) // *Yale Review of Education and Science*. – 2015. – V.VI, №.1(16). – P. 422–462.
17. McCord J. M., Hybertson B. M., Cota-Gomez A., Gao B. Nrf2 Activator PB125® as a Potential Therapeutic Agent Against COVID-19. // *bioRxiv*. – 2020. [CrossRef]
18. Nguyen T. T., Woo H. J., Kang H. K., Nguyen V. D., Kim Y. M., Kim D. W., Ahn S. A., Xia Y., Kim D. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. // *Biotechnol. Lett*. – 2012. – 34, 831–838. [CrossRef] [PubMed]
19. Patricia Mendonca and Karam F. A. Soliman. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity // *Antioxidants*. – 2020. – 9, 659; doi:10.3390/antiox9080659.
20. Ryu Y. B., Jeong H. J., Kim J. H., Kim Y. M., Park J. Y., Kim D., Nguyen T. T., Park S. J., Chang J. S., Park K. H. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition. // *Bioorg. Med. Chem*.
21. Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. // *Ageing Res. Rev*. – 2018. – 47. – P. 31–40.
22. Ventskovsky B., Grynevych O., Mikhailov V. [et al.] Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results // *American Journal of Science and Technologies*. – 2016. – №1 (21), January-June. – C. 983–1002.
23. Wang M. M., Lu M., Zhang C. L., Wu X., Chen J. X., Lv W. W., Sun T., Qiu H., Huang S. H. Oxidative stress modulates the expression of toll-like receptor 3 during respiratory syncytial virus infection in human lung epithelial A549 cells. // *Mol. Med. Rep*. – 2018. – 18. – 1867–1877. [CrossRef] [PubMed]

24. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C.-L., Abiona O., Graham B. S., McLellan J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. // *Science*. – 2020. – 367. – 1260–1263. [CrossRef] [PubMed]
25. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: Promising natural compounds against viral infections. // *Arch. Virol.* – 2017. – 162, 2539–2551. [CrossRef]
26. Аналітичні панелі та відкриті дані. URL: <https://www.covid19.gov.ua/analitichni-paneli-dashbordoy>.
27. Бекетова Г. В., Хайтович М. В., Гриневич О. Й. Імунофлазід в педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування. // *Східна Європа*. – 2014. – № 3 (07). – С. 141–152.
28. Бенюк В. О., Кувіта Ю. В., Гриневич О. Й. [та ін.] Протефлазід®: метааналіз результатів клінічних досліджень для оцінки ефективності та безпеки застосування у вагітних жінок. – 2014. – No7 (93). – С. 166–174.
29. Дерябін О. М., Завелевич М. П., Старосила Д. Б. та ін. Природні поліфеноли як інгібітори взаємодії коронавірусів з клітинами: огляд літератури та експериментальні дані. // *Укр.мед. часопис*. – 2020. – No3 (137), Т.1. – С. 1–5.
30. Здоров'я. URL: https://healts.24tv.ru/v_ukraine_788_medikov_zaboleli_koronavirusom_n1327331
31. Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І. [та ін.] ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд) // *Здоров'я жінки*. – 2015. – №3 (99). – С. 122–132.
32. Камінський В. В., Шалько М. М., Михайлов В. С. Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2015. – №6 (92). – С. 5–14.
33. Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й. ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування // *Здоров'я жінки*. – 2014. – №6 (92). – С. 160–164.
34. Коронавірус COVID-19: загальна статистика. URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus>
35. Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б. [та ін.] Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей. – 2014. – No5(61). – С. 1–7.
36. McCord J. M., Hupertson B. M., Cota-Gomez A., Gao B. Nrf2 Activator PB125® as a Potential Therapeutic Agent Against COVID-19. // *bioRxiv*. – 2020. [CrossRef]
37. Момотюк Л. Є. Метааналіз результатів клінічних досліджень впливу флавоноїдів на показники клітинної ланки імунітету у дорослих, вагітних жінок та дітей при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях // *Звіт. Національна академія статистики, обліку та аудиту*. – Київ. – 2017. – С. 71.
38. Михайлов В. С. Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності та безпеки застосування лікарського препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів // *Звіт. ДП «НДІ статистичних досліджень»*. – Київ. – 2015. – С. 104.
39. Момотюк Л. Є., Яценко Л. О., Мотузка О. М. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, краплі в умовах COVID-19». // *Національна академія статистики, обліку та аудиту*. Київ. – 2020. – С. 38.
40. Пальчиковська Л. Г., Васильченко О. В., Платонов М. О. та ін. Антивірусні властивості рослинних флавоноїдів – інгібіторів синтезу ДНК та РНК // *Biopolymers and Cell*. – 2013. – V.29, (2). – P. 150–156.

41. Печінка А. М., Гриневич О. Й., Крючко Т. А. [та ін] ПРОТЕФЛАЗИД®: специфічна активність щодо вірусу гепатиту С у доклінічних дослідженнях; ефективність та безпека при лікуванні гепатитів В та С у клінічній практиці (систематичний огляд) // Клінічна інфектологія та паразитологія. – 2015. – № 2 (13). – С. 80–99.
42. Рибалко С. Л. «Звіт про вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції Протефлазиду // Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України. – м. Київ. – 2010. – С. 83.
43. Статистичні дані системи МОЗ. URL: <https://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
44. Юліш О. І., Гриневич О. Й., Абатуров О. Є., Матяш В. І., Панасюк О. Л., Соломаха Л. М. ФЛАВОЗИД®: специфічна антивірусна активність, клінічна ефективність та безпека застосування при герпесвірусній інфекції у дітей (систематичний огляд) // London Review of Education and Science. – 2015. – №2(18). – Р. 66–89.

Автори висловлюють подяку колективам Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» та Національній академії статистики, бухгалтерського обліку та аудиту за допомогу у здійсненні цього дослідження.

Посилання: Grynevych O., Borshov S., Matyash V., Mamotiuk L., Motuzka O., Yashenko L. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 // Pol. Med. J. – 2021. – XLIX (292). – P. 255–265.



Розділ 2

2.1. ПРОТЕФЛАЗИД®: СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ В УМОВАХ ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ/ БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД)

В. І. Матяш¹, О. Й. Гриневич², О. Л. Панасюк¹, Л. М. Соломаха²

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: SPECIFIC ACTIVITY AGAINST HERPES VIRUS IN PRECLINICAL INVESTIGATIONS AND ITS EFFICACY/SAFETY IN CLINICAL PRACTICE (SYSTEMATIC REVIEW)

V. I. Matyash¹, O. Y. Grynevych², O. L. Panasyuk¹, L. M. Solomakha²

¹L. V. Hromashevskiy Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

It was shown specific antiherpes activity of medicine PROTEFLAZID® in preclinical stage of investigations. It was proved that PROTEFLAZID® has polyphar-macologic 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 ethiopathogenetic 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 monodirection of therapeutic efficacy of medication was observed in 65 investigations during period since 2000 till 2015.

Key words: PROTEFLAZID®, antiviral efficacy, Herpes virus infection, prophylaxis, treatment.

Вступ

Актуальність. Герпесвірусна інфекція (ГВІ) – загальна назва інфекційних захворювань, що викликаються структурно однорідною групою вірусів, належать до сімейства Herpesviridae [1]. Сімейство включає понад 100 представників, з яких для людини найбільшу патогенність представляють віруси простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типів, вірус варицела-зостер (ВВЗ), цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЛІ-6), вірус герпесу людини 7-го типу (ВГЛІ-7), вірус герпесу людини 8-го типу (ВГЛІ-8) [1, 2]. Загальними патогенетичними та біологічними властивостями герпесвірусів (ГВ) є: внутрішньоклітинне паразитування, здатність до довгочасної персистенції в організмі людини, залежність характеру інфекційного процесу від стану імунітету вірусноносія, схильність до рецидивування. Саме здатність ГВ до тривалої персистенції зумовлює можливість розвитку в організмі людини кількох форм інфекції – гострої, латентної та хронічної рецидивуючої, водночас можливий перехід однієї форми інфекції в іншу [2].

За даними численних досліджень встановлено, що від 65 до 90% населення земної кулі інфіковано одним або декількома типами ГВ [1, 2, 3]. Інфікування людини ГВ

супроводжується клінічними симптомами відповідного гострого інфекційного захворювання в середньому не більше ніж у 50% людей. В інших пацієнтів інфекція перебігає безсимптомно, що особливо характерно для підлітків і дорослих людей. Але, незважаючи на первинну безсимптомність клінічних проявів латентної ГВІ, віруси навіть в неактивному, в інтегрованому з клітиною стані, можуть викликати хромосомні порушення в генетичному матеріалі людини і, тим самим, сприяти розвитку канцерогенезу, аутоімунних порушень, дистрофічних змін у тканинах та органах. ГВ політропні та в період реактивації здатні вражати практично всі органи та системи людського організму. Системний характер ураження зумовлюють різноманітні клінічні форми ГВІ, особливості яких залежать не тільки від перерахованих вище факторів (вірулентність вірусу, стан імунної системи), але й від типу ГВ [2].

Проблема ГВІ має міждисциплінарний характер. Залежно від переважної зони або органу ураження, клінічної форми, віку, статі пацієнти з ГВІ можуть проходити обстеження та лікування у педіатрів, гінекологів, інфекціоністів, дерматологів, неврологів, урологів, онкологів та інших спеціалістів. Терапія ГВІ складна та часто багатокомпонентна. Це пов'язано з тим, що в даний час немає єдиного препарату і схеми терапії, достатньо ефективних проти всіх ГВ та патологічних станів, які вони викликають.

За даними сучасних досліджень, як етіотропна терапія для пригнічення розмноження ГВ можуть застосовуватися флавоноїди, що володіють противірусною та імунокорегуючою діями.

Із 2000 року арсенал противірусних засобів поповнив оригінальний лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, Україна), який має противірусну, імуномодулюючу та апоптоз модулюючу дії [4, 5], що мало важливе практичне значення, і супроводжувалося низкою наукових досліджень з оцінки його ефективності та безпеки при герпесвірусній патології.

ПРОТЕФЛАЗІД® – рідкий спиртовий екстракт з диких злакових рослин *Deshampsia caespitosa* L. і *Calamagrotis epigeios* L., основною біологічно активною речовиною якого є флавоноїди, подібні до кверцетину, основу молекули утворює флавоновий кисневмісний гетероцикл.

Як виявилось, разом із безпекою, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) терапевтично ефективний при будь-якій стадії інфекції (а не тільки в момент реплікації), на відміну від ациклических нуклеозидів. Крім того, повторні та тривалі курси прийому препарату не призводили до імуносупресії та не викликали рефрактерності імунної системи. Препарат підтвердив свою ефективність, вплив на різні типи ГВ і продемонстрував здатність чинити протирецидивну дію [4, 6].

Складність та недостатня ефективність існуючої терапії ГВ інфекції стала передумовою для аналізу матеріалів, що підтверджують специфічну антигерпетичну активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, а також патогенетичну обґрунтованість вибору, ефективність та безпеку препарату в терапії різних клінічних форм ГВІ як у дітей, так і у дорослих у гострий період та в період реконвалесценції.

Мета роботи

Провести аналіз науково-практичних даних доказової бази, що підтверджує ефективність та безпеку лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на етапі доклінічного вивчення та в клінічній практиці терапії герпесвірусних інфекцій.

Матеріали та методи

Наукові публікації, звіти з доклінічних та клінічних досліджень; систематичний аналіз.

Результати та обговорення

У систематичному огляді проведено аналіз результатів досліджень доклінічного та клінічного етапів вивчення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у наукових та медичних закладах України та інших країн.

Оцінка специфічної антигерпетичної активності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на доклінічному етапі досліджень.

Рибалко С. Л. (2002), використовуючи культуру клітин Vero, показала виражену протигерпетичну активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД®. *In vitro*, при профілактичному та лікувальному впливі різних концентрацій препарату (від 6,8 до 0,212 мкг/мл), відмічено інгібування репродукції вірусу герпесу на 3,0–6,0 lg ТЦД50 [7]. Дерябін П. Г. (2013) на аналогічній клітинній моделі (ВПГ-1 у культурі клітин Vero) підтвердив, що ПРОТЕФЛАЗІД® статистично значуще інгібував цитопатичну дію ВПГ-1 у профілактичній та лікувальних схемах впливу у вивчених концентраціях, отримано значення індексу селективності (SI – selective index) >100 [8].

In vivo продемонстровано антигерпетичну активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на моделях герпетичного менінгоенцефаліту мишей, статевого герпесу морських свинок та герпетичного кератиту кроликів. Індекс ефективності (ІЕ) профілактичного впливу препарату становив 50,0; лікувального – 33,3. ПРОТЕФЛАЗІД® в концентрації 1,36 мкг/мл, на моделі статевого герпесу у морських свинок, знижував симптоматику, тривалість захворювання до 9 днів, зумовлював 60% терапевтичний ефект. Підвищення концентрації до 6,8 мкг/мл збільшило терапевтичну ефективність препарату до 95%. На моделі герпетичного кератиту, обробка препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у дозі 0,68 мкг/мл повністю запобігає розвитку герпетичного кератиту у кроликів [7, 9].

У дослідженні механізмів противірусної дії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® Рибалко С. Л. (2002, 2010) доведено, що діюча речовина препарату здатна пригнічувати в інфікованих клітинах вірусоспецифічні ферменти – тимідинкіназу (ТК) та ДНК-полімерази, що призводить до зниження здатності або повного блокування реплікації вірусів. У системі «мозкові клітини – вірус герпесу 1 типу» при дії різних концентрацій препарату ПРОТЕФЛАЗІД® показано, що засіб у дозі 10 мкг/мл інгібує ТК-активність на 30%, у дозі 25–50 мкг/мл – на 50%, у дозі 75–100 мкг/мл – на 70%. ДНК-полімеразна активність, у тій же системі, при концентрації препарату ПРОТЕФЛАЗІД® від 10 до 75–100 мкг/мл, знижувалася від 20 до 28% [7, 11].

Оскільки препарат ПРОТЕФЛАЗІД® є багатокомпонентною сумішшю природних сполук, з метою визначення специфічної активності окремих сполук, було виділено біологічно активну речовину препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (БАРП). БАРП представлено у вигляді стійких молекулярних комплексних сполук агіконів флавоноїдів: трицину, апігеніну, лютеоліну, кверцитину та рамнозину у вигляді О- та С-глікозидів (що знаходяться в матриці допоміжних природних речовин). Хімічна чистота БАРП дорівнює 93,8%. Рибалко С. Л. та співавт. (2010) провели вивчення антивірусної активності БАРП на культурі клітин ВНК, що перещеплюються. Авторами зазначено, що БАРП інгібує репродукцію вірусу герпесу в діапазоні розведення від 1:40 до 1:1 280 (концентрації від 12 мкг/мл до 0,37 мкг/мл). Показано інгібування інфекційного титру вірусу герпесу більш ніж 4,5 lg ID50. Значення максимально переносимої концентрації БАРП для клітин ВНК, що дорівнює 825 мкг/мл, а мінімально активної концентрації БАРП стосовно ВПГ-2, що дорівнює 0,37 мкг/мл, дозволили встановити значення SI, що дорівнює 2 230, що свідчить про високоселективну дію БАРП на ВПГ-2 [11].

Вивчення антигерпетичної активності БАРП у дослідах *in vivo* проводили на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту у білих мишей, викликаного ВПГ-1. Показано, що захисна дія БАРП у дозі 0,48 мг/кг, при профілактичному введенні та при введенні за лікувальною схемою по ІЕ та інгібіції інфекційного титру в тканині мозку мишей, рівні ефективності дії ацикловіру в дозі 10 мг/кг. Антигерпетичну активність (ВПГ-2) вивчали також на моделі генітальної герпетичної інфекції морських свинок. Досліджувані препарати (БАРП та ацикловір у формі мазі) наносили на скарифіковану заражену шкіру морської свинки 1 раз на добу протягом 5 днів. Досліди показали, що БАРП виявляє антивірусну дію з більш вираженим терапевтичним ефектом (Індекс лікувальної дії 93,5%), ніж мазь ацикловіру (Індекс лікувальної дії 56,0%) [11].

Таким чином, у доклінічних дослідженнях показано наявність у БАР ПРОТЕФЛАЗІД® високих показників SI та ІЕ [7–12].

Одним із механізмів противірусної дії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® є інтерферогенна активність. Дані Завелевич М. П. та співавт. (2002) свідчать про те, що препарат *in vitro* дозозалежно стимулює продукцію інтерферону (ІФН) в лейкоцитах людини і в культурі клітин MDBK, що перещеплюються. Типування показало, що препарат є індуктором α - та γ -ІФН [13]. Проведені дослідження підтвердили, що ПРОТЕФЛАЗІД® може індукувати синтез ІФН як *in vitro*, так і *in vivo* вже через 3 години після введення [10–12].

На додаток до противірусної активності лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє і антиоксидантні властивості: підвищує стійкість клітин до вільнорадикального стресу при інфекціях, зменшує негативні наслідки лікарської хіміотерапії, що сприяє адаптації організму до несприятливих навколишніх умов. В експерименті *in vitro* доведено, що препарат більш ніж удвічі пригнічує інтенсивність вільнорадикальних процесів, індукованих перексидом водню [10].

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, проявляючи апоптозмодулюючу активність, сприяє первинній профілактиці виникнення онкологічних захворювань на фоні хронічних (латентних) вірусних інфекцій. Чинний БАР препарату, за допомогою активації каспази 9, відновлює здатність клітин, уражених вірусами, до апоптозу, знижуючи активність проліферативних процесів у клітинах, що мутували [11].

У 2015 р. опубліковано систематичний огляд, присвячений ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при вірусній інфекції Епштейна-Барр в умовах доклінічного вивчення та в клінічній практиці (Гриневич О. Й. та співавт., 2015). В огляді, на підставі публікацій результатів доклінічних та клінічних досліджень, доведено ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при цьому різновиді герпесвірусної інфекції у дітей та дорослих [14].

Терапевтична ефективність та безпека застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при різних клінічних варіантах ГВІ у дорослих та дітей. Генітальний герпес (ГГ) є серйозною медико-соціальною проблемою. За даними зарубіжних дослідників ГГ посідає 3-є місце за частотою перебування серед захворювань, що передаються статевим шляхом. У більшості хворих, на тлі імунологічних порушень, ГГ приймає хронічний рецидивуючий характер, різко знижуючи якість життя пацієнтів, збільшуючи ризик розвитку бактеріальних, неврологічних порушень, безпліддя. Повторні курси хіміотерапевтичних противірусних препаратів не гарантують припинення рецидивів ГГ. Пошук нових препаратів і вдосконалення наявних схем лікування продовжуються.

В 2000 році Венцівський Б. М. представив результати клінічного дослідження «Відкрите дослідження з вивчення переносимості та попередньої оцінки ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, зумовленої *Herpes genitalis*». Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має високу ефективність в лікуванні первинного та рецидивуючого ГГ, не викликає серйозних побічних ефектів, якщо порівнювати з ефективністю та переносимістю ацикловіру [15].

Одними з перших Вовк І. Б. та співавт. (2002) опублікували дані про ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у гінекологічній практиці. У їхньому дослідженні взяли участь жінки з хронічними запальними процесами геніталій вірусно-хламідійної етіології. Позначено значне поліпшення клінічної картини захворювання, нормалізація основних факторів захисної функції цервікального слизу (sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу), зниження обмінення статевих шляхів патогенною мікрофлорою [16].

Андрієць О. А. та співавт. (2004, 2005) вивчали роль ГВ у розвитку запальних процесів статевих органів та терапевтичні особливості даних захворювань у дівчаток препубертатного та пубертатного віку. ПРОТЕФЛАЗІД® призначали тільки тим дівчаткам, у яких у мазках виявлявся антиген HSV2, курсом до 4 тижнів. Встановлено, що після 1 тижня прийому препарату у 40% пацієнок значно зменшувалися клінічні прояви та скарги, після 2-х тижнів прийому препарату у 85% хворих повністю зникали висипання на статевих органах та суб'єктивні відчуття. У процесі терапії спостерігали підвищення рівня IL-1β, IL-2, ФНП-α в периферичній крові та IL-1β, sIgA в секреті піхви, даний ефект зберігався і після проведеного курсу терапії, що свідчило про процес відновлення та репарації [17, 18].

У цей період Кишакевич І. Т., Ромащенко О. В. та співавт. (2005) обґрунтували доцільність призначення і підтвердили ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні запальних захворювань геніталій, зокрема й на тлі мікст-інфекцій. В результаті досліджень були отримані подібні позитивні дані. Призначення препарату супроводжувалося позитивними змінами з боку місцевого імунітету – нормалізувалися рівні імуноглобулінів, лізоциму в цервікальному слизу, достовірно зросли рівні sIgA при паралельному зниженні рівня IgM, що свідчило про активацію гуморального імунітету та зменшення антигенного навантаження, внаслідок зменшення генітального інфікування. У частини хворих у перші дні прийому препарату спостерігалось загострення, яке потім швидко купірувало. Позитивна динаміка відзначена у більш як 83,3% хворих. Частота виникнення рецидивів знижувалася до 5,0% [19, 20].

У 2003–2005 роках Гринкевич Т. М. провела серію досліджень з вивчення ефективності різних схем терапії ГГ. Підтверджено, що ПРОТЕФЛАЗІД® усуває дисбаланс клітинної та гуморальної ланок імунітету, надає позитивний клінічний ефект, знижує частоту рецидивів на 19%, сприяє нормалізації мікробіоценозу піхви, прискорює реепітелізацію при герпетичних ендocerвіцитах [21, 22].

Інший автор (Гопчук О. М., 2006) розробляв комплексні лікувально-профілактичні заходи для корекції нейрогуморальних порушень менструального циклу в пацієнок з ГВІ на основі препарату ПРОТЕФЛАЗІД®. На фоні терапії він спостерігав нормалізацію менструального циклу, відсутність виявлення ГВ при специфічних дослідженнях і відновлення мікробіоценозу піхви [23]. Продовживши дослідження, Герасимова Т. В., Гопчук О. М., 2007 року представили результати застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®

у терапії ГВ та папіломавірусної інфекції. ПРОТЕФЛАЗІД® призначали у комбінації з Віфероном. Тривалість протирецидивної терапії становила 3–6 міс. Клінічна ефективність запропонованої схеми лікування становила 82,8%, частота рецидивів герпетичної інфекції знижувалася у 2–3 рази, ВПЛ – у 1,5–2 рази [24].

Запольський М. Е. у публікаціях 2006 та 2012 років представив дані про клінічні особливості та терапевтичну ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів з ГГ, ускладненим багатотформною ексудативною еритемою (БЕЕ). Було відзначено, що у випадках неускладненого перебігу ГГ позитивна динаміка, на фоні терапії, відзначається вже на 4–5 день лікування, повне зникнення проявів – на 5–6 день. У випадках розвитку БЕЕ епітелізація ерозій та бульозних елементів у 96,9% пацієнтів основної групи завершилася до 9–10-ї доби лікування. Повторні рецидиви БЕЕ протягом року відзначені лише у 12,5% хворих. В імунологічних показниках відзначали позитивну динаміку щодо основних елементів клітинної ланки імунітету, зниження вмісту ЦІК [25, 26].

Подібні дослідження проведено й іншими авторами. Зокрема, Лісовий В. М., Яковлева О. В. (2006), Шиманська І. Г. (2007) оцінювали ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії пацієнтів з ГГ, зокрема, як у клінічно виражених, так і в асимптомних формах. Зазначено, що на фоні прийому препарату у 95% хворих спостерігався позитивний клінічний результат; 28,1% пацієнтів відзначили скорочення тривалості та активності клінічних проявів рецидивів [27, 28].

За даними Айзятупова Р. Ф. (2008), на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, під час лікування змішаної сечостатевої інфекції у чоловіків, спостерігали позитивну клінічну динаміку вже на 3–5 день терапії; на 6–8-у добу – припинялися виділення, у більшості пацієнтів спостерігали елімінацію збудника [29].

Флак Г. А. (2008) підтвердив високу ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів з ГВІ, у вигляді зменшення частоти загострень, нормалізації лабораторних показників (зникнення вірусу в мазках ПЛР, зниження та/або зникнення титру антитіл при ІФА) у гострий період проявів ГГ і, що особливо важливо, під час ремісії [30].

Попова Т. В. (2008) вивчала особливості диференційованих схем лікування жінок (зокрема ВІЛ-інфікованих) із запальними захворюваннями шийки матки. 68 ВІЛ-інфікованим жінкам до комплексу пролонгованої терапії було призначено ПРОТЕФЛАЗІД® (всередину та місцево). Було встановлено, що загальна ефективність цього курсу терапії становить 93,8%, у більшості пацієнток спостерігається стійкий регрес симптомів запалення, нормалізація мікрофлори піхви [31].

Тоді ж, дослідники Сундуков А. В. та співавт. (2008) провели клінічне випробування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні деяких ГВІ у дорослих. До дослідження було включено 75 пацієнтів, яких розділили на 4 групи залежно від нозології (генітальний герпес – 22 пацієнти, герпес зостер – 18 пацієнтів; герпес сімплекс – 19; ІМ – 2 пацієнти). Доведено, що препарат має хорошу переносимість, мінімальні побічні ефекти. У терапії ГГ препарат має високу ефективність, скорочує число рецидивів у 8,2–8,4 рази, збільшує міжрецидивний період більш ніж 2,5 рази. У терапії герпесу зостер максимальна лікувальна ефективність зазначена у комбінації препарату ПРОТЕФЛАЗІД® з ацикловіром. У терапії простого герпесу ефективність препарату можна порівняти з ацикловіром. У терапії ІМ також було зазначено ефективність препарату, яка виявлялася у позитивній клінічній динаміці та стабілізації гематологічних показників [6].

Ісаков В. А., Єрмоленко Д. К. (2009) провели відкрите контрольоване клінічне дослідження з метою визначення ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії пацієнтів з рецидивуючим перебігом ГГ. Доведена висока клінічна ефективність препарату: частота рецидивів зменшувалася в 7,5 раза, у 32% хворих не було рецидивів протягом року. Середні показники міжрецидивного періоду зростали у 2,8 раза. Позитивна динаміка відзначалася і в імунологічних показниках. Після курсу лікування, методом прямої імунофлуорисценції, у 92% хворих віруси герпесу протягом 6 міс. не виявляли [32].

В 2011 році Романюк М. Г. та співавт. провели комплексне дослідження з вивчення особливостей терапії пацієнтів із ГГ. На тлі терапії позитивна кінчна динаміка, епітелізація спостерігалися в середньому на 6 день терапії. Середня кількість рецидивів у пацієнтів з 6 разів на рік знижувалася до 3. Автори порівняли ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® з ефективністю фамцикловіру, але частота побічних явищ на фоні прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД® була значно нижчою [33].

У цьому ж році дослідники Баєв А. І. та співавт. (2011) опублікували серію повідомлень про результати досліджень клініко-патогенетичних особливостей та диференційованих підходів терапії мікст-інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). За результатами їхніх спостережень було встановлено, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні мікст-ІПСШ є ефективним та безпечним методом терапії, який підтвердився клінічним поліпшенням, нормалізацією імунологічних та біохімічних показників, відсутністю побічних ефектів та небажаних реакцій [34].

Надалі дослідження Рижко П. П., Рощенюк Л. В. (2012), Клименко П. М. та співавт. (2012), Рак Л. М., Юзько О. М. (2013) також відзначили позитивну динаміку при застосуванні препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у вигляді регресу клінічних проявів, стабільної терапевтичної відповіді та зменшення частоти рецидивів ГГ у 1,5 раза із скороченням тривалості їх перебігу [35–37].

У 2015 році Корнацька А. Г. [38] та Бенюк В. О. [39] надали результати двох незалежних клінічних досліджень щодо порівняльної оцінки ефективності та переносимості лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, у вигляді вагінальних тампонів) у пацієнок з герпетичною та уrogenітальною вірусно-бактеріальною інфекцією.

У дослідженні, поданому Корнацькою А. Г. (2015), взяли участь 70 жінок із верифікованим діагнозом генітальний герпес (ВПГ-1, ВПГ-2) у стадії загострення. Пацієнтки на основі методу простої рандомізації були розподілені в основну (n=35) та контрольну (n=35) групи. Хворі контрольної групи отримували референтний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у вигляді вагінальних тампонів із розчином препарату. До закінчення курсу лікування та протягом 8-тижневого періоду спостереження відбулося значне, порівнюючи з вихідним, збільшення рівня показників місцевого імунітету (секторний IgA, лізоцим, C₃-компонент комплекменту). Зокрема, рівень секреторного IgA підвищився до 10-го дня лікування, залишаючись достовірно високим, протягом 8-тижневого періоду спостереження (з 990,45 до 1 825,24 мкг/л); рівень лізоциму підвищився до 10-го дня лікування, залишаючись достовірно високим протягом 8-тижневого періоду спостереження (з 28,39 до 41,31 мкг/л); рівень C₃-компонента комплекменту – збільшився до 10-го дня лікування та повернувся до вихідного рівня до закінчення 8-ми тижневого періоду спостереження (з 17,68 мкг/г білка на скринінгу до 81,17 мкг/г білка на 10-й день та 20,37 мкг/г білка на 8-му тижні). Після завершення 10-денного курсу лікування та 8-тижневого періоду спостереження відбулося,

порівнюючи з вихідним рівнем, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПГ та значне зменшення рівня маркерів ВПГ (Ig G, Ig M) [38].

У всіх жінок, які брали участь у дослідженні, спостерігали купірування клінічних проявів генітального герпесу, ефективність лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), склала 100%, при цьому не відзначалося проявів рецидивів герпетичної інфекції. Під час проведення дослідження було показано, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має високу ефективність та хорошу переносимість, в процесі лікування серйозних або непередбачуваних побічних реакцій не відзначалося, лабораторні показники не виявили негативних змін [38].

Такі ж результати показав Бенюк В. О. (2015) у порівняльному клінічному дослідженні за участю жінок з уrogenітальною вірусно-бактеріальною інфекцією [39].

Однак, проблему хронічної рецидивуючої уrogenітальної інфекції у дорослих слід розглядати не тільки з позиції складності терапії, але і з урахуванням несприятливого її впливу на зачаття, вагітність та плід.

Так, за даними сучасної літератури [40], однією з найчастіших причин материнської, а також перинатальної захворюваності та смертності плоду є інтраамніальна інфекція, зокрема, різні форми ГВІ. Основними ускладненнями у пацієток із ГВІ є загроза переривання вагітності, багатоводдя та хронічна гіпоксія плода, а під час пологів – передусім тимчасовий розрив плодових оболонок та аномалії родової діяльності. Найбільш висока частота загрози переривання вагітності при рецидивній формі герпетичної інфекції (73,3%). Розвитку інфекції сприяє пригнічення клітинного та гуморального імунітетів під час вагітності, зумовлене фізіологічною імуносупресією за рахунок зниження кількості та активності Т- та В-лімфоцитів, підвищеної продукції кортикостероїдів, естрогенів та прогестерону. Первинна ГВІ призводить до мимовільного переривання вагітності в ранні терміни, виникнення аномалій розвитку у плода, а після 20 тижнів – є однією з основних причин передчасних родів та фетоплацентарної недостатності [40, 41].

Своєчасна профілактика рецидивів ГВІ у пацієток із групи ризику є пріоритетним напрямом, проте застосування токсичних противірусних препаратів під час вагітності має обмеження. Однак лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за даними доклінічних досліджень, має високий ступінь безпеки, у зв'язку з чим був дозволений до застосування у вагітних та дітей.

Вдовиченко Ю. П. та співавт. (2003) одними з перших провели комплексні дослідження лікувально-профілактичної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних пацієток. Препарат приймали жінки з латентною та рецидивною формами ГВІ. Тривалість курсу складала 21 день. При латентній формі герпетичної інфекції було призначено 1 курс препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, а при рецидивній – від 2 до 3 курсів. Спостереження за жінками здійснювали в динаміці вагітності, починаючи з 16–17 тижнів і до родорозршення з інтервалом в 2–3 тижні. Встановлено, що терапія, яка включала ПРОТЕФЛАЗІД®, дозволила знизити частоту загрози переривання вагітності (з 73,3 до 36,7%), фетоплацентарної недостатності (з 46,7 до 23,3%), прееклампсії різного ступеня тяжкості (з 23,3 до 10,0%), передчасних пологів (з 16,7 до 6,7%), передчасного розриву плодових оболонок (з 46,7 до 20,0%) та аномалій родової діяльності (з 26,7 до 10,0%). У новонароджених було відзначено зменшення частоти асфіксії різного ступеня тяжкості (з 43,3 до 23,3%), проявів інтраамніального інфікування (з 23,3 до 10,0%), відсутність випадків генералізованої інфекції [42].

Сімрок В. В., Гордієнко О. В. (2003) вивчали ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у лікуванні вірусної інфекції у 34 (20 випадків ГІ та 14 – ЦМВІ) жінок фертильного віку з перинатальними втратами в анамнезі. Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗИД® має добру клініко-імунологічну дію. Вагітність протікає із значно меншим числом ускладнень, зокрема розвиток фетоплацентарної недостатності, і закінчується зазвичай своєчасними пологамі з народженням плодів у задовільному стані [43].

Нагорна Н. Ф., Ніколаєва С. В. (2006, 2007) провели серію досліджень з вивчення лікувально-профілактичної та імуномодуючої ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® як у монотерапії, так і в поєднанні з ацикловіром у пацієнок з ГВІ, які страждають на невиношування вагітності. Було встановлено, що проведення диференційованої прегравідарної підготовки та терапії під час вагітності з включенням препарату ПРОТЕФЛАЗИД® сприяє зниженню рецидивів герпетичної інфекції та ризику перинатальних втрат на 35%. Тривалість рецидиву скорочувалася в 1,6–2 рази, частота рецидивів знизилася до 1–2 випадків за 8 місяців. В імунологічних показниках спостерігали збільшення загальної кількості Т- та В-лімфоцитів, нормалізувався популяційний склад Т-клітин, зменшилася концентрація ЦІК [44–47].

Дані Долгова Г. В., Абашина В. Г. (2009) підтверджують доцільність та ефективність призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® сімейним парам репродуктивного віку із втратою вагітності в анамнезі [48].

Бенюк В. О. та співавт. (2012) проводили аналіз профілактики та лікування ГВІ у вагітних із метаболічним синдромом. 30 пацієнок отримували ПРОТЕФЛАЗИД® за базовою схемою у прегравідарний період (протягом 3–6 міс.) та під час вагітності. На фоні прийому препарату відмічено значне зменшення клінічних проявів та скорочення термінів рецидиву ГВІ (понад 1,4 раза). Визначалася позитивна динаміка в імунологічних показниках, рідше (на 50%) реєструвалася акушерська та перинатальна патологія. Частота переривання вагітності в ранні терміни знизилася з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарна недостатність із 46,7 до 23,3%. Застосування препарату дозволило вдвічі зменшити частоту розвитку патології у новонароджених [49].

Подібні позитивні клініко-імунологічні результати застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у вагітних, на тлі активної вірусно-бактеріальної мікст-інфекції для зниження перинатальної патології, були отримані Азімовою Е. І. та співавт. (2011) та Резніченко Н. А. (2013) [50, 51].

У випадках відсутності адекватної терапії та моніторингу за внутрішньоутробними інфекціями прогноз для життя новонароджених з ГВІ вкрай несприятливий. Летальність при вродженій ГВІ у новонароджених може досягати 30%, а у дітей, що вижили, відзначаються тяжкі ураження нервової системи, поліорганна недостатність. Якщо інфікування ГВ дітей відбулося після народження, то клінічні симптоми відповідного гострого інфекційного захворювання неспецифічні та різноманітні: дитяча еритема (ВГЧ-6), афтозний стоматит – «молочниця» (ВПГ-1, ВПГ-2), вітряна віспа (ВВЗ), інфекційний мононуклеоз (ІМ) (ВЕБ); мононуклеозоподібний синдром (ЦМВ). У дітей процес інфікування часто протікає безсимптомно, проте здатність вірусів до тривалої персистенції може потенціювати розвиток патологічних процесів у різних органах і системах: бронхолегеневій, серцево-судинній, нервовій, імунній та ін. протягом декількох років. У зв'язку з цим, від своєчасності та адекватності призначення противірусної терапії залежить

фізіологічна та психічна гармонійність розвитку дитини. ПРОТЕФЛАЗІД®, у зв'язку з його високим ступенем безпеки, є препаратом вибору в терапії ГВІ у дітей, починаючи з народження [2, 41, 52].

Крючко Т. А., Несіна І. М. та співавт. (2002) одними з перших вивчали ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні нейроінфекцій у 20 дітей. Препарат призначали дітям у віковому дозуванні тривалістю до 4 місяців. На фоні терапії у хворих відзначали виразний та стійкий ефект у динаміці клініко-лабораторних показників: зниження явищ інтоксикації, поліпшення загального самопочуття, швидке усунення менінгеального синдрому, корекцію імунологічних порушень [52].

Продовжили цей напрям досліджень Єршова І. Б., Гончарова Т. А., Скородумова Н. П. (2003). Автори зазначили, що застосування комбінації екзогенного інтерферону alfa-2b та лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє запобіганню розвитку рецидивів та прискорює функціональну активність дітей з вірусними менінгоенцефалітами [53].

За даними Овчаренка Л. С. із співавт. (2004, 2006), у дітей з цитомегаловірусною та хламідійною інфекціями, а також частими ГРВІ призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® дозволяє знизити кількість бактеріальних ускладнень ГРВІ, сприяє корекції імунологічних показників, що пов'язано з ерадикацією патогенної мікрофлори [54, 55].

Усачова О. В. та співавт. (2005) провели серію досліджень з оцінки клінічної ефективності та переносимості лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції у 23 дітей першого року життя та інфекційного мононуклеозу (ІМ) у 38 дітей. На фоні терапії у дітей з ІМ одужання було досягнуто у 35,3%. У 78,5% відзначалося поступове зменшення проявів гепатомегалії, динамічно знижувався рівень АЛТ. У пацієнтів із ЦМВІ відзначено нівелювання цитолітичного синдрому, позитивна динаміка в неврологічному статусі, пригнічення реплікації вірусів [41, 58].

У 2005 році Чернишова О. Є. опублікувала дані щодо вивчення ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні дітей з ГВІ. Показано, що на фоні лікування гострі прояви інфекції купірувалися у 67% хворих, у 64% – вдалося перекласти хронічний рецидивуючий перебіг ГВІ в латентне, в 2,5 раза зменшилися кількість та тривалість ГРВІ та частота ускладнень [57]. Далі, продовживши дослідження, автор відзначила високу ефективність препарату щодо ЕБВІ [58].

Комбіновану схему терапії ЦМВ-інфекції (поєднання препаратів Віферон та ПРОТЕФЛАЗІД®) досліджувала Турлібекова С. С. (2006). Під її наглядом перебувало 48 дітей віком до року. На тлі комбінованої терапії у дітей на 12 день відзначали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів із повною елімінацією вірусів [59].

Нагорна Н. В., Виноградов К. В. в 2007 році на базі відділення дитячої кардіохірургії Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН України вивчали ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при різному перебігу ГВІ у 27 дітей із вродженими вадами серця (ВВС). Тривалість спостереження становила 12 місяців. За результатами дослідження через 3, 12 місяців після завершення лікування у дітей були відсутні лабораторні маркери активного перебігу ГВІ, а титри специфічних ІgG знижувалися. Рідше реєструвалися гострі респіраторні захворювання та бронхіти [46].

Терапевтичну ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у дітей з рецидивними обструктивними бронхітами на тлі рецидивуючої ГВІ показали дослідження Шамсієва Ф. М., Мірсаліхова Н. Х. та співавт. (2011) [60].

Білецька Г. А. та співавт. (2011) також вивчали ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії ІМ у 72 дітей. Їхні дані підтверджують, що використання препарату в комплексній терапії дітей з ІМ скорочує тривалість маніфестації проявів хвороби та термінів перебування дітей у стаціонарі, а також зменшує можливість виникнення рецидивів [61].

У 2013 році Знаменська Т. К. та співавт. опублікували дані про однонаправлену позитивну терапевтичну ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в лікуванні внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з вірусно-бактеріальною інфекцією. Препарат призначали протягом місяця. На фоні терапії достовірно скорочувався час перебування пацієнтів у реанімації та застосування штучної вентиляції легень, швидше регресувала жовтяниця, менш вираженими були нейросонографічні зміни (вентрикулодилатція), покращилася внутрішньомозкова гемодинаміка [40].

За результатами представлених досліджень можна зробити висновок, що у педіатричній практиці під час лікування ГВІ лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має високу терапевтичну ефективність.

Як відомо, ГВ мають високу тропність до епітелію слизової ротової порожнини і носа, у зв'язку з чим вони можуть викликати як гострі, так і хронічні рецидивні гінгівостоматити, хейліти, фарингіти, терапію яких необхідно проводити з урахуванням вірусної складової захворювання.

Яковець В. В., Беліченко Ю. М. (2004) вивчали ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні герпетичних уражень слизової ротової порожнини. Пацієнтам з гінгівостоматитом слизову оболонку ротової порожнини обробляли препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®. Позитивна клінічна динаміка спостерігалася з перших днів терапії, епітелізація афт – на 3 день, одужання на 6 день лікування. Поява повторних висипань у гострий період зафіксована була лише у 8% хворих. При тривалому застосуванні препарату спостерігалася зниження частоти повторних рецидивів [62]. Ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні герпетичного гінгівостоматиту у дітей раннього віку підтвердили дані, отримані в дослідженнях, проведених Герасимовим С. В. та співавт. (2006) [63].

У великій структурі нейроінфекцій ГВ ураження нервової системи (НС) посідають особливе місце. За тяжкістю перебігу, різноманітням і особливостями клінічних проявів ГВ нейроінфекції можуть варіювати від легких субклінічних форм до важких некротичних енцефалітів, що супроводжуються високою летальністю (до 80%). ГВ ураження очей (герпетичний кератит, ГК) може бути ізольованим проявом ГВІ, а може передувати розвитку тяжких енцефалітів. ГК нерідко рецидує та викликає розвиток важких ускладнень, таких як помутніння рогівки, вторинна глаукома, катаракта тощо. Результат ГВ ураження НС і очей, у даних випадках, залежить від своєчасної та адекватної протівірусної терапії як у гострий період, так і в період реконвалесценції [2].

Перші дослідження щодо вдосконалення схем протівірусної терапії на основі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів з ГВ ураженнями НС було проведено Матяшем В. І. та співавт. (2002). Авторами запропоновано двоетапну терапію: 1 етап – селективна протівірусна терапія: ациклічні нуклеозиди (до 12 днів) та ПРОТЕФЛАЗІД® (до 3 міс.); 2 етап – тривала відновна терапія із застосуванням еферентної терапії. Встановлено, що запропоновані схеми дозволяють знизити необхідну дозу ацикловіру у

2 рази (стосовно рекомендованої) і досягти стійкого ефекту щодо відновлення функції уражених органів і систем [64].

Ефективність та доцільність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ГК одними з перших обґрунтували у 2003 році Петруня А. М., Воротніков С. В. Курс лікування ГК лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® повторювали при необхідності 2–3 рази на рік. На фоні терапії тривалість рогівкового синдрому скорочувалася, в порівнянні з групою зіставлення, в середньому на $3,5 \pm 0,6$ доби, перикорнеальної ін'єкції – на $3,1 \pm 0,8$ доби, набряку рогики – на $2,8 \pm 0,4$ доби. Підвищення гостроти зору після лікування в основній групі відзначено у 77,3% хворих. Розвиток гнійно-запальних ускладнень ГК у групі, які приймали препарат, не спостерігали. При диспансерному спостереженні протягом року рецидиви ГК в основній групі спостерігали у 9,1% пацієнтів [65].

В офтальмологічній практиці представлені дані дослідників Рикова С. О., Знаменської М. А. (2010) та Камілова Х. М. із співавт. (2011), які підтвердили зазначену раніше ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні рецидивуючого ГК. Авторами було встановлено, що включення препарату до схеми терапії ГК сприяє більш швидкому зменшенню інтенсивності корнеального синдрому, виділень у кон'юнктивальній порожнині, ін'єкції очного яблука, набряку рогики, запальної інфільтрації. Лізис преципітатів спостерігався протягом 1–1,5 міс. Частота рецидивів знижувалася до 5%, порівнюючи з 16,6% у тих, хто отримував традиційну терапію [66, 67].

Особливості впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на імунний та інтерфероновий статус пацієнтів з ГВ ураженням НС представили у публікації Гошко (Панасюк) О. Л. та співавт. (2005). Показано, що на фоні прийому препарату відзначається більш виражена тенденція до нормалізації клітинної ланки імунітету (підвищення загальної кількості лімфоцитів (CD3), натуральних кілерів (CD16), функціональної активності мононуклеарів та нейтрофілів). Динаміка індукції інтерфероноутворення в процесі лікування характеризувалася превалюванням активності γ -ІФН з 2 по 9 добу прийому препарату, з подальшим підвищенням α -ІФН на 10 добу. Час інтерфероноконверсії співпадав із термінами настання позитивної клінічної динаміки. На тлі тривалого (до 3 міс.) щоденного вживання препарату пригнічення активності α - та γ -ІФН не спостерігалось, що свідчить про відсутність рефрактерності імунотропних клітин до індукції ІФН [68]. Роком пізніше були опубліковані дані Панасюк О. Л. (2006), що підтверджують ефективність етіопатогенетичної терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® пацієнтів з ГВ ураженням НС. Показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® у монотерапії середньоважких та неускладнених форм ГВІ має помірну клініко-імунологічну ефективність, що проявляється регресом сомато-неврологічної симптоматики на $8 \pm 2,6$ день лікування; сероконверсією специфічних противірусних антитіл на $2,0 \pm 0,8$ міс. лікування; підвищенням кількості НК-клітин на 17%, функціональною активністю мононуклеарів на 20%, нейтрофілів на 10% і зниженням вираженості нейроаутоімунних реакцій в 1,5 раза. Використання препарату під час реконвалесценції дозволяло зменшити частоту повторних клініко-вірусологічних рецидивів (вірус «+») у 1,9 раза, клінічних (вірус «-») рецидивів – у 1,3 раза, а також зменшити тяжкість перебігу хвороби та прискорити досягнення терапевтичного ефекту під час повторної терапії рецидиву [69].

Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О. (2008) вивчали вплив лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на клінічний перебіг, імунологічні та вірусологічні показники пацієнтів із хронічного ЕБВ-інфекцією у дорослих у стадії реактивації. У процесі дослідження встановлено,

що у 80% пацієнтів застосування препарату сприяло значному поліпшенню загального самопочуття. В імунологічних показниках спостерігали збільшення маси клінінгової субпопуляції лімфоцитів за рахунок Т-цитотоксичних лімфоцитів, функціональної здатності НК-клітин до синтезу інтерферонів, зменшувалася супресивна активність регуляторних CD4+/CD25+-лімфоцитів, активувався набутий та вроджений протівірусний імунітет [70].

Таким чином, представлені результати досліджень свідчать про патогенетичну обґрунтованість та ефективність призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у терапії ГВ уражень НС та очей.

Як відомо, ГВІ відіграють важливу роль у розвитку різноманітної соматичної патології, як у результаті прямого впливу вірусів на органи та тканини, так і опосередкованого, за допомогою розвитку імунологічних порушень. У зв'язку з цим, призначення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® з імуномодуючою та протівірусною метою може потенціювати дію комплексної терапії зазначеної категорії хворих.

Сидоренко Є. В., Дряньська В. Є. (2007, 2010) проводили дослідження з вивчення клініко-мікробіологічних (60 хворих) та імунологічних (25 хворих) ефектів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у хворих на хронічний неускладнений пієлонефрит, у крові яких виявлено діагностичне підвищення титрів антитіл (IgG) до *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii* та/або *Chlamydia trachomatis*. Було відзначено достовірне зниження змісту прозапальних цитокінів у крові та в сечі, що свідчило про більш активне купірування запалення. Нормалізувалися показники системи перекисного окислення ліпідів антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ), клінічно спостерігали зменшення частоти рецидивів та попереджалося порушення функції нирок [71, 72].

Ефективність застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® та Віферон у дітей з гематуричною формою хронічного пієлонефриту та супутньою хронічною ЕБВ-інфекцією досліджували Борисова Т. П., Толченнікова О. М. (2013). Зазначено, що на тлі лікування у більшості пацієнтів нівелювалися ознаки вірусної активності, зменшилася частота реєстрації гематурії, покращився функціональний стан нирок, спостерігалася корекція інтерферонового статусу, у 2,7 раза підвищувався рівень α -ІФН, у 3,6 раза рівень γ -ІФН при зниженні рівня прозапальних цитокінів [73].

Колесник М. О. та співавт. (2014) продовжили дослідження в даному напрямку. Під їх наглядом перебували дорослі пацієнти з пієлонефритом. Частина пацієнтів на додаток до антибактеріальної терапії отримувала ПРОТЕФЛАЗІД®. Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє нормалізації цитокінового фону в крові та сечі; забезпечує ерадикацію збудників (особливо вірусу простого герпесу та уреоплазм) [74].

Як видно з наведених вище результатів спостережень, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) широко застосовується практикуючими лікарями й входить до різних схем лікування і профілактики герпесвірусної та вірусно-бактеріальної інфекції у дітей та дорослих. З моменту отримання дозволу на використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у клінічній практиці за останні 15 років було проведено понад 65 клінічних досліджень та спостережень, присвячених вивченню ефективності та безпеки препарату щодо герпесвірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій, за участю понад 3 200 пацієнтів, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), зокрема вагітні та діти. Основні результати даних спостережень наведено в таблиці.

Таблиця. Основні результати клінічних досліджень ефективності та безпеки лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у дітей і дорослих упродовж 2000–2015 рр.

№	Автори, рік, джерело	Кількість пацієнтів		Основні результати використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у клінічній практиці
		Загальна	Які приймали препарат	
1	Венцківський Б. М., 2000, [15]	60 дорослих	40	ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, зумовленої Herpes genitalis, характеризується високою ефективністю, за відсутності серйозних побічних ефектів. Повна ліквідація клінічних проявів захворювання до 5–7 дня лікування відзначалася у 60% пацієнтів, вилковування у всіх пацієнтів наставало до 10 дня застосування препарату.
2	Вовк І. Б. і співавт., 2002, [16]	68 дорослих	68	Відзначено нормалізацію основних чинників захисної функції цервікального слизу (sIgA, імуноглобуліни, лізоцим і C ₃ -компонент комплекменту), зниження обмінення статевих шляхів мікрофлорою, що сприятливо впливає на стан місцевого імунітету жіночого статевого тракту в цілому. У 85,3% жінок, за даними ПЛІР, вірус не виявляли, у 91,2% був відсутній Іg.
3	Крючко Т. А. і співавт., 2002, [52]	20 дітей	20	Відзначено зниження явищ інтоксикації, поліпшення самопочуття, швидке купірування менінгеального синдрому, відновлення співвідношення CD4±/CD8+ (1,3±0,32), підвищення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові Tg G (8,4±1,8); Tg A (3,3±0,05); Tg M (0,4±0,03).
4	Матяш В. І. і співавт., 2002 [64]	25 дорослих	25	ПРОТЕФЛАЗІД® з еферентними методами лікування дає змогу знизити необхідну дозу ацикловіру вдвічі (відносно рекомендованої) і досягти стійкого ефекту з відновлення функції уражених органів і систем.
5	Вдовиченко Ю. П. і співавт., 2003 [42]	120 вагітних	30	ПРОТЕФЛАЗІД® дає змогу істотно знизити частоту загрози переривання вагітності (з 73,3 до 36,7%), фетоплацентарної недостатності (з 46,7 до 23,3%), прееклампсії різного ступеня тяжкості (з 23,3 до 10,0%), передчасних пологів (з 16,7 до 6,7%), передчасного розриву плодових оболонок (з 46,7 до 20,0%) і аномалій пологової діяльності (з 26,7 до 10,0%).
6	Гринкевич Т. М., 2003 [21]	20 жінок	20	ПРОТЕФЛАЗІД® полегшує перебіг хвороби, скорочує частоту рецидивів, подовжує міжрецидивний період. Підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів, стабілізує клітинну ланку імунітету.
7	Єршова І. Б. і співавт., 2003 [53]	86 дітей	86	Зниження частоти рецидивів, ускладнень, скорочення періоду відновлення дітей після перенесеного менінгоенцефаліту.

8	Луцик Б. Д. і співавт., 2003 [75]	25 дорослих	25	Після проведеного лікування відзначили клінічне загострення ерозії шийки матки у 15 хворих із 25. У всіх 35 пацієнток після лікування знаходили тільки окремі клітини, інфіковані вірусами. У 7 пацієнток зникли симптоми хронічної втоми, дискомфорт внизу живота, що часто виникав перед менструацією.
9	Петруня А. М., Воротніков С. В., 2003 [65]	47 дорослих	22	У процесі лікування у хворих основної групи виявлено позитивну динаміку клінічних показників. В основній групі тривалість роговкового синдрому скорочувалася в середньому на 3,5+0,6 дня порівнюючи з групою зіставлення ($P<0,05$), перикорнеальної ін'єкції – на 3,1+0,8 дня ($P<0,05$), набряку роговки – на 2,8+0,4 дня ($P<0,05$).
10	Сімрок В. В., Гордієнко О. В., 2003 [43]	34 дорослих	19	ПРОТЕФЛАЗИД® у жінок у комплексі лікування ГТ та ЦМВІ напередодні вагітності сприяв стабілізації рівня антитіл до специфічних IgG на рівні норми у переважній більшості обстежених (у 8 вагітних з 11 пацієнток) на тлі відсутності IgM у всіх 11 вагітних. У всіх обстежених вагітних жінок основної групи відбулися пологи в строк плодами середньою масою 3 340±55 г за показника в групі зіставлення 2 096±30 г.
11	Федотов В. П. і співавт., 2003 [76]	34 дорослих	34	Уже на 2-3-й день лікування припинялася поява нових висипань, спостерігалася тенденція до епітелізації ерозій і зменшення вираженості суб'єктивних відчуттів. Повне вирішення клінічних проявів захворювання при використанні засобу ПРОТЕФЛАЗИД® відзначалося на 5–7-й день прийому препарату у 23 (69,1%) спостережуваних хворих, на 8–9 день – у 11 (30,9%). Клінічне одужання відзначалося у 25 (70,9%) хворих, до комплексу лікування яких входив ПРОТЕФЛАЗИД®, значне поліпшення у 9 (29,1%). Відсутність ефекту або погіршення перебігу захворювання при використанні ПРОТЕФЛАЗИД® не відмічено.
12	Шведюк С. В., 2003 [77]	22 дорослих	11	У групі хворих, які отримували водночас із комплексною терапією ПРОТЕФЛАЗИД®, позитивна клінічна картина спостерігалася у 81,8% (у групі контролю – 72,7%), стабільний мікробіологічний ефект вилікування хламідіозу був у 90,9% (проти 63,6% у контрольній), частоту рецидивів герпетичних висипань відмічено у 18,2% спостережуваних. Побічних ефектів від застосування препарату як місцево, так і внутрішньо, не виявлено.
13	Андрієць О. А. і співавт., 2004 [17]	20 дітей	10	Після 1-го тижня прийому препарату у 40% пацієнток значно зменшувалися клінічні прояви і скарги, після 2-х тижнів прийому препарату у 85% хворих повністю зникали висипання на статевих органах і суб'єктивні відчуття.

14	Овчаренко Л. С. і співавт., 2004 [54]	60 дітей	60	ПРОТЕФЛАЗИД® проявляє активність відносно внутрішньоклітинних збудників (цитомегаловірус, хламідії), що дає змогу рекомендувати його для використання в програмі лікування дітей, як із гострою, так і хронічною формами цієї патології. Повторний курс лікування резистентних форм через 1,5–2 місяці дає змогу домогтися нормалізації лабораторних показників у 100% випадків.
15	Кишакевич І. Т., 2004 [19]	170 дорослих	31	Нормалізувалися рівні імуноглобулінів, лізциму в цервікальному слизу, достовірно зросли рівні SIgA за паралельного зниження рівня IgM, що свідчить про активацію гуморального імунітету та зменшення антигенного навантаження внаслідок зменшення генітального інфікування.
16	Нікіфорова Т. О. і співавт., 2004 [78]	26 дорослих	14	Препарат ПРОТЕФЛАЗИД® має виражену ефективність у лікуванні хворих на EBV-інфекцію. При його застосуванні швидше зникає інтоксикація, лімфопроліферативні явища, відновлюється функція печінки, достовірно знижується рівень IgG у крові. Підвищення температури тіла і загальний стан нормалізувалися у 76,8% хворих, які отримували препарат, проти 50,0% осіб групи контролю. Зменшення лімфаденопатії відзначалося у 35,7% хворих проти 25,0% – групи контролю.
17	Андрієць О. А., 2005 [18]	279 дітей	42	Підвищення рівнів IL-1 β , IL-2, ФНП- α у периферичній крові та IL-1 β , sIgA у секреті піхви в процесі лікування та після проведеного курсу терапії, що свідчить про процес відновлення та репарації.
18	Глей А. І., 2005 [79]	47 дорослих	27	Описано чітку позитивну динаміку у вигляді швидкого зменшення в розмірах лімфатичних вузлів і селезінки, поліпшення показників гемограми (зменшення кількості лейкоцитів, зникнення або зменшення кількості атипичних мононуклеарів) і біохімічних показників (нормалізація або зменшення активності трансаміназ). Через 2 місяці вірусемія відзначалася у 48% хворих, які приймали препарат, і у 98% у групі контролю.
19	Ромашенко О. В., Руденко А. В., 2005 [80]	60 жінок	30	ПРОТЕФЛАЗИД® у комплексній терапії запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекцією, вирізняється більшою клінічною, мікробіологічною, імунологічною ефективністю, якщо порівнювати його з традиційними методами лікування цієї патології. Частота виникнення рецидивів захворювання при проведенні базисної терапії становила 16,6%, а при використанні препарату ПРОТЕФЛАЗИД® – 5,0% ($p < 0,05$).

20	Усачова О. В. і співавт., 2005 [81]	38 дітей	17	При застосуванні препарату ПРОТЕФЛАЗІД® одужання було досягнуто у 35,3% (у контрольній групі – 19,1%). У 78,5% дітей, які приймали препарат, відзначалося поступове зменшення проявів гепатомегалії, а у 75% дітей із цитолітичним синдромом динамічно знижувався рівень АЛТ.
21	Усачова О. В., 2005 [41]	23 дитини	23	На тлі лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у всіх випадках, незалежно від клінічної форми захворювання, було досягнуто позитивного серологічного результату. Це проявлялося у зникненні імуноглобулінів М проти ЦМВ і зниженні вмісту антиЦМВ IgG. Було досягнуто позитивної динаміки у дітей із внутрішньоутробною ЦМВІ з боку клінічних симптомів захворювань і стабілізації специфічних імунологічних показників.
22	Чернишова О. С., 2005 [57]	199 дітей	199	На тлі проведеного лікування вдалося купірувати гострі прояви інфекції у 67% хворих, перевести хронічний рецидивний перебіг герпесвірусної інфекції в латентний – у 64%. У всіх спостережуваних дітей у 2,5 раза зменшилися кількість і тривалість повторних респіраторних захворювань і частота ускладнень.
23	Гошко О. Л. і співавт., 2005 [68]	68 дорослих	35	У хворих основної групи на тлі прийому засобу ПРОТЕФЛАЗІД® відзначалася більш виражена тенденція до нормалізації клітинної ланки імунітету (підвищення загальної кількості лімфоцитів (CD3), натуральних кілерів (CD16), функціональної активності мононуклеарів і нейтрофілів). Динаміка індукції інтерфероноутворення характеризувалася превалюванням активності γ -ІФН із 2 до 9 доби прийому препарату, з подальшим підвищенням α -ІФН на 10 добу. Час інтерфероноконверсії збігався зі строками настання позитивної клінічної динаміки.
24	Гринкевич Т. М., 2005 [21]	120 дорослих	49	Під впливом лікування усунуто дисбаланс між клітинною та гуморальною ланками імунітету, відмічено позитивний клінічний ефект у 82,7% випадків, зниження частоти рецидивів на 19%; нормалізує мікробіоценоз піхви у 83,6% жінок, прискорює реепітелізацію в разі герпетичних ендоцервіцитів, зменшує психо-емоційне напруження, не спричиняючи побічних явищ.
25	Білик Н. М., 2005 [80]	40 вагітних	20	У хворих, які отримували комбіновану терапію, кількість термінових пологів була вдвічі більшою, а кількість завмерлих вагітностей і мимовільних викиднів – удвічі меншою порівнюючи з групою хворих, які отримували лише зберігаючу терапію.

26	Лісовий В. Н., Яковлева С. В., 2006 [27]	54 дорослих	30	Призначення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® хворим із генітальною формою герпесу дає змогу значно підвищити ефективність проведеного лікування на 15–20%. Крім того, позитивний ефект є більш пролонгованим. Значно поліпшується загальний стан організму пацієнтів, нормалізуються імунологічні показники, компенсуються клінічні прояви герпетичного простатиту.
27	Герасимов С. В. і співавт., 2006 [63]	38 дітей	17	Відзначено швидшу динаміку зникнення афтозних елементів (у середньому на 5 день терапії), нормалізацію температури, зникнення слинотечі та больового синдрому. Застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® зменшувало рецидиви захворювання: у кінці дня лікування у контрольній групі частота повторного звернення з приводу гінгівостоматиту становила 3/10, тоді як у групі тих, хто приймав ПРОТЕФЛАЗІД®, жодна дитина не мала рецидивів – 0/10 (p=0,077).
28	Гопчук О. М., 2006 [23]	70 дорослих	35	У жінок, які отримували запропоновану терапію, спостерігалось достовірне збільшення кількості CD4+ лімфоцитів та NK-клітин до нормальних величин, збільшення кількості ІФН-γ та ІФН-α, більш виражені позитивні показники в імунограмі жінок, нормалізація менструального циклу, відсутність рецидивів генітального герпесу та нормалізація мікробіоцинозу піхви.
29	Запольський М. Е., 2006 [25]	30 дорослих	30	Позитивна відповідь у всіх пацієнтів уже на 4–5 день лікування, повне вирішення – на 5–6 день у 70% хворих. Підтверджено високу ефективність при лікуванні генітального герпесу.
30	Панасюк О. Л., 2006 [69]	236 дорослих	159	Відзначено регрес сомато-неврологічної симптоматики на 8±2,6 день лікування; сероконверсію специфічних противірусних антитіл на 2,0±0,8 міс. лікування; підвищення кількості NK-клітин на 17%, функціональної активності мононуклеарів на 20%, нейтрофілів на 10% та зниження вираженості нейроаутоімунних реакцій у 1,5 раза. Препарат дає змогу зменшити частоту повторних клініко-вірусологічних рецидивів (вірус «+») у 1,9 раза, клінічних (вірус «-») рецидивів – у 1,3 раза.
31	Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В., 2006, [44]	60 дорослих	30	ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнок зі звичним невиношуванням на тлі ГІ сприяє зниженню рецидивів і ризику перинатальних втрат. Тривалість рецидиву скоротилася у більшості пацієнок у 1,6–2 раза, частота рецидивів – до 1–2 випадків за 8 місяців.

32	Айзатулов Р. Ф., 2006 [29]	30 дорослих	30	Комплексна терапія змішаної інфекції сечостатевої сфери із застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® є ефективною, не викликає побічних явищ, добре переноситься пацієнтами. Позитивна клінічна динаміка спостерігалася вже на 3–5 день лікування; на 6–8 день – припинялися виділення, у більшості пацієнтів спостерігалася елімінація збудника.
33	Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В., 2007 [45]	80 вагітних	40	ПРОТЕФЛАЗІД® для прегравідарної підготовки та корекції під час вагітності у пацієток із хронічною ГРВІ та НБ в анамнезі сприяє корекції функцій імунної системи та зниженню рівня антигенного навантаження.
34	Нагорна В. Ф., Виноградов К. В., 2007 [46]	27 дітей	27	Після проведеного лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® через 3 і 12 місяців у 26,0±9,1% дітей, які мали гострий і/або загострення хронічного перебігу ГІ, були відсутні лабораторні маркери активності процесу, у 73,9±7,0% пацієнтів із латентним перебігом виявлено достовірне зниження титрів специфічних IgG. Вивчення катамнезу свідчило про достовірне ($p<0,05$) зменшення частоти ГРВІ впродовж 1-го року в 47,8±10,4% обстежених, гострих бронхітів – у 34,7±9,9%, а також достовірне зниження частоти й тяжкості ускладнень інфекцій дихальних шляхів – у 39,1% пацієнтів, що перенесли ГРВІ.
35	Ніколаєва С. В., 2007 [47]	140 вагітних	100	Відзначено корекцію імунологічних порушень, поліпшення функції фетоплацентарного комплексу. Зниження рецидивів герпетичної інфекції на 70%, частоти загрози переривання на 55%, плацентарної дисфункції на 35%, передчасних пологів на 29,5% і сумарних перинатальних втрат на 35%.
36	Сидоренко Е. В., Дриянська В. Е., 2007 [71]	40 дорослих	25	Відзначено достовірне зниження вмісту прозапальних цитокінів, що свідчило про активніше купірування запалення. У крові нормалізувалися показники ПОЛ-АОЗ, що розцінювалося як потенційований вплив препарату на антибактеріальну терапію.
37	Шиманська І. Г., 2007 [28]	32 дорослих	32	У результаті проведеного лікування у 15 пацієнтів (46,9%) епізоди рецидивів герпесу були відсутні на тлі терапії, 9 (28,1%) відмітили скорочення тривалості та активності клінічних проявів, у 28 (87,5%) після проведеного лікування генітальний герпес не виявляли методом ПЛР, а також вірус не ідентифікували в 7 пацієток з асимптомним перебігом генітального герпесу.

38	Герасимова Т. В., Гопчук О. М., 2007 [24]	150 дорослих	150	Клінічна ефективність запропонованої схеми лікування становила 82,8%. У період лікування загострень запального процесу не спостерігалося, нормалізувався біоценоз, у 64% жінок ПЛР відносно ВПГ була негативною; частота рецидивів герпетичної інфекції знижувалася у 2-3 рази.
39	Глей А. І., 2008 [81]	258 дорослих	112	ПРОТЕФЛАЗІД®, як монотерапія, за розробленою схемою достовірно скорочує тривалість вірусемії протягом 2 місяців, порівнюючи з хворими, які не отримували протівірусної терапії.
40	Сундуков А. В. і співавт., 2008 [6]	75 дорослих	75	ПРОТЕФЛАЗІД® скорочує кількість рецидивів у 8,2–8,4 рази, збільшує міжрецидивний період більш ніж у 2,5 рази. У терапії герпесу зостер максимальна лікувальна ефективність відзначена в комбінації з ацикловіром. У терапії простого герпесу ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® порівнянн з ацикловіром. У терапії інфекційного мононуклеозу також було відмічено ефективність препарату, яка проявлялася в позитивній клінічній динаміці та стабілізації гематологічних показників.
41	Флакс Г. А., 2008 [30]	55 дорослих	35	Досягнуто зменшення частоти загострень, нормалізацію лабораторних показників (зникнення вірусу в пробах ПЛР, зниження та/або зникнення титру антитіл методом ІФА в гострий період прояву ГГ і, що особливо важливо, в період ремісії).
42	Чоп'як В. В. Потьомкіна Г. О., 2008 [70]	25 дорослих	25	ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє значному поліпшенню загального самопочуття у більшій частини (80%) пацієнтів, регресу основних симптомів, володіє імунорегулюючою дією, сприяє збільшенню маси кілінінгової субпопуляції лімфоцитів через Т-цитотоксичні лімфоцити, функціональну здатність НК-клітин до синтезу інтерферонів, зменшує супресивну активність регуляторних CD4+/CD25+ лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів, активуючи тим самим набутий і вроджений протівірусний контроль.
43	Попова Т. В., 2008 [31]	128 дорослих	98	Було встановлено, що загальна ефективність повторного курсу терапії становила 93,8%, у більшості пацієнток спостерігався стійкий регрес симптомів запалення, нормалізація мікрофлори піхви.

44	Долгов Г. В., Абашин В. Г., 2009 [48]	62 дорослих	34	Після закінчення лікування пацієток основної групи найсприятливіші адаптаційні реакції, порівнюючи з вихідним рівнем, достовірно збільшилися на 60%. Про підвищення природної резистентності пацієнтів основної групи свідчить аналіз змін показників системи нейтрофільних гранулоцитів і після комплексного лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®. Показано, що введення препарату значно і достовірно збільшує бактерицидність сироватки крові та фагоцитоз.
45	Ісаков В. А., Єрмоленко Д. К., 2009 [32]	25 дорослих	25	Частота рецидивів зменшувалася в 7,5 рази і рецидиви клінічно протікали легше, у 32% не було рецидивів протягом року. Середні показники міжрецидивного періоду зросли в 2,8 рази. Позитивна динаміка відзначалася і в імунологічних показниках. Після курсу лікування у 23 хворих (92%) методом ППФ віруси герпесу протягом 6 міс. не виділялися.
46	Риков С. О., Знаменська М. А., 2010 [66]	134 дорослих	50	ПРОТЕФЛАЗІД® сприяв швидшому поліпшенню клінічних офтальмологічних показників у більшості пацієнтів. У динаміці лікування спостерігалось більш швидке зменшення інтенсивності корнеального синдрому, виділень у кон'юнктивальній порожнині, набряку рогівки, запальної інфільтрації. Застосування препарату дало змогу зменшити тривалість лікування пацієнтів (у середньому на 4-5 днів) і знизити частоту рецидивів – на 36%.
47	Сидоренко Е. В., 2010 [73]	60 дорослих	25	ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії призводив до більш виражених клініко-мікробіологічних ефектів, а також до зниження продукції прозапального ІЛ-8, просклеротичного ТФР- α і рівня АТ до ЕТ.
48	Камілов Х. М. і співавт., 2011 [67]	38 дорослих	38	Відзначено швидкий регрес симптоматики, відновлення гостроти зору (88,9% випадків). Лізис преципітатів протягом 1–1,5 міс. Частота рецидивів знижувалася до 5%.
49	Азімова Е. І. і співавт., 2011 [50]	60 вагітних	30	Комплексна терапія із включенням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® перешкоджає розвитку імунodefіцитного стану, покращує функцію плаценти, що дає змогу знизити акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із рецидивуючою герпетичною інфекцією.
50	Романюк М. Г. і співавт., 2011 [35]	580 дорослих	312	На тлі терапії позитивна кінична динаміка, епітелізація спостерігалася в середньому на 6 день терапії (у групі порівняння – на 8 день). Середнє число рецидивів у пацієнтів із 6 разів на рік знижувалося до 3.

51	Турлібекова С. С., 2011 [59]	48 дітей	23	У дітей на 12 день відзначалася позитивна динаміка всіх клінічних симптомів з повною елімінацією вірусу. Через 1 рік після лікування рівень SLPI в крові пацієнтів групи спостереження достовірно знижувався і не відрізнявся від норми (1 260±101, порівнюючи із 1 122±76 пг/мл, на відміну від хворих контрольної групи з вищими показниками (1 433±66 пг/мл).
52	Шамсієв Ф. М., і співавт., 2011 [60]	169 дітей	169	Застосування нової схеми прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД® зумовлює тривалішу ремісію і у такий спосіб демонструє не тільки більш виражений терапевтичний, а водночас і стійкий протирецидивний ефект. Доведено, що подвійна (імунокоригувальна та протівірусна) дія препарату посилюється при застосуванні за новою схемою.
53	Басєв А. І. і співавт., 2011 [34]	345 дорослих	80	Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні мікст-ІПСШ є ефективним і безпечним засобом, що було підтверджено клінічним покращенням, нормалізацією імунологічних і біохімічних показників, відсутністю побічних ефектів і небажаних реакцій.
54	Білецька Г. А. і співавт., 2011 [61]	75 дітей	30	Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії дітей з ІМ, скорочує тривалість маніфестації проявів хвороби та термінів перебування дітей у стаціонарі, зменшує можливість виникнення рецидивів.
55	Запольський М. Е., 2012 [26]	88 дорослих	32	На тлі терапії епітелізація ерозій і бульозних елементів у 96,9% пацієнтів основної групи завершилася до 9–10-го дня лікування. Повторні рецидиви МЕЕ протягом року відзначено у 12,5% хворих. ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГМЕЕ має імунокоригувальний, антиоксидантний, детоксикаційний ефект, що надзвичайно важливо за герпесіндукованих аутоімунних процесів.
56	Бенюк В. О. і співавт., 2012 [49]	90 вагітних	30	Відзначено позитивну динаміку в імунологічних показниках, рідше на 50% ресструвалася акушерська та перинатальна патологія. Частота переривання вагітності на ранніх термінах знизилася з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарної недостатності – з 46,7 до 23,3%; передчасних пологів – з 16,7% до 12,0%; передчасного розриву навколоплідних оболонок – з 46,7 до 20%; розвитку аномалій пологової діяльності – з 26,7 до 10%. Застосування препарату дало змогу вдвічі зменшити частоту розвитку патології в новонароджених: асфіксії з 43,3% до 23,3%; проявів інтраамніального інфікування з 23,3% до 10%, розвитку генералізованої інфекції з 11,3% до 0%.

57	Рижко П. П., Рощенко Л. В., 2012 [35]	110 дорослих	110	ПРОТЕФЛАЗИД®, як монотерапія, скорочував тривалість перебігу рецидивів захворювання в середньому з $7,7 \pm 0,1$ до $4,8 \pm 0,08$ доби, у 85 (77,3%) пацієнтів відмічалось зменшення тяжкості перебігу захворювання, а також частоти рецидивів більш ніж у 2 рази.
58	Клименко П. М. і співавт., 2012 [36]	40 дорослих	30	На тлі терапії відзначалася позитивна клінічна динаміка (регрес висипань, зменшення свербіння, печіння) у середньому на 4 день, скорочення тривалості рецидиву в 1,5 рази і зменшення частоти рецидивів.
59	Рак Л. М., Юзько О. М., 2013 [37]	64 дорослих	32	На тлі терапії спостерігалася більша позитивна динаміка регресу клінічних проявів, стабільна терапевтична відповідь (через місяць спостережень) і зменшення частоти рецидивів.
60	Резніченко Н. А., 2013 [82]	200 вагітних	200	На тлі терапії у більшості пацієнок регресували клінічні прояви вульвовагініту, нормалізувалася мікрофлора піхви, знижувалася (в 1,77 рази) частота реєстрації діагностично значущих збудників. В імунологічних показниках спостерігалася позитивна корекція в системному і місцевому імунітеті, знижувався рівень прозапальних цитокінів. 73% жінок народили здорових дітей.
61	Борисова Т. П., Толченнікова Е. Н., 2013. [73]	54 дитини	54	На тлі терапії у більшості пацієнтів нівелювалися ознаки вірусної активності, зменшилася частота реєстрації гематурії, покращився функціональний стан нирок, спостерігалася корекція інтерферонового статусу, у 2,7 рази підвищувався рівень α -, у 3,6 рази – γ -ІФН і знижувався рівень прозапальних цитокінів.
62	Знаменська Т. К. і співавт., 2013 [40]	110 дітей	40	На тлі терапії скорочувався час перебування пацієнтів у реанімації та застосування ШВЛ, швидше регресувала жовтяниця, менш вираженими були нейросонографічні зміни (вентрикулодилатація), кращою була внутрішньомозкова гемодинаміка.
63	Колесник М. О. і співавт., 2014 [74]	83 дорослих	20	ПРОТЕФЛАЗИД® сприяє нормалізації цитокінового фону в крові та сечі, що свідчить про купірування запальних реакцій. Швидший ерадикації збудників (вірусу простого герпесу та уреплазм), що проявлялося зниженням титрів специфічних антитіл класу IgG.

64	Корнацька А. Г., 2015 [38]	70 дорослих	70	<p>Відзначено збільшення рівня показників місцевого імунітету. Зокрема, рівень секреторного IgA підвищився до 10-го дня лікування, залишаючись достовірно високими впродовж 8-тижневого періоду спостереження (з 984,32 до 2 496,19 мкг/л); рівень лізоциму підвищився до 10-го дня лікування, залишаючись достовірно високими впродовж 8-тижневого періоду спостереження (30,06 до 51,67 мкг/л); рівень C₃-компонента комплементу – збільшився до 10-го дня лікування і повернувся до вихідного рівня до закінчення 8-тижневого періоду спостереження (з 17,99 мкг/г білка на скринінгу до 37,47 мкг/г білка на 10-й день і 20,37 мкг/г білка на 8-му тижні). В обох випробовуваних групах відбулося значне, порівнюючи з вихідним, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПГ. Після завершення 10-денного курсу лікування, а також після завершення 2-х і 8-тижневого періоду спостереження ДНК ВПГ у мазках-зішкрібках з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки в жодному з випадків виявлено не було. У всіх випробовуваних відбулося значне, порівнюючи з початковим, зменшення рівня маркерів ВПГ (IgG, IgM) після завершення 10-денного курсу лікування, 2-го і 8-тижневого періоду спостереження.</p>
65	Бенюк В. О., 2015 [39]	70 дорослих	70	<p>Свідченням ефективності проведеної терапії було достовірне збільшення показників місцевого імунітету. Зокрема, рівень секреторного IgA і рівень лізоциму – підвищилися вже до 14-го дня лікування, залишаючись достовірно високими протягом усього періоду спостереження; рівень C₃-компонента комплементу – збільшився до 14-го дня лікування і повернувся до вихідного рівня до закінчення 4-тижневого періоду спостереження (24,7 мкг/г білка – на скринінгу; 33,0 мкг/г білка – на 14-й день; 24,5 мкг/г білка – до закінчення 4-тижневого спостереження). Відзначено значуще, порівнюючи з вихідним, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПГ. Після завершення 14-денного курсу лікування, а також після завершення 4-тижневого періоду спостереження, ДНК ВПГ у мазках-зішкрібках з епітелію слизової піхви/шийки матки не було виявлено в жодному з випадків. У всіх випробовуваних відбулося значуще, порівнюючи з вихідним, зменшення частоти виявлення хламідійної ДНК.</p>

Висновки

Систематичний огляд наукових джерел, присвячених результатам доклінічного вивчення, свідчить про наявність у діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® прямої противірусної дії стосовно ДНК, що містять віруси герпесу. ПРОТЕФЛАЗІД® має поліфармакологічну дію: блокує синтез вірусспецифічних ферментів – ДНК-полімерази та тимідинкінази в герпесінфікованих клітинах, індукує синтез ендогенних γ - та α -інтерферонів, має антиоксидантну активність, виявляє апоптозомодулюючу дію, посилюючи прямий противірусний ефект опосередкованою противірусною активністю.

Систематичний огляд літературних джерел, присвячених результатам багаторічного клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), підтвердив наявність широкого спектру противірусної дії відносно вірусів герпесу, що зі свого боку підтверджує достовірність результатів доклінічного етапу досліджень та доводить ефективність препарату при лікуванні захворювань, спричинених вірусами герпесу у клінічних умовах.

Детальний аналіз результатів післяреєстраційних клінічних досліджень свідчить про широке застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у дітей та дорослих (зокрема вагітних жінок) у клінічній практиці інфекційних хвороб, педіатрії, офтальмології, стоматології, гінекології, неонатології, урології, неврології для лікування захворювань, викликаних ГВ. Віддалені результати спостережень свідчать про зниження частоти рецидивів ГВІ після застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД (краплі). На основі даних науково-доказових матеріалів можна стверджувати, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) є етіопатогенетично обґрунтованим препаратом вибору в терапії різних клінічних форм ГВІ як у дітей, так і у дорослих у гострий період захворювання та у період реконвалесценції.

Висока клінічна ефективність та безпека підтверджені результатами застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні понад 3 200 пацієнтів (дорослі, діти, вагітні жінки) при проведенні більш як 65 клінічних досліджень із збігом спрямованості результатів проведеного лікування. Препарат добре переноситься хворими, без побічних ефектів.

Результати доклінічних та клінічних досліджень свідчать, про те, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) сприяє досягненню стійкого терапевтичного ефекту, ерадикації герпесвірусів та зниженню частоти рецидивів ГВІ.

Враховуючи високу ефективність та безпеку лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні ГВІ, його застосування обґрунтовано та впроваджено у методичних рекомендаціях та інформаційних листах в Україні та за кордоном.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Возіанова Ж. І. Інфекційні та паразитарні хвороби. К.: Здоров'я, 2000. – С. 157.
2. Ісаков В. А. та ін. Герпес: патогенез та лабораторна діагностика: Керівництво для лікарів. С-Пб, 1999. – С. 192.
3. Кубанова А. А., Зудін А. Б. Герпетична інфекція: особливості перебігу, діагностика, проблеми лікарської резистентності. Вісник дерматології та венерології. 2000 (3). – С. 10.
4. Атаманюк В. П. та ін. Новий антигерпетичний препарат Протефлазід. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами Одеса, 2002. – С. 263.
5. ПРОТЕФЛАЗІД: Інформаційні матеріали за властивостями та методиками застосування. Київ, 2002. – 69 с.

6. Скриньок А. В. та ін. Звіт про результати клінічних випробувань препарату Протефлазід у терапії герпесвірусних інфекцій. Москва. 2008. – 17 с.
7. Рибалко С. Л. Проведення додаткових доклінічних випробувань препарату Протефлазід (Звіт). Київ, 2002.
8. Дерябін П. Г. Експериментальне вивчення протівірусної ефективності діючої речовини препарату Протефлазід на клітинних моделях ВПГ-1 та ЦМВ інфекцій людини (Звіт). Москва, 2013 року.
9. Рибалко С. Л. Аналіз антивірусних властивостей діючих речовин Протефлазиду та екстраполяція діючих *in vivo* доз на людину (Звіт). Київ, 2011.
10. Рибалко С. Л. Проведення додаткових доклінічних випробувань нових форм препарату Протефлазід (Неофлазід). (Вивчення специфічної дії сиропної форми Протефлазиду на віруси Епштейна-Барр та ВІЛ-інфекції) (Звіт). Київ, 2003.
11. Рибалко С. Л. Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції Протефлазід (Звіт). Київ, 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. Інтерферогенна та апоптозмодулююча активність препарату Протефлазід. Вісник Вінницького ДУ, 2002(6). – С. 281.
14. Гриневич О. Й. та співавт. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність при Епштейна-Барр-вірусній інфекції в умовах доклінічного вивчення; ефективність та безпека в клініці (систематичний огляд). Japan. Educ. and Scient. Review, 2015 (9). – С. 113.
15. Венцівський Б. М. Відкрите дослідження з вивчення переносимості та попередньої оцінки ефективності препарату Протефлазід виробництва ТОВ «НБК «Екофарм» у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, зумовленої *Herpes genitalis* (Звіт). Київ, 2000. – 21 с.
16. Вовк І. Б. та ін. Використання флавоноїдів у комплексному лікуванні жінок із запальними захворюваннями геніталій вірусно-бактеріальної етіології. Здор. жінок, 2002 (4). – С. 43.
17. Андрієць О. О. та ін. Особливості перебігу вольвовагінітів вірусної етіології у дівчат препубертатного та пубертатного віку. Буковинський медичний вісник, 2004 (1). – С. 15.
18. Андрієць О. О. Комплексне лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток та підлітків з використанням Протефлазиду. Репродуктивне здоров'я жінок, 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. Ромашенко О. В. та ін. Клініко-мікробіологічна, імунологічна оцінка ефективності використання Протефлазиду в комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок Репродуктивне здоров'я жінок, 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. Репродуктивне здоров'я жінок, 2006 (1). – С. 187.
24. Герасимова Т. В., Гопчук О. М. Застосування Протефлазиду у комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією. Репродуктивне здоров'я жінок, 2007 (1). – С. 76.

25. Запольський М. Е. Сучасні методи на герпетичну інфекцію. *Здор. жінок*, 2006 (1). – С. 104.
26. Запольський М. Е. Багатоформна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусом. Епідеміологія та патогенетично обґрунтована терапія. *Клін. імунол. Алерг. Інфект*, 2012 (8). – С. 1.
27. Лісова В. М., Яковлева Є. В. Препарат Протефлазід у терапії хворих генітальним герпесом. *Здор. чоловік.*, 2006 (1). – С. 138.
28. Шиманська І. Г. Терапія рецидивуючих та малосимптомних форм генітального герпесу. *Рецепт*, 2007 (6). – С. 97.
29. Айязтулов Р. Ф. Протефлазід у комплексному лікуванні змішаної сечостатевої інфекції у чоловіків. *Здор. чоловік.*, 2006 (3). – С. 133.
30. Флакс Г. А. Нові технології лікування герпесвірусної інфекції із застосуванням препарату Протефлазід. *М*, 2008. – С. 5.
31. Попова Т. В. Диференційний підхід до комплексного лікування та профілактики запальних захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок. *Одеса*, 2008. – С. 21.
32. Ісаков В. А., Єрмоленко Д. К. Ефективність препарату Протефлазід у терапії генітального герпесу (Звіт). *С-Пб*, 2009. – С. 12.
33. Романюк М. Г. та ін. Використання Протефлазиду при лікуванні генітального герпесу серед чоловіків. *Здор. чоловік.*, 2011 (1). – С. 180.
34. Басв А. І. та ін. Обґрунтування застосування Протефлазиду при мікст-ПСПШ (зі спілкування 1–4). *Зап. дерматол. та венерол.*, 2011 (3–4). – С. 25.
35. Рижко П. П., Рощенко Л. В. Лікування герпесвірусної інфекції із застосуванням препарату Протефлазід у дерматологічній практиці. *Клін. імунол. Алерг. Інфект*, 2012 (1) – С. 1.
36. Клименко П. М. та ін. Застосування препарату Протефлазід для лікування уrogenітального герпесу. *Здор. чоловік.*, 2012 (4). – С. 82.
37. Рак Л. М., Юзько О. М. Застосування індукторів ендогенних інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки. *Здор. жінок*, 2013 (7). – С. 138.
38. Корнацька А. Г. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у пацієток із загостренням герпетичної інфекції (2 фаза). *Київ*, 2015.
39. Бенюк В. А. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у пацієток з уrogenітальною вірусно-бактеріальною інфекцією (Звіт). *Київ*, 2015 року.
40. Знам'янська Т. К. та ін. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями. *Неонатолог., хірург. та перинат. Мед.*, 2013 (2). – С. 101.
41. Усачова О. В. Ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні дітей першого року життя з внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією. *Репродуктивне здоров'я жінок*, 2005 (2). – С. 165.
42. Вдовіченко Ю. П. та ін. Застосування Протефлазиду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з герпетичною інфекцією. *Репродуктивне здоров'я жінок*, 2003 (1). – С. 38.
43. Сірок В. В., Гордієнко О. В. Ефективність Протефлазиду у профілактиці вірусних інфекцій у вагітних. *Проблеми екол. та мед. генетики та клін. імунол.* *Київ*, 2003. – С. 347.
44. Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В. Оцінка ефективності препарату Протефлазід у схемах супресивної терапії герпетичної інфекції у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінок*, 2006 (1). – С. 88.

45. Нагорна В. Ф., Николаєва С. В. Механізм імуноспрямованої дії Протефлазиду під час вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності герпесвірусної етіології. *Здор. жінок*, 2007 (1). – С. 111.
46. Нагорна Н. Ф., Виноградов К. В. Ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні герпесвірусних інфекцій у дітей із вродженими вадами серця. *Перинатологія та педіатрія*, 2007 (1). – С. 76.
47. Николаєва С. В. Предгравідарна підготовка та ведення вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції. *Одеса*, 2007. – С. 25.
48. Долгов Г. В., Абашин В. Г. Досвід застосування Протефлазиду у сімейних пар зі звичною втратою вагітності, спричиненою вірусно-бактеріальною інфекцією. *Поліклініка*, 2009 (4). – С. 96.
49. Бенюк В. О. та ін. Периконцепційна профілактика та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом. *Здор. жінок*, 2012 (9). – С. 116.
50. Азімова Е. І. та ін. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. *Здор. жінок* 2011 (2). – С. 238.
51. Резніченко Ю. Г. та ін. Лікування цитомегаловірусної інфекції у дітей із гломерулонефритом. *Одеса*, 2007.
52. Крючко Т. А. та співавт. Досвід застосування Протефлазиду у комплексній терапії нейроінфекцій у дітей. *Імунологія та алергологія*, 2002 (3). – С. 60.
53. Єршова І. Б. та ін. Клініко-імунологічне обґрунтування застосування Лаферону та Протефлазиду при лікуванні серозних менінгітів у дітей. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. Київ, 2003. – С. 83.
54. Овчаренко Л. С. та ін. Нові шляхи санації внутрішньоклітинної інфекції в педіатрії. *Совр. педіатр.*, 2004 (4). – С. 82.
55. Овчаренко Л. С. та ін. Лікування герпетичної та цитомегаловірусної інфекції у дітей із вторинним імунодефіцитом. *Перинатологія та педіатрія*, 2006 (3). – С. 60.
56. Усачова О. В. та ін. Досвід застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при інфекційному мононуклеозі у дітей. *Репродуктивне здоров'я*, 2005 (4). – С. 192.
57. Чернишова О. Є. Лікування та реабілітація дітей з різним перебігом герпесвірусної інфекції. *Внутрішньоклітинні інфекції та стан здоров'я дітей у XXI столітті*, 2005 – С. 9.
58. Чернишова О. Є. та ін. Характер змін здоров'я дітей раннього віку, стану їх імунного та цитокінового статусу на тлі різного перебігу інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр. *Лікарська практика*, 2007 (1). – С. 24.
59. Турлібекова С. С. ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії вродженою цитомегаловірусної інфекції. *Валеологія*, 2011 (2). – С. 164.
60. Шамсієв Ф. М. та ін. Стан імунного статусу та ефективність Протефлазиду в комплексній терапії дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH-інфекцією. *Сучасна педіатр.*, 2011 (2). – С. 39.
61. Білецька Г. А. та ін. Можливі шляхи корекції терапії інфекційного мононуклеозу у дітей. *Труднощі діагностики та терапії інфекційних хвороб*, Суми, 2011.
62. Яковець В. В., Беліченко Ю. М. Використання противірусного препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні вірус-герпетичних захворювань слизової оболонки порожнини рота. *Інформаційний листок. № 5.* – 2004.
63. Герасимов С. В. та ін. Ефективність Протефлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку. *Репродуктивне здоров'я жінок*, 2006 (2). – С. 142.
64. Матяш В. І. та ін. Етіопатогенетична терапія важких форм герпетичної інфекції. *Сучасна терапія хворих на інфекційну та паразитарну патологію*. Харків, 2002.

65. Петруня А. М., Вороніков С. В. Ефективність Протефлазіду в комплексній терапії хворих з рецидивуючим герпетичним кератитом. Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. Київ, 2003. – С. 309.
66. Ріков С. О., Знаменська М. А. Сучасні погляди на етіологію та лікування герпетичних кератитів. Новини медицини та фармації. Офтальмологія, 2010. – С. 324.
67. Камілов Х. М. та ін. ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні герпетичних захворювань очей. Збірник наукових праць НВК з офтальмохірургії з міжнародною участю. Уфа, 2011 р.
68. Гошко О. Л. та ін. Вивчення інтерфероногенної та імуномодулюючої активності Протефлазіду у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи. Лабораторна діагностика, 2005 (4). – С. 30.
69. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції з використанням Протефлазіду та ультрафіолетового опромінення крові. Київ, 2006. – С. 18.
70. Чоп'як В. В. та ін. Ефективність монотерапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні хворих на хронічну EBV-вірусну інфекцію в стадії реактивації. Імунологія та алергологія, 2008 (1). – С. 3.
71. Сидоренко Є. В. та ін. Вплив Протефлазіду на продукцію цитокінів та 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., Толченнікова Є. М. Нові підходи до терапії дітей з гематуричною формою хронічного гломерулонефриту та супутньої хронічної ЕБВІ. Пробл. піт. педіатрії та вищої медичної освіти. Донецьк. 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 ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні вірусних ендоцервіцитів, ерозій шийки матки. Медицина залізн. транс. України, 2003 (4). – С. 57.
76. Федотов В. П. та ін. Застосування Протефлазіду в лікуванні хворих на рецидивуючий генітальний герпес. Дерматологія. Косметологія. Сексопатологія, 2003 (2-3). – С. 5.
77. Шведюк С. В. та ін. ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні уrogenітального хламідіозу, що поєднується з генітальним герпесом. Пробл. екол. та мед. генетики та клінічної імунології. Київ, 2003. – С. 376.
78. Нікіфорова Т. О. та ін. Клініко-імунологічна ефективність Протефлазіду 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. ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр. Сучасні інфекції, 2005 (3-4). – С. 121.
82. Резніченко Н. А. Імуномодулятор у лікуванні перинатальних інфекцій. Пит. експериментальної та клінічної медицини, 2013 (17). – С. 3.

Посилання: Матяш В. І., Гриневич О. Й., Панасюк О. В., Соломаха Л. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність при інфекціях, спричинених вірусами герпесу в умовах доклінічного вивчення та ефективність/безпека застосування у клінічній практиці (систематичний огляд) // *Yale Review of Education and Science*. – 2015. – No.1. (16). – P. 423–462.

2.2. ПРОТЕФЛАЗИД®: ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ. СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ЗА БЕЗПЕКОЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ

Г. В. Бекетова¹, О. Й.Гриневич², Л. М. Соломаха², Н. І. Головня¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: CLINICAL EXPERIENCE IN CHILDREN OF YOUNG AND PRESCHOOL AGE – SYSTEMATIC REVIEW OF POSTMARKETING SURVEILLANCE

G. V. Beketova¹, O. Y. Grynevych², L. M. Solomakha², N. I. Golovnia¹

¹Shupyk National Medical Academy for Post-graduate Education, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Scientific literature data on the experience of use of PROTEFLAZID® (drops) and FLAVOVIR® (syrup) for the treatment of viral diseases in children of the first six years of life are analysed in the article. A systematic review was conducted on the basis of postmarketing comparative clinical trials and long-term follow-up (during the period of 2002 to 2016) that involved about 1500 children (the intent-to-treat population comprised more than 800 of them). The safety and efficacy of the PROTEFLAZID® (drops) and FLAVOVIR® (syrup) usage in children for the treatment of viral infections have been proven.

Key words: PROTEFLAZID®, FLAVOVIR®, herpetic infections, ARVI, treatment, children.

Вступ

Актуальність. У клінічній практиці особливе місце посідає профілактика та лікування вірусних інфекцій, що зумовлено їх широким розповсюдженням як у дітей, так і у дорослих. Добре відомо, що вірусами простого герпесу I/II типів інфіковано 80–90% населення, Епштейн-Барр та цитомегаловірусом – до 70%, у зв'язку з чим герпесвірусна патологія є однією з найважливіших проблем сучасної педіатрії та неонатології [8]. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) мають стабільно високий рівень у структурі загальної інфекційної захворюваності населення як у всьому світі, так і в Україні. Серед дітей віком до 17 років їх рівень становить понад 60 тис. випадків на 100 тис. населення (вище, ніж у дорослих, у 3,3 раза, у т. ч. грип – 979, перевищуючи рівень у дорослих у 2,8 раза) [5]. У Польщі останніми роками респіраторні інфекції щороку становлять близько 40% усіх випадків госпіталізації. Це співвідношення досягає 90% у грудному віці та до 70% у перші 4 роки життя [1]. У дітей, які починають відвідувати дитячі установи, характерні повторні (рекурентні) респіраторні інфекції. Саме ці діти складають групу ризику розвитку хронічних захворювань носоглотки та формування бронхіальної астми, оскільки імунітет, що формується після перенесених ГРВІ, є видо- та типоспецифічним, що зумовлює часте виникнення нових випадків захворювання [1, 7, 34].

При лікуванні вірусних інфекцій великий вплив на процеси одужання має елімінація збудника та характер імунної реакції організму. У світовій практиці вважається, що найкоротший і найефективніший шлях лікування вірусної патології можливий за впливом на

етіологічний чинник. Проте часто етіотропна терапія таких захворювань стає проблематичною з огляду на величезну кількість збудників та нечисленність вибірково діючих препаратів з підтвердженою клінічною ефективністю і безпекою. В даний час відомо кілька груп препаратів, дія яких ґрунтується на пригніченні реплікації вірусів. Однак застосування їх у педіатричній практиці обмежене через високу токсичність, оскільки метаболізм вірусів тісно пов'язаний з метаболізмом клітин організму господаря, і вплив на вірус майже неминуче впливає на клітини організму дитини, що росте і розвивається. Крім того, при лікуванні хронічних форм вірусних інфекцій виникають певні труднощі: за допомогою етіотропної терапії не завжди можна досягти позитивного результату, якщо у пацієнта є імунні розлади або розвивається оксидативний стрес (ОС). Тому комплекс лікувально-реабілітаційних заходів має включати препарати, що нормалізують функціонування імунної системи (ІС) та пригнічують надмірну активність вільнорадикальних процесів. Відомо, що етіотропні засоби руйнують або пригнічують активність збудника, тоді як імунотропна терапія прямо або опосередковано підвищує функціональну активність фагоцитів, посилюючи їх протинфекційний ефект, стимулює реакції клітинної та гуморальної ланки ІВ. Усунення ОС, що підвищує ступінь захисту клітинних мембран, покращує ефективність лікувально-реабілітаційних заходів.

Вирішення проблеми підвищення ефективності терапії вірусних інфекцій стало можливим завдяки використанню в широкій медичній практиці оригінального лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна), діюча речовина якого отримана з рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Основним біологічно активним компонентом діючої речовини є комплексна сполука О- та С-глікозидних флавонів: трицину, лютеоліну та апігеніну. Для дітей ПРОТЕФЛАЗІД® рекомендований також у лікарській формі сиропу, під торговою маркою ФЛАВОВІР®.

Лікарський препарат ПРОТЕФЛАЗІД® характеризується наявністю низки основних фармакодинамічних властивостей:

- етіотропна дія: а) пригнічує вірусоспецифічні ферменти синтезу РНК- та ДНК-вірусів (тимідинкіназу, РНК- і ДНК-полімерази, зворотну транскриптазу), що супроводжується зниженням здатності або повною блокадою реплікації вірусних нуклеїнових кислот і, як наслідок, унеможливує розмноження РНК- та ДНК-вірусів; б) пригнічує нейрамінідазну активність вірусів грипу, запобігаючи їх проникненню в організм через слизову оболонку дихальних шляхів або вихід вірусів з ураженої клітини, знижуючи ризик розвитку бактеріально-асоційованих ускладнень (напр. пневмонії) [3, 4, 7];

- патогенетична дія: а) має імунотропний механізм дії – оптимізує синтез ендогенних α - та γ -інтерферонів (ІФН), відновлює місцевий імунітет завдяки збільшенню рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA); б) має антиоксидантний механізм дії (у доклінічних дослідженнях встановлено, що діюча речовина препарату є ефективним засобом регулювання швидкості генерації супероксидних радикалів нормальними та трансформованими клітинами, засіб у дозі 5 мг/мл знижує генерацію супероксидних радикалів клітинами до нуля). Препарат сприяє зниженню активності перекисного окислення ліпідів та підвищенню активності антиоксидантного захисту, внаслідок чого знижується ендотоксикоз і підвищується стійкість клітин та тканин до шкідливої дії продуктів вільнорадикального окислення, рівень яких в організмі підвищений при більшості патологічних процесів, особливо при запаленні [1, 23].

Наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® поліфармакологічних властивостей (пряма противірусна, імунотропна та антиоксидантна дії) забезпечує одночасно

етіотропний та патогенетичний вплив як на вірусну інфекцію, так і на небажані процеси в організмі людини, викликані інфекцією. Вище перелічені властивості лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® є основою його широкого застосування в різних галузях медицини – профілактики та лікування низки інфекційних захворювань, викликаних вірусами: герпесу I та II типів, Епштейна-Барр, папіломи людини, гепатитів, грипу, цитомегаловірусом та іншими [7], а також у складі комплексної терапії при вірусно-бактеріальних та грибкових інфекціях. Активність препарату однаково висока як у перші години захворювання, так і наступні дні [2, 19, 21, 33].

У зв'язку з відсутністю у практичній медицині реальної можливості точно встановити тип збудника інфекційного процесу в першу добу хвороби, при виборі етіотропної терапії лікар покладається лише на власний досвід – як оцінки симптомів захворювання, так і застосування етіотропних противірусних засобів [14].

Враховуючи етіопатогенетичні аспекти вірусних захворювань (зокрема, грип та ГРВІ), шляхи та механізми інфікування, препарати вибору для їх лікування повинні володіти такими основними фармакодинамічними властивостями: – прямою противірусною дією широкого спектру (діяти на РНК- та ДНК-віруси) на всіх стадіях розвитку вірусної інфекції; – пригнічувати нейрамінідазну активність вірусів грипу; – мати високу біодоступність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів; – детоксикаційні та антиоксидантні властивості; – виявляти імунотропну дію на тлі високого рівня безпеки, біодоступності та ефективності [14, 26].

Проведені на етапі доклінічного вивчення експериментальні дослідження з лабораторними тваринами і культурами клітин довели, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® має специфічну антивірусну активність проти вірусів грипу, простого герпесу, Епштейна-Барр, гепатиту, адено-, папілома- та цитомегаловірусів, ВІЛ, позбавлений побічних ефектів та токсичної дії, що не створює фармакологічного навантаження на органи детоксикації та виведення; має м'який імуностимулюючий ефект, на підставі цього лікарський засіб рекомендований для застосування у дітей [4, 11]. Однак, незважаючи на багаторічний досвід використання в медичній практиці лінійки лікарських засобів на основі препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, можливість їх застосування у дітей раннього та дошкільного віку викликає низку питань у багатьох педіатрів, насамперед щодо безпеки використання препарату та його можливого впливу на постнатальний розвиток дитини. На такі запитання ми намагалися відповісти у цьому систематичному огляді.

Мета роботи

На основі постмаркетингових порівняльних клінічних досліджень та спостережень провести аналіз науково-практичних даних доказової бази, що підтверджує ефективність та безпеку лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) й ФЛАВОВІР® (сіроп) для лікування захворювань вірусної етіології у дітей перших 6 років життя.

Матеріали та методи

Наукові публікації, звіти з клінічних досліджень, систематичний аналіз.

Результати та обговорення

У систематичному огляді проведено аналіз результатів досліджень лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) й ФЛАВОВІР® (сіроп) у клінічній практиці, опублікованих упродовж 2002–2016 років.

Значна частина наукових даних присвячена досвіду клінічного використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при опортуністичних інфекціях, розвиток яких відбувається в умовах імунодефіцитного стану. Серед них чільне місце належить вірусам простого герпесу I та II типів, ЦМВ та хламідійним інфекціям. Підвищення рівня інфікованості жінок фертильного

віку вказаними збудниками призводить до того, що інфекційна патологія плоду та новонародженого стає однією з найважливіших проблем сучасної неонатології. Частота даної патології коливається від 6 до 53% і має тенденцію до зростання, причому ЦМВ посідає перші позиції серед її етіологічних факторів. У новонародженого, поряд з гострим перебігом інфекції, може відзначатись тривала персистенція збудника з формуванням латентного інфекційного процесу, імунодефіцитного стану, що у подальшому житті може стати одним із факторів рекурентної інфекційної захворюваності. Невизначеність у доцільності та термінах проведення досить токсичної противірусної хіміотерапії спонукають вчених до пошуку ефективних методів лікування цієї патології. Зокрема, Усачова Є. В. [30] показала ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при внутрішньоутробній ЦМВ-інфекції у дітей першого року життя. Оцінка результатів динамічного клініко-лабораторного дослідження продемонструвала нівелювання цитолітичного синдрому, досягнуто позитивного серологічного результату, що виявлялося у зникненні IgM проти ЦМВ та зниженні вмісту анти-ЦМВ IgG. Такі результати розцінюються як свідчення зниження антигенного навантаження, тобто пригнічення реплікації вірусу. У дітей з лікворно-гіпертензійним синдромом, за результатами огляду невролога та даними контрольної нейросонографії, було відзначено стабілізацію стану та відсутність подальшого збільшення розмірів III та бічних шлуночків мозку.

Результати спостережень Знаменської Т. К. та співавт. [16] також свідчать про ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у комплексній терапії дітей із внутрішньоутробною інфекцією, що виявлялося позитивною динамікою клінічних симптомів захворювання, зменшенням тривалості перебування новонароджених в умовах відділень інтенсивної терапії, зниження тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень, що веде до зменшення економічних витрат на лікування цієї категорії пацієнтів. Нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування внутрішньоутробної інфекції препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі).

На сьогодні відомо, що серед новонароджених групу підвищеного ризику складають недоношені, а серед них – маловагові діти, у яких є найбільш виражені та стійкі імунологічні дефекти [12]. Враховуючи важливу роль реакцій ОС у формуванні як компенсаторних, так і патологічних механізмів постнатальної адаптації дитини, особливо в умовах гіпоксії, вивчено стан показників прооксидантної та антиоксидантної систем захисту. У дослідженні Годованець Ю. Д., Бабінцева А. Г. [11] встановлено ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у комплексі лікування гострого періоду гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей у ранньому неонатальному періоді, враховуючи стан показників системи антиоксидантного захисту організму та деяких імунологічних показників. Показано позитивний вплив препарату на адаптацію новонароджених, достовірне зменшення частоти екстраневральних проявів гіпоксії. Результати параклінічних методів дослідження (загальний аналіз крові, показники прооксидантної та антиоксидантної системи захисту) підтвердили ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®.

Внутрішньоутробні інфекції часто є причиною інвалідизації дитини, зумовленої вродженими вадами розвитку (ВВР) та фоновими хронічними захворюваннями [6]. В роботі Нагорної Н. В., Виноградова К. В. [23] представлено результати вивчення ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при різних формах

перебігу герпесвірусних інфекцій у дітей із вродженими вадами серця. Показано, що через 3 та 12 місяців після терапії, проведеної диференційовано з урахуванням стадії інфекційного процесу, у суттєвої частини дітей, які мали гостре та/або загострення хронічного перебігу герпесвірусних інфекцій, були відсутні лабораторні маркери активності процесу, у більш ніж 70% пацієнтів з захворюванням виявлено достовірне зниження титрів специфічних IgG. Вивчення катамнезу за період першого року після лікування свідчило про достовірне зменшення частоти ГРВІ, гострих бронхітів, зниження частоти та тяжкості ускладнень інфекцій дихальних шляхів у пацієнтів, які отримували препарат.

Мета розробки дослідників Веселого С. В. та Климанського Р. П. [9] – вивчити вплив препарату ФЛАВОВІР® на стан активності імунної системи у дітей з вродженими вадами шлунково-кишкового тракту при різному перебігу інфекційного процесу, зумовленого персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Показником ефективності застосування препарату стало достовірне зниження активності прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6), ІНФ- α та ФНП- α та підвищення активності протизапальних цитокінів (ІЛ-10 та ІНФ- α). ФЛАВОВІР®, як у комплексі, так і як монотерапія, дозволив у більш короткі терміни усунути дисбаланс ІС, сприяв скороченню термінів лікування, не надаючи негативного впливу на організм дитини.

Доведено, що віруси простого герпесу, Епштейна-Барр, ЦМВ довгостроково персистують в організмі і, при зниженні його реактивності, можуть вражати серцево-судинну, травну, нервову, лімфоїдну, дихальну системи, провокуючи частий розвиток пневмоній. Овчаренко Л. С. та співавт. [24] показали позитивний ефект лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) щодо внутрішньоклітинних збудників (ЦМВ, хламідії) при лікуванні ГРВІ та профілактики бактеріальних ускладнень у таких дітей. Динаміка імунологічних показників свідчила про протизапальний ефект лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® внаслідок зменшення інфекційного антигенного навантаження. Повторний курс лікування резистентних форм захворювання через 1,5–2 місяці дозволив досягти нормалізації лабораторних показників у 100% випадків.

Доцільність та ефективність використання сиропу ФЛАВОВІР® у комплексному лікуванні позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку на тлі ЦМВ та/або герпесвірусної (I, II типів) інфекцій досліджувала Зализюк А. А. [15]. Показано, що препарат у складі комплексного лікування запобігає затяжному перебігу захворювання, скорочує терміни госпіталізації, відновлює ендокринну функцію тимусу, показників Т-клітинної ланки імунітету, усуває клінічні прояви пневмонії за відсутності побічної дії препарату.

У дослідженні Турлібекової С. С. [29] також показано, що ефективне лікування ЦМВ інфекції може бути забезпечене лише комплексною терапією – етіотропною та патогенетичною. Цей підхід зумовлений довічною персистенцією вірусу в організмі. Авторами доведено клініко-лабораторну ефективність комбінованої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у поєднанні з препаратами інтерферону.

Григорчук Н. В. та співавт. [13] вдалося усунути гострі явища герпесвірусної інфекції у 58 дітей, запобігти формуванню її клінічно маніфестних рецидивів. У всіх обстежених дітей удвічі зменшилася кількість та тривалість повторних респіраторних захворювань та частота їх бактеріально-асоційованих ускладнень.

Широко поширеним проявом первинного інфікування вірусом простого герпесу у дітей є гострий герпетичний стоматит. Герасимов С. В. та співавт. [10] показали, що ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), у терапевтичній дозі, на 2–3 дні скорочує тривалість первинного

гострого герпетичного гінгівостоматиту, зменшує частоту його рецидивів у немовлят і дітей раннього віку та порівняний за ефективністю з ацикловіром.

Шамсієв Ф. М. та співавт. [27, 32] у своєму дослідженні підтверджують значну патогенетичну роль імунних порушень у процесі формування гострої пневмонії, асоційованої з TORCH-інфекцією. Складність патогенезу, каскадність патологічних процесів та різноманітність механізмів реалізації, а також глибина імунних ушкоджень вказують на необхідність включення препарату з протівірусним та імунокорегуючим ефектом у тактику лікування пневмоній у таких дітей. Автори запропонували нову схему лікування із пролонгованим прийомом препарату протягом 5–6 місяців. Порівняльний аналіз за основними параметрами імунної системи показав, що ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у складі комплексного лікування за новою схемою сприяє більш швидкому поліпшенню клініко-імунологічної динаміки, підвищує активність імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, неспецифічних факторів захисту організму, при рекурентній пневмонії у дітей з герпесвірусною інфекцією.

Загальновідомо, що ранній та дошкільний дитячий вік (6 міс. – 6 років) характеризується підвищеною чутливістю дитини до ГРВІ, що є його онтогенетичною особливістю [7]. Зазвичай на початку захворювання його вірусну етіологію важко уточнити. У зв'язку з цим набуває особливої актуальності здатність призначуваного протівірусного препарату впливати як на РНК-, так і на ДНК-віруси, які зумовлюють виникнення ГРВІ [26].

У доклінічних дослідженнях та в клінічній практиці підтверджено, що ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп) інгібують реплікацію як РНК-, так і ДНК-вірусів за допомогою блокування ферментів, які специфічні для всіх вірусів (РНК- та ДНК-полімераза, тимідинкіназа, транскриптаза), а також пригнічують нейрамінідазу вірусів грипу. Ці властивості препаратів мають дуже важливе значення для здійснення профілактичних та лікувальних заходів за умов, коли складно визначити етіологію хвороби [14].

Найбільш сприйнятливою до ГРВІ категорією дитячого населення є вихованці будинків дитини. Підвищена захворюваність цього контингенту пов'язана з множинними відхиленнями у стані здоров'я та порушенням захисних сил організму. Ефективність та безпека лікарського засобу ФЛАВОВІР® для профілактики та лікування ГРВІ у вихованців будинку дитини вивчена в роботі Юліша С. І. та співавт. [33, 35]. Доведено клінічну ефективність препарату при лікуванні та профілактиці ГРВІ у дітей раннього віку. З огляду на застосування препарату зменшувалася частота важких форм захворювання та її ускладнень, з третього дня лікування спостерігали позитивну клінічну динаміку. Крім того, знижувалася в 2,3 раза захворюваність на ГРВІ, що підтверджує профілактичну дію лікарського засобу ФЛАВОВІР®. Юліш С. І. та співавт. [36] рекомендують ФЛАВОВІР® до застосування у здорових та дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями з метою неспецифічної профілактики ГРВІ у період підвищеної сезонної захворюваності на гострі вірусні інфекції.

Зубаренко О. В. та співавт. [17] також підтвердили ефективність препарату ФЛАВОВІР® у профілактиці інфекційних захворювань у дітей першого року життя на тлі відсутності алергічних реакцій та порушень з боку травного тракту.

У дітей з рекурентними інфекціями імунна система характеризується напруженістю процесів реагування та недостатністю резервних можливостей й тому особливе місце мають питання їх ефективної реабілітації. Метою роботи Зюзіної Л. С., Мизгіна Т. І. [18] було визначення клінічної ефективності застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® у комплексній терапії дітей раннього віку з рекурентними респіраторними захворюваннями.

Показано, що у пацієнтів, які приймали препарат, порівнюючи з контрольною групою, захворювання перебігало легше. Клінічні симптоми (інтоксикація, гіпертермія, бронхообструкція) та покращення загального стану відбувалися у більш короткий термін. У 1,2 раза скоротився час перебування хворих в стаціонарі. У катанезі визначено, що частота повторної госпіталізації дітей, які приймали препарат, з ускладненим перебігом вірусної інфекції була меншою майже в 3 рази, порівнюючи з контрольною групою. Автори відзначають, що лікарський засіб ФЛАВОВІР® (сироп) є ефективним, зручним у застосуванні препаратом, добре переноситься дітьми та не має побічних явищ.

У дослідженні Токарчук Н. І., Старинець Л. С. [28] показано, що лікарський засіб ФЛАВОВІР® у дітей раннього віку, хворих на ГРВІ та грип, сприяє відновленню функціонального стану тимусу (нормалізація рівня тимуліну), показників Т-клітинної ланки імунітету, інтегральних коефіцієнтів неспецифічних факторів захисту. Включення препарату ФЛАВОВІР® у терапію ГРВІ у дітей раннього віку сприяє скороченню терміну перебування в стаціонарі.

Кінаш Ю. М. [20] підтверджено, що фонові імунні відхилення у дітей з рецидивуючим бронхітом стосувалися переважно тимусзалежних лімфоцитів. Було достовірне зниження як головного пулу Т-клітин, так і субпопуляції Т-хелперів CD4, так і зниження кількості Т-супресорів CD8. ФЛАВОВІР® сприяв нормалізації рівнів цих показників.

Цимбалістою О. Л., Гаріджук Л. І. [31] вивчено вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ІNF- α у 90 дітей раннього віку, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії (ЗДА). В обстежених дітей відзначали підвищення вмісту цитокінів пропорційно до ступеня дефіциту заліза. Після клініко-рентгенологічного одужання активний запальний процес зростав у легенях у міру збільшення ступеня дефіциту заліза. Це підтверджено підвищенням рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 та TNF- α . Поєднання базової терапії пневмонії з препаратом ФЛАВОВІР® сприяє покращенню терапевтичного ефекту через зменшення активності запалення при всіх ступенях супутньої ЗДА. Показано, що ФЛАВОВІР®, завдяки протизапальним властивостям, є ефективним та безпечним для застосування у дітей раннього віку з ускладненою пневмонією на тлі ЗДА.

Результати аналізу клінічного застосування підтверджують ефективність лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп) у лікуванні як активної стадії вірусних інфекцій, так і при латентному перебігу захворювань у дітей, надаючи пряму протівірусну, імунокорегуючу та антиоксидантну дію. Моно- та комплексна терапія цими препаратами дозволяють у короткі терміни досягти елімінації збудників, усунути дисбаланс імунної системи, скоротити терміни лікування та прийому супутніх лікарських засобів, знизити ризик розвитку повторних епізодів захворювання та ускладнень. Перелічені терапевтичні ефекти дають підстави для широкого використання лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® та ФЛАВОВІР® у дітей з ГРВІ та грипом, герпесвірусними інфекціями, оскільки повністю відповідають етіопатогенетичним вимогам профілактики та лікування цих захворювань.

Слід підкреслити, що істотна перевага лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп) перед іншими лікарськими засобами, які використовуються в моно- та комбінованій терапії вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань полягає в тому, що зазначені препарати мають одночасно і етіотропний, і патогенетичний потенціали, у рекомендованих дозах вони безпечні та показані дітям від народження. Застосування цих лікарських засобів дає можливість уникати необґрунтованої поліпрагмазії та економити кошти пацієнтів.

У таблиці представлено основні результати 19 клінічних досліджень у хронологічній послідовності.

Таблиця. Результати клінічних досліджень ефективності та безпеки лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сироп) у дітей раннього віку в період з 2002 по 2016 р.

№	Автори, рік, джерело	Патологія	Кількість пацієнтів		Результати використання препаратів у клінічній практиці
			загальна	прийма-ли пр-г	
1.	Крючко Т. О. та співавт., 2002 [22]	Нейро-інфекції у дітей від 6 місяців до 7 років	20	20	У хворих з герпетичним ураженням ЦНС відзначався чіткий і стійкий ефект у динаміці клініко-лабораторних показників у процесі лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®: зниження явищ інтоксикації, поліпшення самопочуття, швидке усунення менінгеального синдрому, відновлення співвідношення CD4/CD8 з $0,7 \pm 0,21$ до $3 \pm 0,32$; підвищення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові IgG з $3,8 \pm 0,8$ до $8,4 \pm 1,8$; IgA з $0,1 \pm 0,6$ до $3,3 \pm 0,05$.
2.	Годованець Ю. Д., Бабінцева А. Г., 2005, [11]	Гіпоксичне ураження ЦНС у недоношених дітей у ранньому неонатальному періоді	54	22	Стабілізація загального стану спостерігалася у 21 дитини, яка приймала ПРОТЕФЛАЗІД® (95,5%), та у 15 дітей, які отримували загально-прийнятну терапію (46,9%, $p < 0,05$). Пригнічення перистальтики, відповідно, у 1 дитини (2,5%) та у 14 дітей (43,8%), $p < 0,05$; збільшення розмірів печінки – у 2 дітей (9,1%) та у 21 дитини (65,6%), $p < 0,05$. Достовірно більш висока активність каталази плазми крові (відповідно $1,7 \pm 0,11$ Е/хв. 1г білка та $1,2 \pm 0,08$ Е/хв. 1г білка, $p < 0,05$), рівень церулоплазміну (відповідно $46, 8 \pm 1,08$ Е/1г білка та $25,2 \pm 1,24$ Е/1г білка, $p < 0,05$) та рівень HS-груп плазми (відповідно $1,7 \pm 0,03$ мкмоль/1г білка та $0, 8 \pm 0,05$ мкмоль / 1г білка, $p < 0,05$). Достовірно зниження інтенсивності процесів ОМБ $70,6 \pm 1,88$ Е/1г білка при $106,9 \pm 2,79$ Е/1г білка ($p < 0,05$) у групі порівняння.
3.	Усачова О. В., 2005 [30]	Внутрішньо-утробна цитомегаловірусна інфекція у дітей першого року життя	54	23	ПРОТЕФЛАЗІД® сприяв зниженню рівня АЛТ до норми на $8 \pm 4,5$ доби. Позитивний серологічний ефект спостерігався у 52% обстежених дітей: зникнення анти-CMV IgM та зниження вмісту анти-CMV IgG як свідчення зниження антигенного навантаження внаслідок пригнічення реплікації вірусу. Відзначено стабілізацію стану дітей з лікворно-гіпертензивним синдромом та відсутність подальшого збільшення розмірів III та бічних шлуночків мозку

4.	Овчаренко Л. С. та співавт., 2005 [24]	ГРВІ на тлі хронічної персистенції внутрішньоклітинних збудників (хламідії та ЦМВ) у дітей віком від 1-го до 3-х років	60	30	<p>ПРОТЕФЛАЗИД® сприяв зниженню кількісних показників кілерних клітин (CD8, CD16). Антиоксидантна дія препарату показана у вигляді зниження (до нормальних значень) показників НСТ-тесту.</p> <p>Спостерігалось підвищення IgG та IgA на тлі зниження концентрації IgM.</p> <p>Після проведеного курсу лікування у 2 дітей з цитомегаловірусною інфекцією зберігався високий титр антитіл анти-СМВ IgG 1:20, IgM 1:100. Після повторного курсу терапії відзначалось зниження титру IgG до 1:4, IgM до 1:10.</p>
5.	Герасимов С. В., 2006 [10]	Первинний герпетичний гінгівостоматит у дітей раннього віку	34	17	<p>Показано, що у групі дітей, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД® на 2–3 дні раніше зникали висипання в ротовій порожнині, швидше нормалізувалась температура тіла, зникала слинотеча, нормалізувався апетит; загальна кількість доз нестероїдних протизапальних препаратів була достовірно меншою (12 ± 3 vs 17 ± 5, $p=0,001$).</p> <p>ПРОТЕФЛАЗИД® сприяв зменшенню рецидивів захворювання: у контрольній групі частота повторного звернення з приводу гінгівостоматиту становила 3/10, тоді як у групі дітей, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, рецидивів не було.</p>
6.	Нагорна Н. В., Виноградов К. В., 2007 [23]	Герпесвірусні інфекції у дітей із вродженими вадами серця	27	27	<p>Через 3 місяці після завершення лікування з використанням препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у хворих були відсутні лабораторні маркери активної течії ГВІ. При цьому рівні IgG до HSV-інфекції 1-го та 2-го типів залишалися високими у 1 дитини з гострим перебігом при початковому обстеженні. Спостерігалось зниження титру специфічних IgG більш ніж у 2 рази. У хворих на латентний перебіг ГВІ було констатовано достовірне зниження титрів специфічних IgG.</p> <p>Через 1 рік після курсу терапії у дітей були відсутні ознаки активності ГВІ (ІФА, ПЛР). У 10,0% дітей із загостренням хронічної течії та у 100,0% – з латентним перебігом герпесвірусних інфекцій реєструвалися діагностично незначні титри IgG.</p> <p>Через рік після курсу терапії також відзначалось зниження частоти респіраторних захворювань ($39,1,3 \pm 5,8$ до $43,4 \pm 10,4\%$) та гострих бронхітів ($35,6,5 \pm 10,3$ до $21,7 \pm 8,6\%$). Серед усіх зареєстрованих випадків ГРВІ достовірно збільшилася частка захворювань із легким перебігом ($69,5 \pm 9,5\%$), порівнюючи з даними на початок терапії. Більш ніж у 2 рази зменшилась кількість ускладнених форм інфекцій дихальної системи, знизилась частота призначення антибактеріальних препаратів ($52,1 \pm 10,4\%$), порівнюючи з даними до лікування – $82,6 \pm 7,9\%$.</p>

7.	Григорчук Н. В., 2008 [13]	Новонароджені з герпесвірусною інфекцією	100	100	Після проведеного лікування вдалося усунути гострі прояви інфекції у 58 дітей, перевести рецидивуючий перебіг хронічної герпетичної інфекції в латентний. У всіх обстежених дітей удвічі зменшилася кількість та тривалість повторних респіраторних захворювань, а також частота їх ускладнень.
8.	Сагатова М., Шамсієв Ф. М., 2009 [27]	Рекурентна пневмонія у дітей 3–5 років з герпесвірусною інфекцією	58	38	Відзначено достовірне збільшення CD3, CD4 та CD8 лімфоцитів ($p < 0,001$) через 3 місяці від початку прийому препарату. Концентрація IgG та IgM у сироватці крові та фагоцитарна активність нормалізувалася, порівнюючи з даними до лікування ($p < 0,001$).
9.	Юліш Є. І. та співавт., 2009 [36]	ГРВІ у дітей раннього віку	80	55	При профілактичному прийомі препарату ФЛАВОВІР® (сироп), кількість хворих на ГРВІ становила 22,2% ($n=6$) дітей, тоді як у контрольній групі за період спостереження захворіли 56,0% ($n=14$) дітей. Таким чином, в епідсезоні застосування препарату ФЛАВОВІР® дозволяє захистити від захворювання 77,8% дітей молодшого віку. У групі дітей, які отримували сироп з профілактичною метою, ГРВІ протікали у легкій формі, тяжкої течії не спостерігалось, тривалість перебігу ГРВІ склала в середньому $3,3 \pm 0,7$ дня, причому клінічно у них спостерігалися катаральні прояви на тлі субфебрильної температури, які купірувалися до кінця четвертої доби. Тоді як у контрольній групі тривалість ГРВІ становила $9,7 \pm 1,6$ доби, що зумовлено розвитком ускладнень (отит, бронхіт).
10.	Кінаш Ю. М. 2010 [19]	Рецидивні бронхіти у дітей 2–6 років	65	45	Через 3 місяці після лікування у всіх дітей, які приймали препарат, достовірно підвищувалися показники клітинного та гуморального імунітету: достовірно зростала кількість Т-клітин за рахунок CD4 та CD8 ($p < 0,05$). Відзначено зниження вдвічі значень IL-2, IL-10. Динаміка показників місцевого імунітету показала достовірне підвищення рівня лактоферину та sIgA
11.	Турлібекова С. С., 2011 [29]	Вроджена ЦМВІ у дітей віком до 1 року	48	23	Показано виражену позитивну динаміку клінічних симптомів (зниження температури тіла до нормальних значень, усунення дислептичного синдрому, поліпшення апетиту, емоційного тону дітей).

12.	Шамсієв Н. Х. та співавт., 2011 [32]	Бронхолегенева патологія, асоційована з TORCH-інфекцією у новонароджених та дітей до 6 років	169	82	Виявлено суттєві односпрямовані зміни у загальній кількості Т-лімфоцитів, включаючи імунорегуляторі субпопуляції ($p < 0,05$). У 53% обстежених спостерігалось підвищення відносного рівня В-лімфоцитів (CD20+) у 1,6 раза, а абсолютне – у 2,2 раза. Для обстеженої групи хворих дітей характерно підвищений вміст CD8+-клітин у 1,44 раза ($p < 0,05$) на тлі дефіциту Т-хелперів-індукторів ($p < 0,05$) достовірно зростає кількість CD3-лімфоцитів ($p < 0,001$). Незважаючи на те, що число CD3-лімфоцитів достовірно зростає у групі хворих дітей, нормалізації ці значення не досягли. Проведена імунорекція сприяла достовірному зниженню кількості CD16-клітин. Показники гуморального імунітету (кількість CD20+-клітин, рівні IgA, IgM та IgG), а також фагоцитарна активність лейкоцитів у пацієнтів наближалися до контрольних значень.
13.	Зализюк А. А., 2011 [15]	Негоспітальна пневмонія у дітей на тлі ЦМВ та/або ВПГ I, II	50	25	У групі дітей, які отримували ФЛАВОВІР®, спостерігалось скорочення термінів інтоксикаційного синдрому (6,67±0,32 доби, проти 10,7±0,8 доби у групі порівняння) ($p < 0,05$); показано достовірне зменшення тривалості стаціонарного лікування на 6,6±1,3 доби ($p < 0,05$). Зазначено достовірні зміни параметрів імунологічного статусу, порівнюючи з показниками дітей групи порівняння: нормалізація CD4+ Т-лімфоцитів, порівнюючи з початковими рівнями. ФЛАВОВІР® сприяв нормалізації рівня тимуліну та попереджав зменшення маси тимусу.
14.	Токарчук Н. І., Старинець Л. С., 2012 [28]	ГРВІ та грип у дітей від 1 міс. до 3 років	50	25	Показано нормалізацію CD+ Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,01$); CD4+ Т-хелперів, порівнюючи з вихідним рівнем (35,1±1,2% проти 42,7±1,2%; $p < 0,05$). Зазначалось достовірне підвищення фагоцитарного захисту та зниження специфічного імунного лімфоцитарно-моноцитарного потенціалу, порівнюючи з цим результатом до лікування ($p < 0,05$). Нормалізації рівня тимуліну та попередження подальшого зменшення маси тимусу. Зокрема, у групі дітей, які отримували ФЛАВОВІР®, збільшення рівня тимуліну становило 53,6% ($p < 0,05$). Тоді як у контрольній групі рівень тимуліну в сироватці крові достовірно знижувався на 32,3% протягом періоду лікування ($p < 0,05$).

15.	Цимбаліста О. Л., Гаріджук Л. І., 2013 [31]	Ускладнена позалікарняна пневмонія на фоні залізо- дефіцитної анемії	80	40	Результати дослідження показали достовірне ($p < 0,05$) зменшення тривалості стаціонарного лікування дітей, які отримували ФЛАВОВІР®. Препарат у складі базисного лікування сприяв достовірному зниженню вмісту прозапальних цитокінів, тобто підвищенню терапевтичного ефекту через зменшення активності запалення при всіх ступенях супутньої залізодефіцитної анемії.
16.	Знаменська Т. К. та співавт., 2013 [16]	Внутрішньо- утробні інфекції у новонароджених	80	40	Відзначено достовірне зменшення тривалості перебування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії ($13,4 \pm 0,3$ доби при $17,5 \pm 0,5$ доби у немовлят, які не приймали препарат), значне зменшення тривалості ШВЛ ($8,4 \pm 0,3$ доби проти $11,2 \pm 0,2$ доби у дітей, які отримували лише стандартне лікування). Під впливом препарату ПРОТЕФЛАЗІД® відмічена тенденція до швидкого зникнення жовтяниці. Наприкінці першого місяця життя її частота становила 7,5% при 12,5% у групі стандартного лікування. На 3 тижні життя методом нейросонографічного дослідження визначалися ознаки вентрикулодилатації (підвищення рівня шлуночкового індексу та показників вентрикулометрії), що свідчить про порушення гемоліквородинаміки. Але, у групі дітей, які отримували, крім базисної терапії, ПРОТЕФЛАЗІД®, вищезазначені показники були нижчими ($p < 0,005$). Рідше спостерігалася міжшлуночкова асиметрія. Достовірно меншою була ширина судинних сплетень, нижчою була частота перивентрикулярної лейкомаляції. За доплерографічним обстеженням спостерігалася більш інтенсивне поліпшення мозкової гемодинаміки: достовірно вищі показники швидкості кровотоку, зниження пульсового та резистентного індексів ($p < 0,05$).
17.	Зубаренко О. В. та співавт., 2015 [16]	Інфекційні захворювання у дітей першого року життя, які народилися від матерів-носіїв TORCH- інфекції	75	39	При профілактичному прийомі препарату ФЛАВОВІР® (сироп), відмічено статистично значуще зниження захворюваності: захворіло 17,94% дітей у групі, які приймали препарат ФЛАВОВІР® при 83,33% у групі порівняння. У хворих тривалість хвороби становила $6 \pm 0,7$ доби, у групи порівняння – $8,25 \pm 0,45$ доби.

18.	Зюзіна Л. С., Мізгіна Т. І., 2015 [18]	Діти віком від 1 місяця до 3 років з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту	78	40	У дітей, які приймали ФЛАВОВІР®, порівнюючи з контрольною групою, захворювання перебігало легше, зникнення симптомів інтоксикації, гіпертермії, обструктивного синдрому та покращення загального стану відбувалося у більш короткий термін. У 1,2 раза скоротився час їхнього перебування у стаціонарі.
19.	Веселый С. В., Климанський Р. П., 2016 [9]	Новонароджені з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, асоційованими з персистуючими внутрішньоклітинними збудниками	87	64	ФЛАВОВІР® у складі комплексного лікування персистуючої вірусної інфекції сприяв зниженню рівня специфічних імуноглобулінів, які до лікування перевищували верхню межу максимально допустимого показника у 8–9 разів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6), ІНФ- α , - γ та ФНО- α та підвищення активності протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІНФ- α . Відзначено відсутність маркерів збудників персистуючих вірусних інфекцій у сироватці після закінчення лікування.

Висновки

Аналіз наукових літературних джерел про результати клінічного застосування лікарських засобів, отриманих на основі діючої речовини, виділеної з рослини *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сіроп), підтвердив наявність у препаратів прямих противірусних, імуномодуючих, антиоксидантних властивостей. Застосування лікарських засобів дозволяє елімінувати збудника захворювання у короткий термін, усуває дисбаланс імунної системи дитини, сприяє скороченню термінів застосування супутніх лікарських засобів, тим самим знижуючи ймовірність несприятливих реакцій дитячого організму. У дітей із рекурентними захворюваннями доведено високу ефективність повторних курсів застосування зазначених лікарських засобів.

Результати систематичного аналізу наукових публікацій свідчать про хорошу клінічну ефективність та високий профіль безпеки лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ФЛАВОВІР® (сіроп) для лікування вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань у дітей, зокрема раннього віку, що дає підстави рекомендувати зазначені препарати для широкого застосування в неонатології та педіатричній практиці.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Katarzyna W. P., Włodzimierz G., Abramczuk E. et al. Non-influenza viruses in acute respiratory infections among young children. High prevalence of HMPV during the H1N1V.2009 pandemic in Poland. *Przegl Epidemiol*, 2014; 68: 627–632.
2. Kramarev S., Mikhailov V., Grynevych O. et al. Meta-Analysis of clinical trials results of efficacy and safety of the drug Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in children. *Asian Journal of Scientific and Educational Research*, 2016; №1(19): 766–783.
3. Porva Yu., Rybalko L., Palchykovs'ka L. Study of antiviral activity of a new plant origin preparation neoflazidum on a model of the hepatitis C virus. *Biopolymers and Cell*, 2015; 6: 465–472.

4. Starosyla D. B., Palchikovskaia L. I., Zavelevich M. P. Flavonoid compounds possessing broad spectrum of antiviral activities. 24 International Conference on Antiviral Research. – Sapporo, Japan. – April 16–19, 2012; 104.
5. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. WHO, 2001.
6. Антонов О. В., Антонова І. В., Турчанинов Д. В. Ідентифікація та аналіз причинно-наслідкових зв'язків у системі інфекційних захворювань – частота та характер вроджених вад розвитку. Епідеміологія та інфекційні хвороби, 2009; 5: 20–25.
7. Бекетова Г. В., Хайтович М. В., Гриневич О. Й. Імунофлазід у педіатрії: системний аналіз ефективності та безпеки застосування. Педіатрія. Східна Європа, 2014; 3(07): 141–152.
8. Бічний А. Г. Герпесвірусні інфекції у дітей. Діагностика, клініка та лікування. Роль у формуванні контингенту дітей, що часто хворіють. М: МАКС Прес, 2012; 144.
9. Веселий С. В., Климанський Р. П. Досвід застосування імунофлазиду в комплексному лікуванні різних форм герпесвірусної інфекції у дітей з вродженими вадами кишкової трубки. Український журнал хірургії, 2016; 2: 43–47.
10. Герасимов С. В., Чирун В. М., Вітківська Н. В. та ін. Ефективність Протефлазиду® при первинному герпетичному гігівостоматиті у дітей раннього віку. Репродуктивне здоров'я жінки, 2006; 2: 142–144.
11. Годованець Ю. Д., Бабінцева А. Г. Обґрунтування призначення препарату ПРОТЕФЛАЗІД у комплексі лікування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки, 2005; 4(24): 96–199.
12. Годованець Д. В., Шунько Є. С. Досвід використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні нозологічних захворювань у дітей в ранньому неонатальному періоді. В монографії: Адаптація новонароджених дітей: функціональний стан гепатобіліарної системи в нормі та при перинатальній патології – Чернівці: БДМУ, 2007; 200–208.
13. Григорчук Н. В., Олійник В. С., Булат Л. М. Герпетична інфекція – деякі особливості її реабілітації у дітей грудного віку. Експериментальна і клінічна медицина, 2008; 4: 99–90.
14. Гриневич О. Й., Матяш В. І. Етіопатогенетична профілактика та лікування грипу та ГРВІ: нові можливості. Укр. мед. часопис, 2011; 4 (84): 20–26.
15. Зализюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (14.01.10 – педіатрія). Харків, 2011.
16. Знаменська Т. К., Шевченко Л. І., Лошак О. О. та ін. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2013; 2: 101–106.
17. Зубаренко О. В., Десятська Ю. В., Шевченко І. М. та ін. Імунофлазід у профілактиці інфекційних хвороб у дітей першого року життя. Сучасна педіатрія, 2015; 1: 123–127.
18. Зюзіна Л. С., Мизгіна Т. І. Застосування противірусних препаратів рослинного походження з метою лікування та профілактики рекурентних захворювань у дітей раннього віку. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією, 2015; 34–35.
19. Камінський В. В., Шалько М. М., Михайлов В. С. та ін. Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень. Медичні аспекти здоров'я жінки, 2015; 6(92): 5–14.
20. Кінаш Ю. М. Клініко-імунологічна характеристика дітей з рецидивуючим бронхітом та диференційований підхід до їх реабілітації і профілактики. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (14.01.10 – педіатрія). Київ, 2010; 20.

21. Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б. та ін. Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей. Сучасна педіатрія, 2014; 5 (61): 1–7.
22. Крючко Т. А. Досвід застосування Протефлазиду у комплексній терапії нейроінфекції у дітей. Імунологія та алергологія, 2002; 3: 60.
23. Нагорна Н. В., Виноградов К. В. Ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні герпесвірусних інфекцій у дітей із вродженими вадами серця. Перинатологія та педіатрія, 2007; 1(29): 76–79.
24. Овчаренко Л. С., Вертегел А. А., Андрієнко Т. Г. та ін. Нові шляхи санації внутрішньоклітинної інфекції у педіатрії. Сучасна педіатрія, 2004; 4 (5): 82–84.
25. Резніченко Н. А. Імуномодулятор у лікуванні перинатальних інфекцій. Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей, 2013; 17: 3–9.
26. Рибалко С. Л., Краснобаєв Є. А., Жеребцова Е. М. Сучасний стан проблеми грипу А (H1N1) 2009. Україна. Здоров'я нації, 2010; 3 (15): 169–178.
27. Сагатова М., Шамсієв Ф. М. Аналіз ефективності Протефлазиду при бронхолегеневій патології у дітей із герпесвірусною інфекцією. Медична імунологія: СПб РО РААКІ, 2009; 4–5: 396.
28. Токарчук Н. І., Старинець Л. С. Використання імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності. Сучасна педіатрія, 2012; 1(41): 123–127.
29. Турлібекова С. С. ПРОТЕФЛАЗИД у комплексній терапії вродженої цитомегаловірусної інфекції. Валеологія, 2011; 2: 164–166.
30. Усачова Е. В. Ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні дітей першого року життя з внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією. Репродуктивне здоров'я жінки, 2005; 2(22): 165–166.
31. Цимбаліста О. Л., Гаріджук Л. І. Динаміка маркерів запалення в дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії. Перинатологія і педіатрія, 2013; 4(56): 33–36.
32. Шамсієв Н. Х., Мирсаліхова К. І., Алімова Д. П. та ін. Стан імунного статусу та ефективність Протефлазиду у комплексній терапії дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH-інфекцією. Сучасна педіатрія, 2011; 2(36): 39–41.
33. Юліш Є. І., Баличевцева І. В., Гадецька С. Г. та ін. Нові підходи до профілактики та терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, які проживають у будинках дитини. Сучасна педіатрія, 2009; 3(25): 15–18.
34. Юліш Є. І., Сорока Ю. А., Істраті М. А. та ін. Ефективність імунофлазиду у профілактиці гострих вірусних інфекцій у дітей дошкільного віку. Сучасна педіатрія, 2009; 4(26): 100–101.
35. Юліш Є. І., Чернишова О. С., Кривущов Б. І. та ін. Противірусні засоби в лікуванні та профілактиці гострих респіраторних захворювань у дітей, що часто і довго хворіють. Здоров'я дитини, 2011; 6: 95–99.
36. Юліш Є. І., Ярошенко С. Я. Діти, що часто хворіють, і тактика педіатра. Клінічна педіатрія, 2013; 6 (49): 102–108.

Посилання: *Beketova G., Grynevych O., Solomakha L., Golovnia N. Proteflazid®: Clinical experience in children of young and preschool age – systematic review of postmarketing surveillance // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2018. – Tom XLIV. – №260. – P. 75–81.*

2.3. МЕТААНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗІД® У ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

*С. О. Крамарьов¹, В. С. Михайлов², О. Й. Гриневич³, О. В. Виговська¹,
М. В. Леснікова², Л. А. Яценко², Т. А. Броун³*

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²ДС статистики України, ДП «НДІ статистичних досліджень», Київ, УКРАЇНА

³ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

META-ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS RESULTS OF EFFICACY AND SAFETY OF THE DRUG PROTEFLAZID® IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF HUMAN HERPESVIRUS INFECTION IN CHILDREN

*S. O. Kramarev¹, V. S. Mykhailov², O. Y. Grynevych³, O. V. Vygovska¹,
M. V. Lesnikova², L. A. Yaschenko², T. A. Broun³*

¹National Medical University of O. O. Bogomolets, Kyiv, UKRAINE

²Institute of Statistics Research, Kyiv, UKRAINE

³Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

18 publications involving 1 400 children between 2003 and 2014 years in a meta-analysis of clinical trials evaluating the efficacy and safety of the drug in the treatment of children PROTEFLAZID® with of human herpesvirus infection was included. The results show the high efficiency of application PROTEFLAZID® drug for the treatment of children with of human herpesvirus infection – CMV, EBV. Treatment with the drug contributes to the positive dynamics of the main clinical symptoms of disease and elimination of herpes viruses from the body.

Key words: meta-analysis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus infection, pediatrics, PROTEFLAZID®.

Вступ

Обґрунтування. Герпесвірусна інфекція людини (ВГЛ, ННВ) належить до найпоширеніших вірусних захворювань людини і посідає особливе місце в дитячій інфекційній патології.

У дитячому віці зараження відбувається найчастіше контактним, повітряно-крапельним або вертикальним шляхами, а у віці до 6 років близько 80% дітей інфіковані вірусом простого герпесу 1 і 2 (ВПГ) [1].

На сьогодні відомо 8 антигенних серотипів вірусів герпесу: вірус простого герпесу 1 і 2 (HSV-1, HSV-2), цитомегаловірус (CMV; вірус герпесу людини 5), вірус Епштейна-Барр (EBV, вірус герпесу людини 4), вірус вітряної віспи (оперізує герпес, вірус герпесу людини 3), а також віруси герпесу людини 6, 7 і 8. Віруси герпесу характеризуються мультисистемним тропізмом. Здатність збудників тривалий час перистувати в організмі, спричиняючи важкі, персистуючі, хронічні та латентні форми інфекції з періодичними загостреннями, характерна для ВГЛ-інфекції [21].

Проблема персистуючої внутрішньоклітинної інфекції є однією з актуальних проблем педіатрії через високу поширеність, тривале перебування в організмі дитини, можливу

патогенетичну участь у формуванні вторинних імунodefіцитів, доведений вплив збудників персистоючої внутрішньоклітинної інфекції на формування широкого спектру анте- та перинатальної патології [26].

Характерною рисою сучасної інфекційної патології є зростання хронічних інфекційно-запальних захворювань, що часто виникають на тлі персистоючого інфекційного процесу, спричиненого вірусом герпесу: ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, EBV [27].

Однією з найважливіших форм ВГЛ є інфекція, спричинена EBV. Антитіла до EBV виявлені, за опублікованими даними, у 40–60% дітей перших трьох років життя і у 80–90% дорослих [28].

У 90–95% випадків EBV викликає розвиток інфекційного мононуклеозу (ІМ). ІМ у дітей, незалежно від збудника та віку, є симптомокомплексом, який включає тривалу лихоманку, системну лімфаденопатію, гострий тонзиліт, гострий аденоїдит, гепатомегалію, спленомегалію, типові гематологічні зміни крові у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, моноцитозу, наявність специфічних клітин – атипових мононуклеарів або віроцитів. Наслідками ІМ за різними авторами є одужання, безсимптомне вірусоносійство, персистоюча, латентна, хронічна форма інфекції, онкологічний лімфопроліферативний процес: лімфома, карцинома носоглотки, лейкоплакія язика, лейкоплакія слизових оболонок ротової порожнини, рак шлунка, рак товстої кишки та ін., аутоімунні захворювання: системний червоний вовчак (СЧВ), васкуліт, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, некротичний ентероколіт (НЕК) та ін., синдром хронічної втоми, розрив селезінки тощо [14].

У людській популяції ЦМВ-інфекція є поширеним чинником внутрішньоутробного ураження плода з розвитком тяжких наслідків і причиною захворювань у дорослих і дітей різного віку [7, 22, 29].

Різноманітність клінічних проявів захворювання зумовлена здатністю ЦМВ реплікуватися практично на всі клітини організму: лейкоцити, тканинні макрофаги, моноцити, ендотеліальні, епітеліальні та нейрональні клітини, фібробласти. ЦМВ-інфекція може протікати гостро, хронічно та латентно, виявлятися у вродженій та набутій формах [29].

Тривала внутрішньоклітинна персистенція герпесвірусів в організмі інфікованої дитини, множинна спорідненість до різних органів і тканин, а також здатність до реактивації призводять до необхідності лікування, спрямованого на пригнічення репродукції інфекційного агенту при гострих проявах та розвиток адекватної імунної відповіді у майбутньому.

Одним із найбільш ефективних засобів, що виявляють виражену пряму протівірусну дію за рахунок інгібування таких вірусоспецифічних ферментів, як тимідинкіназа (ТК) і ДНК-полімераза, а також імунomodуюча дія, що сприяє індукції ендогенного інтерферону, є лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та створений на його основі сироп Флавозід® (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна). Діючими речовинами препаратів є флавоноїди, які пригнічують синтез ДНК вірусів в інфікованих клітинах через інгібування активності вірусоспецифічної ДНК-полімерази та ТК.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє синтезу ендогенних інтерферонів (ІФН), таких як α -ІФН, γ -ІФН, до фізіологічно активного рівня (без виникнення феномена рефракції), що підвищує неспецифічну стійкість до бактеріальних та вірусних інфекцій, нормалізує імунний статус. Препарат також запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів (інгібує вільнорадикальні процеси) та є модулятором апоптозу, що викликає загибель інфікованих клітин [23, 28]. Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® запобігає рецидиву захворювання та подовжує період ремісії.

Слід зазначити, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) демонструє високу біодоступність, він не токсичний; його можна активно використовувати в педіатрії та призначати дітям відразу після народження та вагітним жінкам.

Мета дослідження

Провести метааналіз клінічних досліджень та оцінку клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у дітей з ВГЛ-інфекцією (ЦМВ, ВЕБ).

Матеріали та методи

За допомогою інформаційно-пошукових систем Інтернету отримано дані клінічних досліджень, які вивчають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні ВГЛ-інфекції у дітей. Перелік обраних 18 публікацій, що відображають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у лікуванні ВГЛ-інфекції у 1 400 дітей за період з 2003 по 2014 рр., представлений у таблиці 1.

Програмне забезпечення: для забезпечення більшої надійності та точності розрахунки проводилися одночасно у двох спеціалізованих статистичних програмах RevMan та SPSS.

Критерії включення:

Дослідження, включені до метааналізу, мають відповідати таким критеріям:

1. Контрольовані дослідження, що допускають контроль або контрольну групу та спрямовані на вивчення клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) при лікуванні ВГЛ-інфекції (ЦМВ, ВЕБ) у дітей.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) у лікуванні ННВ-інфекції у дітей

Автор	Загальна кількість пацієнтів	Сфера застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®	Результат клінічних досліджень
<i>1. Публікації, що відображають ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) у лікуванні EBV-інфекції у дітей</i>			
Усачова О. В. [5]	38	Інфекційний мононуклеоз, викликаний EBV	Суттєве зниження клінічної картини захворювання, викликаного EBV, позитивна динаміка гемограми
Чернишова О. Е. [24]	30	Достовірне покращення клінічної картини захворювання, викликаного EBV, позитивна динаміка гемограми	Купірування симптомів гострої інфекції, перехід хронічної рецидивуючої герпетичної інфекції в латентну форму
Харченко Ю. Р. [8]	60	Інфекційний мононуклеоз, викликаний EBV	Суттєве покращення клінічної картини захворювання, викликаного EBV
Крамарьов С. О., Виговська О. В. [2]	55	Хронічна активна EBV-інфекція у дітей	Позитивна динаміка клінічних симптомів захворювання, викликаного EBV, припинення активності вірусу

Крамарьов С. О., Виговська О. В. [25]	35	Хронічна EBV-інфекція у дітей	Зникнення з крові маркерів активної реплікації вірусу: анти-EBV IgM VCA, EBV ДНК після лікування
Борисова Т. П. [17]	54	Гематурична форма хронічного гломеруло-нефриту та супутньої EBV-інфекції у дітей	Позитивна динаміка симптомів, поліпшення цитокінового статусу
Крамарьов С. О., Виговська О. В. [25]	243	Інфекційний моно-нуклеоз, викликаний EBV	Виражена позитивна динаміка показників Т-і В-клітинного імунітету, мінімізація ризику переходу гострої стадії в хронічну
2. Публікації, що відображають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ЦМВ-інфекції у дітей			
Усачова О. В. [7]	23	Внутрішньоутробна ЦМВ-інфекція у дітей	Позитивна динаміка клінічних симптомів захворювання, стабілізація специфічних імунологічних показників
Резніченко Ю. Г. [15]	65	ЦМВ-інфекція у дітей з гломерулонефритом	Нормалізація показників імунітету
Знаменська Т. К. [9]	200	Новонароджені діти матерів з герпетичною та ЦМВ-інфекцією	Поліпшення клінічного стану новонароджених, позитивна динаміка клітинного та гуморального імунітету
Турлібекова С. С. [22]	48	Вроджена ЦМВ-інфекція у дітей	Позитивна динаміка клініко-лабораторних даних
3. Публікації, що відображають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні змішаної HHV-інфекції (ВПГ-1, ВПГ-2, CMV, EBV) у дітей			
Крючко Т. А. [1]	62	HHV-інфекція у дітей	Позитивна динаміка клінічних симптомів патологічного процесу
Єршова І. Б. [10]	86	Клініко-імунологічні особливості вірусного менінгоенцефаліту у дітей	Профілактика рецидивів і прискорення функціональної діяльності дітей
Овчаренко Л. С. [13]	50	HHV- та CMV-інфекції у дітей із вторинним імунодефіцитом	Зниження антигенного навантаження на дитину з патологією імунітету, зменшення вірусно-індукованого імунодефіциту
Крючко Т. О. [4]	58	Профілактика синдрому вірусної втоми у дітей з HHV-інфекцією	Відновлення функцій уражених органів, полегшення рецидивів

Антонова Н. М. [19]	93	Гострий оральний герпес і профілактика рецидивів ННВ-інфекції у дітей	Поліпшення імунологічного статусу дітей, позитивна динаміка клітинного та гуморального імунітету
Юліш С. І. [3]	130	Тривала субфебрильна температура у дітей з ННВ-інфекцією	Значне зменшення клінічних проявів супутньої інфекції, стійкий протирецидивний ефект

2. Необхідно підтвердити клінічний діагноз захворювань, виявлених у дітей.

3. Опубліковані дані щодо ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) повні.

Дослідження, які не відповідали зазначеним критеріям, були виключені з метааналізу.

З урахуванням вищезазначених критеріїв метааналіз включає 18 контрольованих клінічних досліджень ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) за участю 1 400 дітей з ННВ-інфекцією. Усім дітям до початку лікування та після лікування було проведено комплексне обстеження, зокрема загальноприйнятті клініко-лабораторні дослідження, ультразвукове дослідження клітинного та гуморального імунітету. Як основні методи діагностики використовували імуноферментний аналіз (ІФА) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Метааналіз клінічних досліджень, що відображає результати ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) у лікуванні та профілактиці ННВ-інфекції у дітей, проводився за такими статистично значущими показниками:

1. Динаміка клінічних симптомів ВЕБ у дітей після лікування ВГВ-інфекції лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) на завершення лікування: – Частота виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією. – Частота виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією. – Частота виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією.
2. Динаміка маркерів ЦМВ-інфекції в крові дітей після курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі): – Частота виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у дітей з ЦМВ-інфекцією.

Результати клінічних досліджень за вказаними параметрами представлені в таблицях 2–5.

Таблиця 2. Частота виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією

Автор	Дослідна група		Контрольна група	
	Кількість дітей, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена лімфаденопатія	Загальна кількість пацієнтів	Кількість дітей, які не отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена лімфаденопатія	Загальна кількість пацієнтів
Усачова О. В., 2005	3	17	11	21
Харченко Ю. П., 2007	2	30	10	30

Крамарьов С. О., 2012	3	5	5	5
Крамарьов С. О., 2014	30	60	44	50
Всього	38	112	70	116

За параметром «Виявленість лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією» після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) обстежено 228 дітей, з них 112 основної групи, 116 – контрольної.

Таблиця 3. Частота виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією

Автор	Експериментальна група		Контрольна група	
	Кількість дітей, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена гепатомегалія	Загальна кількість пацієнтів	Кількість дітей, які не отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена гепатомегалія	Загальна кількість пацієнтів
Усачова О. В., 2005	6	17	8	21
Харченко Ю. П., 2007	6	30	19	30
Крамарьов С. О., 2012	5	5	5	5
Крамарьов С. О., 2014	19	60	40	60
Всього	36	112	72	116

За показником «Виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією» після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) досліджено 228 дітей з EBV-інфекцією, з них 112 основної групи, 116 – контрольної.

Таблиця 4. Частота виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією

Автор	Експериментальна група		Контрольна група	
	Кількість дітей, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена спленомегалія	Загальна кількість пацієнтів	Кількість дітей, які не отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена спленомегалія	Загальна кількість пацієнтів
Усачова О. В., 2005	7	17	13	21
Харченко Ю. П., 2007	2	30	18	30
Крамарьов С. О., 2012	4	5	5	5
Всього	13	52	36	56
Всього	36	112	72	116

За показником «Виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією» після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) досліджено 108 дітей з EBV-інфекцією, з них 52 – основної групи, 56 – контрольної.

Таблиця 5. Частота виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у дітей з ЦМВ-інфекцією

Автор	Експериментальна група		Контрольна група	
	Кількість дітей, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена ДНК ЦМВ	Загальна кількість пацієнтів	Кількість дітей, які не отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®), у яких була виявлена ДНК ЦМВ	Загальна кількість пацієнтів
Резніченко Ю. Г., 2007	3	14	7	10
Турлібекова С. С., 2011	0	23	5	25
Всього	3	37	12	35

За параметром «Виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у дітей з ЦМВ-інфекцією» досліджено 72 дитини з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), з них 37 основної групи, 35 – з контрольної групи.

Результати і обговорення

Оцінка ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (Флавозід®) у лікуванні EBV-інфекції у дітей.

На рис. 1 представлено діаграму Форест плот для результатів метааналізу на основі OR частоти виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) в основній та контрольній групах.

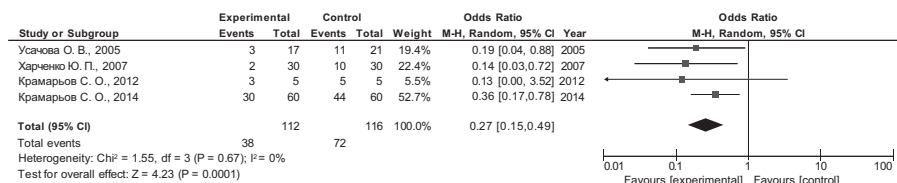


Рис. 1. Результати метааналізу за визначенням OR частоти виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією

Критерій χ -квадрат ($P=0,67$) та I^2 -критерій ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність цих досліджень, тому було обрано модель із фіксованим ефектом. Р-значення критерію Фішера ($P=0,0001$) показує важливість обраного ефекту.

Коефіцієнт шансів ($OR=0,27$) свідчить про те, що ймовірність виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) в основній групі в 3,7 рази нижча, ніж у контрольній групі.

Дослідження, проведене Крамарьовим С. О., Виговською О. В. (2014), має найбільшу вагу. Вони відзначають, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) має високу клінічну ефективність, виражену імунорегуючу та противірусну дію при лікуванні інфекційного мононуклеозу етіології EBV у дітей [14]. Дослідження, проведене Харченко Ю. П.

та ін. (2007), вказує, що комплексна терапія препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує тривалість гарячкового періоду, вираженість інфекційної інтоксикації, тривалість симптомів ураження лімфатичної системи [8].

На рис. 2 представлено діаграму Форест плот результатів метааналізу шляхом ідентифікації OR частоти виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) в основній та контрольній групах.

Критерій χ -квадрат ($P=0,11$) та I^2 -тест ($I^2=54\%$) свідчать про незначну неоднорідність цих досліджень, тому обрано модель із випадковим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P=0,007$) показує важливість обраного ефекту.

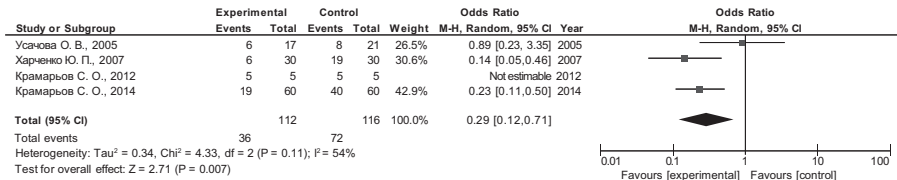


Рис. 2. Результати метааналізу за визначенням OR частоти виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією

Відношення шансів ($OR=0,29$) свідчить про те, що вірогідність виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 3,45 раза нижча, ніж у контрольній.

Дослідження, проведене Крамарьовим С. О., Виговською О. В. (2014), має найбільшу вагу. Вони відзначають, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) на фоні базисної терапії інфекційного мононуклеозу у дітей підвищує ефективність лікування в стадії загострення та мінімізує ризик переходу захворювання в гострій фазі в затяжне хронічне захворювання [14]. Дослідження, проведене Харченко Ю. П. та ін. (2007), вказує, що комплексна терапія лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® знижує частоту гепатоспленомегалії [8]. Усачова О. В. та ін. (2005) відзначили більш швидке купірування синдрому цитолізу гепатоцитів, який є проявом складного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей [5].

На рис. 3 представлено діаграму Форест плот результатів метааналізу шляхом ідентифікації OR частоти виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) в основній і контрольній групах у дітей з EBV-інфекцією.

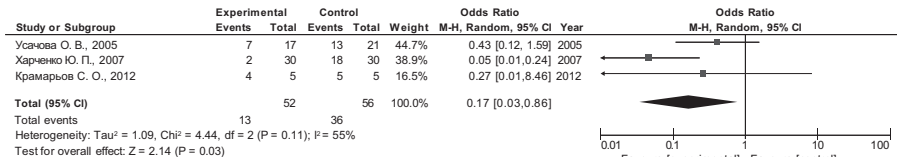


Рис. 3. Результати метааналізу за визначенням OR частоти виявлення спленомегалії

Критерій χ -квадрат ($P=0,11$) та I^2 -тест ($I^2=55\%$) свідчать про незначну неоднорідність цих досліджень, тому обрано модель із випадковим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P=0,03$) показує важливість обраного ефекту.

Відношення шансів (OR=0,17) свідчить про те, що вірогідність виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) в основній групі в 5,88 раза нижча, ніж у контрольній групі.

Що стосується даної вибірки, то дослідження, проведене Усачовою О. В. та ін. (2005), продемонструвало, що включення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексну терапію інфекційного мононуклеозу етіології EBV у дітей призводить до позитивної динаміки клінічних симптомів захворювання та формули крові [5].

Оцінка ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ЦМВ-інфекції у дітей.

На рис. 4 представлено діаграму Форест плот результатів метааналізу шляхом ідентифікації OR частоти виявлення ДНК ЦМВ у дітей з ЦМВ-інфекцією за допомогою ПЛР після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® на завершення лікування в основній і контрольній групах.

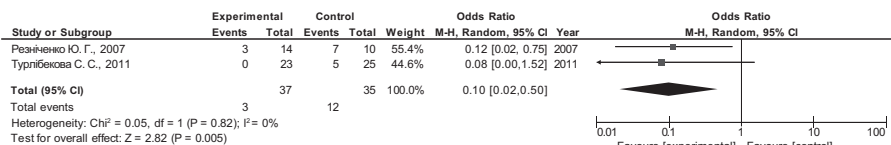


Рис. 4. Результати метааналізу за визначенням OR частоти виявлення ДНК ЦМВ у дітей з ЦМВ-інфекцією за допомогою ПЛР-тесту

Критерій χ -квадрат (P=0,82) та I²-тесту (I²=0%) свідчать про неоднорідність цих досліджень, тому обрано модель із фіксованим ефектом. P-значення критерію Фішера (P=0,005) показує важливість обраного ефекту.

Коефіцієнт шансів (OR=0,10) свідчить про те, що ймовірність виявлення ДНК ЦМВ у дітей з ЦМВ-інфекцією за допомогою ПЛР після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® на завершення лікування в основній групі в 10 разів нижча, ніж у контрольній групі.

Дослідження, проведене Резніченко Ю. Г. та ін. (2007), має найбільшу вагу, в ньому зазначено, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у більшості випадків забезпечує елімінацію ДНК ЦМВ, покращує метаболізм організму та імунну функцію [15].

Турлібеков С. С. (2011), робить висновок, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє підвищенню вродженого імунітету за рахунок підвищення рівня ендogenous інтерферону, що посилює резистентність організму не тільки до вірусів, а й до бактерій [22].

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості проводили таким способом, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані, пропускаючи окремі дослідження. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження не вплинуло суттєво на комбіновані дані, що вказує на статистично надійні результати.

Оцінка упередженості публікації

Воронкоподібний графік використовувався для оцінки упередженості публікацій, включених у дослідження (рис. 5–8). Майже всі значення ES на рис. 5–8 знаходяться в межах воронки, що свідчить про відсутність зміщення.

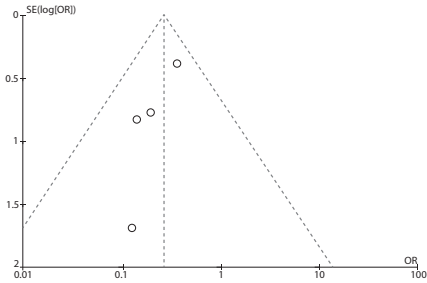


Рис. 5. Воронкоподібний графік для індексу «Частота виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією»

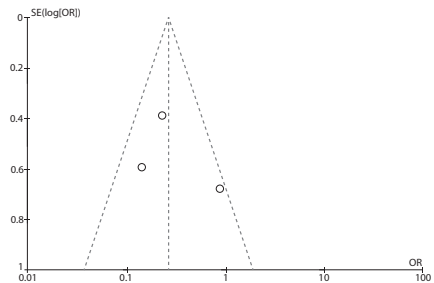


Рис. 6. Воронкоподібний графік для індексу «Частота виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією»

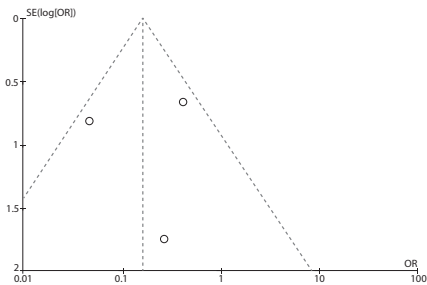


Рис. 7. Воронкоподібний графік для індексу «Частота виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією»

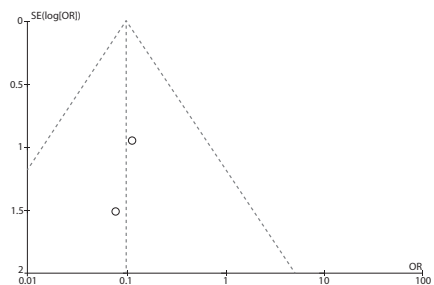


Рис. 8. Воронкоподібний графік для індексу «Швидкість виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у дітей з ЦМВ-інфекцією»

Висновки

Здійснений метааналіз дозволив збільшити доказову базу ефективності та безпеки лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для лікування вірусних і супутніх інфекцій у дітей.

Метааналіз клінічних досліджень включав 18 контрольованих клінічних досліджень за участю 1 400 дітей для оцінки клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні дітей з HHV-інфекцією (CMV, EBV).

Метааналіз проведено за такими показниками:

1. Виявлення клінічних симптомів HHV-інфекції у дітей після лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (Флавозід®) на завершення лікування:

- частота виявлення лімфаденопатії у дітей з EBV-інфекцією;
- частота виявлення гепатомегалії у дітей з EBV-інфекцією;
- частота виявлення спленомегалії у дітей з EBV-інфекцією.

2. Динаміка маркерів ЦМВ-інфекції в крові дітей після курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД®:

- частота виявлення ДНК ЦМВ за допомогою ПЛР у дітей з ЦМВ-інфекцією.

Даний метааналіз підтверджує ефективність та безпечність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при клінічному застосуванні на підставі таких одержаних результатів:

- при застосуванні препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у дітей з EBV та CMV-інфекцією (основні групи) позитивну динаміку клінічних симптомів захворювання спостерігали на етапі завершення дослідження;

- зниження ймовірності виявлення клінічних симптомів EBV-інфекції: лімфаденопатія в основній групі була в 3,7 раза нижчою, порівнюючи з контрольною групою;

- гепатомегалія в основній групі була в 3,45 раза нижчою, порівнюючи з контрольною групою;

- спленомегалія в основній групі була в 5,88 раза меншою, ніж у контрольній групі;

- під час лікування вірогідність виявлення ДНК ЦМВ у дітей з ЦМВ-інфекцією за допомогою ПЛР була в 10 разів нижчою, ніж у дітей, які не приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (контрольна група).

Метааналіз клінічних досліджень свідчить про високу ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні дітей з HHV-інфекцією (CMV, EBV). Застосування препарату при лікуванні HHV-інфекції (в тому числі її змішаних форм) сприяє позитивній динаміці основних клінічних симптомів захворювання – зниженню частоти виявлення лімфаденопатії, спленомегалії, гепатомегалії та елімінації вірусів герпесу з організму дитини.

Враховуючи хорошу переносимість, високий профіль безпеки, комплексну дію на різноманіття вірусних інфекційних збудників, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) можна рекомендувати як ефективний і безпечний протівірусний засіб для лікування та профілактики захворювань, спричинених HHV-інфекцією (CMV, EBV) у дітей.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Крючко Т. О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Крючко Т. О., Ю. М. Кінаш // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – №3 (27). – С. 60–63.
2. Використання препарату Флавозід у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей / С. О. Крамарьов [та ін.] // Сучасна педіатрія. – 2008. – №3 (20). – С. 111–114.
3. Юліш Є. І. Тривалий субфебрилітет у дітей. Можливі причини та підходи до терапії / Юліш Є. І., О. Є. Чернишова, Ю. Л. Сорока // Сучасна педіатрія. – 2011. – №1 (35). – С. 67–72.
4. Крючко Т. О. До питання профілактики поствірусного синдрому втомлюваності у дітей з герпетичною інфекцією / Крючко Т. О., Ю. М. Кінаш // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – №1 (33). – С. 111–115.
5. Досвід використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при інфекційному мононуклеозі у дітей / О. В. Усачова [та ін.] // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – №4. – С. 192–194.
6. Герасимов С. В. Етіотропне лікування Флавозідом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку / С. В. Герасимов // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – №2 (30). – С. 75–78.
7. Усачова О. В. Ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні дітей першого року життя з внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією / О. В. Усачова // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – №2 (22). – С. 165–166.
8. Харченко Ю. П. Застосування препарату Флавозід при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченка, Г. А. Шаповалова // Сучасна педіатрія. – 2007. – №4 (17). – С. 115–118.

9. Звіт про проведення клінічного дослідження «Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною інфекцією» (Звіт) / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» – К., 2008. – 35 с.
10. Єршова І. Б. Клініко-імунологічне обґрунтування застосування лаферону та Протефлазиду під час лікування серозних менінгітів в дітей віком / І. Б. Єршова, Т. А. Гончарова, Н. П. Скородумова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць Ювіл. вип., присвяч. 60-річчю з дня народж. Г.М. Драннік. – К. та ін., 2003. – Вип. 1(47). – С. 83–91.
11. Юліш Є. І. Комплекс клініко-лабораторних симптомів при рекурентних обструктивних бронхітах на тлі персистуючої інфекції у дітей раннього віку. Ефективність диференційованої терапії / Є. І. Юліш, С. І. Вакуленко // Сучасна педіатрія. – 2010. – №3 (31). – С. 1–4.
12. Андрієць О. О. Комплексне лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток і підлітків з використанням Протефлазиду / О. О. Андрієць // Репродуктивне здоров'я жінок. – 2005. – №2 (22). – С. 168–173.
13. Лікування герпетичної та цитомегаловірусної інфекції у дітей з другорядним імунodefіцитом / Л. С. Овчаренко [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – №3 (27). – 2006. – С. 61–65.
14. Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей / Крамарьов С. О., О. В. Виговська, Н. М. Тарадій, О. Й. Гриневич // Сучасна педіатрія. – 2014. – №4(60). – С. 55–62.
15. Лікування цитомегаловірусної інфекції у дітей з гломерулонефритом / Резніченко Ю. Г. [та ін.] // Пленум правління Української асоціації нефрологів: Тези доп. – Одеса. – 2007. – С. 74–75.
16. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т. К. Знаменська [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – №2(8). – С. 101–106.
17. Борисова Т. П. Нові підходи до терапії дітей з гематуричною формою хронічного гломерулонефриту та супутньою хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією / Т. П. Борисова, Є. М. Толченнікова // Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти: зб. наук. праць (VII випуск). – Донецьк: Норд-Прес, 2013. – С. 425.
18. Особливості терапії рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами / Юліш Є. І., І. В. Баличевцева, С. Г. Гадецька, С. І. Вакуленко // Сучасна педіатрія. – 2007. – №3 (16). – С. 175–178.
19. Антонова Н. М. Особливості медичного використання препарату Флавозід для лікування гострого герпесу порожнини рота та профілактики рецидивів герпетичної інфекції у дітей / Н. М. Антонова, Н. О. Савичук // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2010. – №19. – С. 326–335.
20. Андрієць О. О. Особливості перебігу вульвовагінітів вірусної етіології у дівчат препубертатного та пубертатного віку / О. А. Андрієць, І. Б. Вовк, О. М. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2014. – №1. – С. 15–18.
21. Крамарьов С. О. Звіт про проведення клінічного дослідження ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з герпесвірусними інфекціями / Крамарьов С. О., О. В. Виговська // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія – 2012. – №4 (53). – С. 1–8.
22. Турлібекова С. С. ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії вродженої цитомегаловірусної інфекції / С. С. Турлібекова // Валеологія. – 2011. – №2. – С. 164–166.
23. Стан імунного статусу та ефективність Протефлазиду в комплексній терапії дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH інфекцією / Ф. М. Шамсієв, Н. Х. Мирсаліхова, К. І. Алімова, Д. П. Таджиханова // Сучасна педіатрія. – 2011. – №2 (36). – С. 39–41.

24. Чернишова О. С. Характер змін здоров'я дітей раннього віку, стан їх імунного та цитокінового статусу на тлі різної течії інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр / О. С. Чернишова, С. І. Юліш, Л. А. Іванова // Лікарська практика. – 2007. – №1 (55). – С. 24–28.
25. Крамарьов С. О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / Крамарьов С. О., О. В. Виговська // Сучасна педіатрія. – 2008. – №2 (19). – С. 103–108.
26. Нагорна Н. В. Ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні герпесвірусних інфекцій у дітей із вродженими вадами серця / Н. В. Нагорна, К. В. Виноградов // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – №1 (29). – С. 76–79.
27. Чернишова О. С. Лікування та реабілітація дітей з різним перебігом герпесвірусної інфекції / О. С. Чернишова // Науково-практична конференція, присвячена 75-річчю Донецького державного медичного університету ім. М. Горького «Внутрішньоклітинні інфекції та стан здоров'я дітей у ХХІ столітті» (25–26 жовтня 2005): Тези дод. – Донецьк, 2005. – С. 9.
28. Крамарьов С. О. Досвід використання препарату Флавозід при Епштейна-Барр вірусній інфекції у дітей / Крамарьов С. О., О. В. Виговська // Сучасна педіатрія. – 2011. – №5 (39). – С. 1–5.
29. Цитомегаловірусна інфекція у дітей / Юліш С. І. [та ін.] // Новини медицини та фармації. Антимікробна та противірусна терапія. – 2008. – №236 (Тематичний номер). – С. 12–19.

Посилання: *Kramarev S., Mikhailov V., Grynevych O., Vigovskaya O., Lesnikova M., Yaschenko L., Broun T. Meta-Analysis of clinical trials results of efficacy and safety of the drug Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in children // Asian Journal of Scientific and Educational Research. – 2016. – №1(19), January–June. – P. 766–783.*

2.4. ПРОТЕФЛАЗИД®: СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРИ ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР В УМОВАХ ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА В КЛІНІЦІ (СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД)

О. Й. Гриневич¹, С. О. Крамарьов², В. І. Матяш³, Л. Н. Соломаха¹, О. В. Виговська²

¹ТОВ «НВК»Екофарм», Київ, УКРАЇНА

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID: SPECIFIC ACTIVITY IN EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN A PRECLINICAL STUDY, EFFICACY AND SAFETY IN THE CLINIC (SYSTEMATIC REVIEW)

O. Grynevych¹, S. Kramarev², V. Matyash³, L. Solomakha¹, O. Vygovskaya²

¹Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

²National medical university of O. O. Bogomolets, Kyiv, UKRAINE

³L.V. Hromashevskiy Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, UKRAINE

Abstract

We analyze the specific anti-EBV (Epstein-Barr virus)-activity of the active ingredient Proteflazid extract and preparations based on it: PROTEFLAZID® (drops), Flavozid® (syrup). Preclinical studies have shown that the active ingredient blocks DNA polymerase and thymidine kinase in EBV infected cells, induces the synthesis of endogenous α - and γ -interferons, has antioxidant activity and also apoptosis-modulating action. Efficacy of drugs for diseases caused by the Epstein-Barr virus has been clinically proven. The safety and efficacy of PROTEFLAZID® (drops) and Flavozid® (syrup) in children (755 patients) and adult (592 patients) in the clinic has been confirmed. The unidirectional positive therapeutic effect in 16 clinical observations in the period from 2002 to 2014 was noted.

Key words: PROTEFLAZID®, Flavozid®, antiviral preparations, Epstein-Barr virus infection, infectious mononucleosis, treatment.

Вступ

Актуальність. Однією з найпоширеніших форм герпесвірусу є інфекція, зумовлена вірусом Епштейна-Барр (EBV, вірус герпесу 4 типу), що належить до підродини *Gammaherpesvirinae* [1, 2]. Рівень інфікованості дорослого населення EBV становить майже 90-100%, а дитячого, за даними різних авторів, від 50% до 80% [3]. Час першого контакту з вірусом залежить від соціальних умов: у країнах, що розвиваються, або в соціально несприятливих сім'ях більшість дітей інфікується до 3-х років, а все населення – до повноліття; у розвинутих країнах інфікування EBV може відбуватися пізніше. Первинне інфікування EBV зазвичай залишається непомітним, перебігаючи безсимптомно або у вигляді помірного підвищення активності печінкових ферментів [4, 5]. Лише у 1/6 частини пацієнтів спостерігаються клінічні прояви у вигляді інфекційного мононуклеозу – гострої форми вірусної інфекції Епштейна-Барр (ЕБВІ) [6, 7]. Особливістю ЕБВ-інфекції є схильність до рецидивуючого перебігу, що відзначається у 1/3 хворих та розвиток хронічної форми захворювання [8].

Найбільшу увагу фахівців привертає гостра форма, яка зазвичай має сприятливий перебіг, проте не завершується повною елімінацією збудника. Подальший перебіг захворювання набуває латентного характеру, який може жодним чином не проявлятися протягом усього життя людини, але за наявності імунодефіциту або інших несприятливих факторів можлива реактивація інфекції з тяжким ураженням органів та систем, що клінічно проявляється менінгітом, енцефалітом, полірадікулоневритами, гепатитами тощо. [8, 9]. У 10-25% випадків гостра ЕБВІ може мати несприятливі наслідки з подальшим формуванням лімфопроліферативних, онкогематологічних захворювань, синдрому хронічної втоми, EBV-асоційованого гемофагоцитарного синдрому, аутоімунної патології тощо [10, 11, 12].

EBV-інфекція є імунологічним парадоксом: вірус інфікує В-лімфоцити і персистує в цих клітинах – представниках імунної системи [13, 14]. Клінічні прояви та патогенез інфекції – це результат імунного поєдинку між інфікованими В-лімфоцитами та цитотоксичними лімфоцитами. EBV виявляє потужну імуносупресивну дію, викликаючи порушення імунної відповіді [1, 2, 3, 15]. Формування імунітету при ЕБВІ є складним та багатокомпонентним процесом і включає як компенсаторну (відповідь на персистуючий антиген) дію, так і неадекватне регулювання вірусспецифічної імунної відповіді [15, 16]. В умовах ослабленого імунологічного контролю не тільки неможлива повна елімінація внутрішньоклітинно розташованого вірусу, але і створюються сприятливі умови для поширення вірусу від клітини до клітини міжклітинними містками або екстрацелюлярним шляхом [16, 17]. Вірус здатний інфікувати та тривало персистувати в імунокомпетентних клітинах, внаслідок чого виключається можливість елімінації збудника та повної санації організму, створюються умови для розвитку імунопатологічних реакцій з ураженням різних органів та систем та клінічної маніфестації імунодефіциту [9, 10, 11, 16, 17].

Численні дослідження підтверджують, що за підтримки EBV відбуваються злоякісні трансформації інфікованих клітин організму. Доведено, що такі види раку, як рак носоглотки, гортані, кровоносної системи, нирок, статевих органів, нервової системи, часто пов'язані з цим вірусом [9, 10]. Механізм дії EBV полягає в тому, що білок LMP-1, який входить до складу вірусу, не тільки блокує апоптоз, але і допомагає патогенним клітинам рости, розмножуватись і навіть мігрувати [18, 19]. На молекулярному рівні уражені клітини не піддаються апоптозу, завдяки чому і розвивається пухлинний процес [20]. Одна з мішеней, яку активізує вірусний білок – рецептор епідермального фактору росту (EGFR). Цей рецептор впливає на клітину так, як і вірусний протеїн LMP-1. Тобто вірус провокує і підтримує онкогенез в організмі інфікованої людини двосторонньо за допомогою свого білка LMP-1 та клітинного білка EGFR [10, 11, 12, 13, 20]. Якщо EGFR, завдяки своїм функціям, запускає онкогенез, то LMP-1 (крім вищевказаних функцій) блокує клітини імунної системи і підтримує ангіогенез (формування та зростання нових судин), створюючи сприятливі умови для зростання та розвитку пухлини [18, 19, 20].

Підходи до лікування ЕБВІ базуються переважно на клінічних даних. За раціональності застосування пріоритет віддається нуклеозидним препаратам (ацикловір, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір), незважаючи на те, що вони мають значну кількість протипоказань. Водночас у процесі лікування практикуючі лікарі відзначають недостатню ефективність монотерапії зазначеними препаратами і намагаються потенціювати її специфічними імуноглобулінами та інтерферонами, що зі свого боку призводить ще до більш грубих порушень гомеостатичних можливостей організму, розвитку стійких аутоімунних процесів.

У зв'язку з різними підходами до терапії ЕБВІ, відсутністю високоєфективних і безпечних алгоритмів лікування, розвитком резистентності до певних лікарських препаратів, актуальним стає питання створення нових ефективних і досить безпечних схем терапії ЕБВІ [21, 22, 23].

Високим терапевтичним вимогам відповідають протівірусні лікарські засоби, діючою речовиною яких є флавоноїди екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп; прим. ред.: з 2019 року випуск цієї лікарської форми припинено), компанії ТОВ «НВК «Екофарм» (УКРАЇНА) [24, 25].

Екстракт ПРОТЕФЛАЗІД® отримують за технологією спиртового екстрагування (96% етанол) рослинної сировини (дикорослі трави – *Calamagrostis epigeios* L. і *Deschampsia caespitosa* L.). Препарат містить виділені зі злаків флавоноїди (флавонові та флавонолові глікозиди), представлені у вигляді стійких молекулярних комплексів: трицину, апігеніну, лютеоліну і кверцитину [25].

Мета роботи

Підтвердити ефективність і безпеку лікарських засобів на основі екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® [(ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), Флавозід® (сироп)] у процесі лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Барр, за допомогою систематичного аналізу доклінічних та клінічних досліджень у дітей та дорослих.

Матеріали та методи дослідження

Наукові публікації з доклінічними (4 роботи) та клінічними (16 робіт) дослідженнями; систематичний аналіз.

Результати досліджень та обговорення

Доклінічні дослідження

С. Л. Рибалко (2003), С.Д. Загородня та співавт. (2009), у дослідженнях з визначення цитотоксичності та специфічної анти-ВЕБ активності, показали ефективність діючої речовини екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® *in vitro* в культурі лімфобластоїдних клітин Raji (В-лімфоцити людини) щодо до вірусу Епштейна-Барр. Антивірусну активність оцінювали методом ПЛР зі зниження відсотка геномних еквівалентів ДНК EBV на клітину. Отримані дані свідчать про дозозалежність між концентрацією екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® та репродукцією EBV. Внесення препарату у концентрації 0,1 мкг/мл призводить до 50% зниження кількості геномних еквівалентів ДНК ВЕБ на клітину [24, 27].

Підтверджено, що екстракт ПРОТЕФЛАЗІД® має досить високий індекс селективності (SI – selective index). При різних розчинниках та схемах використання екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® SI дорівнює від 250 до 1500 [24, 26, 27]. Відповідно до методичних рекомендацій з доклінічних досліджень, речовини, величини SI яких рівні або вище 16, можуть вважатися високоактивними та перспективними для подальшого вивчення [29].

Встановлений факт ефективності діючої речовини екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® проти вірусу Епштейна-Барр у культурі клітин Raji дозволив віднести препарат до активних і перспективних для терапії захворювань, зумовлених цим вірусом [24, 27]. Як показано у наступних дослідженнях С. Л. Рибалко (2010), Д. Б. Старосили (2011), флавоноїди, що входять до складу екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®, здатні інгібувати синтез вірусоспецифічних ферментів ДНК-полімерази та тимідинкінази у вірусінфікованих клітинах [25, 26].

Слід зазначити, що у низці доклінічних досліджень підтверджено здатність діючої речовини екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® виявляти антивірусну дію і на інші герперсвіруси, зокрема на ВПГ-1 (HSV-1) та ВПГ-2 (HSV-2) [24, 25, 26, 27].

На додаток до противірусної активності діюча речовина ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє і антиоксидантну дію: підвищує стійкість клітин до вільнорадикального стресу при інфекціях, зменшує негативні наслідки лікарської хіміотерапії, сприяє адаптації організму до несприятливих навколишніх умов. Доведено, що препарат більш ніж у 2 рази гальмує інтенсивність вільнорадикальних процесів, індукованих пероксидом водню. На клітинному рівні показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® гальмує генерацію супероксидрадикалу аніону практично до нуля за 24 год від моменту застосування препарату, тобто, підтримує антиоксидантний статус клітин [24].

Крамарьовим С. О. та співавт. (2013) доведено, що у патогенезі хронізації ЕБВІ велике значення має порушення механізмів апоптозу [28]. ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє також апоптозomodуючу активність – сприяє первинній профілактиці виникнення онкологічних захворювань на тлі хронічних (латентних) вірусних інфекцій. Діюча речовина екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® відновлює здатність до апоптозу уражених вірусом клітин за допомогою активації каспази 9, знижуючи активність проліферативних процесів у клітинах, що мутували [25].

За показниками гострої токсичності рослинні противірусні препарати, що містять флавоноїди (ПРОТЕФЛАЗІД®, Флавозід®) відносяться до класу відносно безпечних речовин. В умовах доклінічного вивчення не виявлено тератогенної, мутагенної та ембріотоксичної дій [24, 25, 26].

Клінічні дослідження

У клінічній практиці для лікування ЕБВІ лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) використовується з 2002 року. Матяш В. І. та співавт. (2002) розробили відповідні схеми етіопатогенетичної терапії важких форм герпетичної інфекції. За результатами досліджень були зроблені висновки про доцільність застосування комплексної етіотропної терапії, що включає ПРОТЕФЛАЗІД®, у терапії важких форм герпетичної інфекції, в тому числі й ЕБВІ, що дозволяє досягти стійкого ефекту з відновлення функції уражених органів і систем [30].

Т. О. Нікіфорова та співавт. (2004) провели дослідження клініко-імунологічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® серед пацієнтів з підтвердженою ЕБВІ. Як показали результати спостереження, прийом препарату сприяв швидкому зникненню інтоксикаційного та лімфопроліферативного симптомів, відновленню функції печінки, достовірно знижував рівень IgG у крові [31].

А. І. Глей (2005, 2008) продемонстрував ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® як противірусного та імуномодуючого засобу для лікування ІМ, викликаного EBV. Показано, що застосування препарату протягом 2-х місяців, за зазначеною в інструкції щодо застосування препарату схемою, скорочує терміни віремії, тривалість хвороби, запобігає формуванню хронічної форми захворювання [32, 33].

Є. В. Усачовою та співавт. (2005) у дослідженні клінічної ефективності та переносимості лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при інфекційному мононуклеозі (ІМ) у дітей була підтверджена ефективність препарату у комплексній терапії, яка виявлялася позитивною динамікою з боку клінічних симптомів захворювання та показників гемограми. На фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® було відзначено більш швидке припинення синдрому цитолізу гепатоцитів, що характеризує прояв тяжкості захворювання [34].

О. Л. Панасюк (2006) за результатами комплексного дослідження було встановлено переважання асоціацій герпесвірусних інфекцій, до яких входять віруси, що мають різну чутливість до противірусних препаратів. В цих умовах було вивчено вплив лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на клінічний перебіг захворювання, імунологічну реактивність

та динаміку індукції інтерферону у пацієнтів з різними асоціаціями герпесвірусів, в т.ч. і EBV. Доведено, що ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує токсичність і пом'якшує ефективність протівірусної терапії; встановлений взаємозв'язок динаміки інтерфероноконверсії із термінами позитивної клінічної динаміки. За результатами досліджень розроблено показання та схеми прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® з протирецидивною метою. Доведено, що тривале застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в період реконвалесценції безпечно і знижує в 1,9 раза частоту вірус-позитивних і в 1,3 раза – віруснегативних рецидивів. Також дана порівняльна оцінка ефективності комплексних схем терапії, заснованих на різних комбінаціях препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та інших засобів [35].

Ю. П. Харченко, Г. А Шаповал (2007) провели порівняльне клінічне дослідження, в якому вивчали ефективність застосування сиропу в комплексній терапії ІМ у дітей з урахуванням клінічного та імунного статусу. Результати дослідження показали, що використання препарату дозволяє скоротити середню тривалість перебування в стаціонарі в 1,5 раза, зменшити тривалість лихоманки, знизити вираженість інтоксикаційного синдрому, зменшити тривалість лімфопроліферативного синдрому, гепатоспленомегалії. Автори стверджують, що сироп пригнічує активну реплікацію вірусу та має виражений імуномодулюючий та антиоксидантний ефекти [36].

С. О. Крамарьов та співавт. (2008) провели клінічні дослідження з вивчення ефективності та переносимості сиропу Флавозід® при ЕБВІ у дітей у стадії реактивації. Показано, що препарат у комплексній терапії захворювання підвищує ефективність лікування, значно знижуючи вірусемію, не викликає побічних ефектів [37, 38].

В. В. Чоп'як та співавт. (2008) представили результати дослідження лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для лікування хворих на хронічну ЕБВІ у стадії реактивації на тлі реплікативної активності вірусу (ДНК+). Пролонговане (до двох місяців) застосування крапель ПРОТЕФЛАЗІД® призводить до більш швидкої регресії клінічних проявів захворювання та поліпшення загального стану хворих. Специфічними молекулярно-генетичними дослідженнями з використанням методу ПЛР підтверджено, що препарат має виражені протівірусні властивості. На підставі комплексних імунологічних досліджень зроблено висновки про те, що ПРОТЕФЛАЗІД® сприяв збільшенню кількості Т цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), стабілізації функціональної активності НК-клітин, зниження активності супресивної субпопуляції регуляторних CD4+/CD25+ лімфоцитів, підвищення поглинаючої здатності фагоцитів. Комплекс зазначених факторів посилює протівірусну відповідь організму [39].

У дослідженнях С. О. Крамарьова, О. В. Виговської (2011) під наглядом перебували діти з ЕБВІ у стадії реактивації. По клініко-лабораторним даним показана ефективність сиропу Флавозід®, включеного в комплексну терапію захворювання [40]. При вивченні ефективності, переносимості та можливих побічних ефектів препарату Флавозід® (сироп) у 2012 р. у дітей, при лікуванні ЕБВІ у стадії активації, автори підтвердили протівірусну активність препарату Флавозід® (сироп) у клініці. При серологічному та ПЛР дослідженні на наявність EVB зареєстровані зниження виявлення анти-ЕВВ IgM VCA (антитіла класу IgM до капсидного антигену вірусу) та зниження виявлення ДНК EBV у слині та в крові. Препарат визнаний безпечним при лікуванні гострої та хронічної активної ЕБВІ у дітей [41].

Крамарьов С. О. та співавт. (2014) у великому дослідженні показали ефективність сиропу Флавозід® у процесі лікування інфекційного мононуклеозу EBV-етиології,

що характеризується вираженою позитивною динамікою показників Т-клітинного та В-клітинного імунітету, що свідчить про ліквідацію вираженої запальної реакції з боку органів і систем організму та відповідного клінічного одужання, відсутності зтяжженого інфекційного процесу, відсутності загрози переходу в хронічну форму інфекції. Результати досліджень дозволяють говорити про високу клінічну ефективність сиропу Флавозід®, яка проявляється достовірною противірусною і імунорегуючою активністю при лікуванні ІМ EBV-етиології у дітей [42].

Г. А. Білецька (2011) за результатами клінічних даних показала, що використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії дітей, хворих на ІМ EBV-етиології, скорочує тривалість маніфестації проявів хвороби та терміни перебування дітей у стаціонарі, зменшує можливість виникнення рецидивів [43].

Т. П. Борисова, С. М. Толченнікова (2013, 2014) оцінювали ефективність комплексної противірусної та імунотропної терапії хронічної EBV-інфекції у дітей із гематуричною формою хронічного гломерулонефриту (ГФХГН). Результати досліджень свідчать про позитивну динаміку протягом ГФХГН та супутньої хронічної ЕБВІ, а також цитокінового статусу після проведеної комплексної противірусної та імунотропної терапії з включенням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Було відмічено зменшення частоти респіраторної захворюваності, субфебрилітету, астеничного синдрому, системної лімфаденопатії, гепатомегалії, кишкового синдрому, лімфоцитозу та ліквідація спленомегалії [44, 45].

Результати досліджень на доклінічному етапі узгоджуються з даними отриманими у практичній медицині.

У таблиці, поданій нижче, наведені основні результати 16 клінічних досліджень у хронологічному порядку.

У клінічних дослідженнях, наведених у таблиці, при комплексній та монотерапії ЕБВІ, лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) проявляють противірусну активність, підтвердженням чого є зникнення з крові та слини хворих маркерів активної реплікації вірусу: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV у крові після курсу лікування. Встановлений факт підтверджують доклінічні дані про специфічну противірусну активність діючої речовини екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® щодо EBV.

ПРОТЕФЛАЗІД® та Флавозід® скорочують середню тривалість перебування у стаціонарі в 1,5 раза і тією ж мірою знижують вираженість нейроавтоімунних реакцій [28]. Слід зазначити, що симптоми інтоксикації, на фоні прийому препаратів, ставали менш вираженими та усувалися у 2,5 раза швидше, перебіг захворювання був легший, а лихоманка – вдвічі коротша; суттєво скорочувалася тривалість лімфопроліферативного синдрому, знижувалася частота прояву гепатоспленомегалії.

Доведено, що ПРОТЕФЛАЗІД® та Флавозід® у клінічних умовах індукують синтез ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів (ІФН). При щоденному прийомі (протягом 6 міс.) не настає пригнічення активності альфа- та гамма-ІФН, що свідчить про відсутність рефрактерності імунної системи до зазначених препаратів.

Імуномодуюча активність лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® та Флавозід® проявляється у підвищенні резистентності організму до вірусних інфекцій, відновленням показників імунітету.

При реактивації ЕБВІ доведено ефективність та безпеку повторних курсів терапії лікарськими засобами ПРОТЕФЛАЗІД® та Флавозід®.

Таблиця. Результати клінічних досліджень з ефективності та безпеки лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) та Флавозид® (сироп) у дітей та дорослих у період з 2002 по 2014 роки.

№	Автори, рік, джерело	Лікарський засіб	Кількість пацієнтів		Результати використання лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗИД® / Флавозид® у клінічній практиці
			Загальна	Які приймали препарат	
1	Матяш В. І. і співавт. 2002 [30]	ПРОТЕФЛАЗИД®	25 дорослих	25	Досягнуто стійкий ефект з відновлення функцій уражених органів і систем: лімфатичних вузлів, печінки та селезінки; поліпшено показники гемограми. На тлі лікування протягом 2-3 тижнів нівелювалися симптоми вогнищового ураження головного мозку, покращилася координація та пам'ять.
2	Нікіфорова Т. О. та співавт. 2004 [31]	ПРОТЕФЛАЗИД®	26 дорослих	14	Підвищення температури тіла і загальний стан нормалізувалися у 76,8% хворих, які отримували препарат, порівнюючи з 50,0% осіб у групі контролю (г.к.). Зменшення лімфаденопатії відмічалось у 35,7% хворих, які приймали препарат, порівнюючи з 25,0% у г.к. Показники білірубину та активності амінотрансфераз у хворих, що приймали препарат, нормалізувалися в середньому на $3,5 \pm 0,1$ дня швидше, ніж у пацієнтів у г.к. Під впливом препарату знизилась відносна кількість лімфоцитів та мононуклеарів у крові, а також достовірно зменшився рівень IgG у крові. Через 1 місяць тільки у 7,0% хворих, які приймали препарат, залишилися симптоми гепатолієнального синдрому та лімфаденопатії, тоді як у групі контролю цей показник становив 25,0%.
3	Глей А. І. 2005 [32]	ПРОТЕФЛАЗИД®	47 дорослих	27	Описано чітку позитивну динаміку, що виявляється у швидкому зменшенні розмірів лімфатичних вузлів і селезінки, поліпшенні показників гемограми (зниження кількості лейкоцитів, зникнення або зменшення кількості атипичних мононуклеарів) і біохімічних показників (нормалізація або зниження активності трансаминаз). Через 2 місяці вірусемію було виявлено у 48% хворих, які отримували препарат, і у 98% у групі контролю.
4	Глей А. І. 2008 [33]	ПРОТЕФЛАЗИД®	258 дорослих	112	Достовірне скорочення тривалості вірусемії спостерігалось при застосуванні противірусної терапії протягом 2 місяців, порівнюючи з хворими, які не отримували подібного лікування.

5	Усачова О. В. та співавт. 2005 [34]	ПРОТЕ-ФЛАЗІД®	38 дітей	17	За майже однакової середньої тривалості перебування в стаціонарі ($11,05 \pm 4,6$ і $11,3 \pm 4,7$) в обох групах хворих, 35,3% дітей, які отримували препарат, були виписані з одужанням, порівнюючи з 19,1% дітей у групі контролю. У 78,5% дітей, яким було призначено препарат, відзначалося поступове зменшення вираженості гепатомегалії, а в 75% дітей із цитолітичним синдромом динамічно знижувався рівень АЛТ. Препарат добре переносився всіма хворими, побічних ефектів не відзначалося.
6	Панасюк О. Л. 2006 [35]	ПРОТЕ-ФЛАЗІД®	236 дорослих	159	Відзначено регрес сомато-неврологічної симптоматики на $8 \pm 2,6$ день лікування; сероконверсія противірусних антитіл на $2,0 \pm 0,8$ місяця лікування; збільшення кількості НК-клітин на 17%, функціональної активності мононуклеарів на 20%, нейтрофілів на 10% і зниження вираженості нейроаутоімунних реакцій, у 1,5 раза порівнюючи з групою контролю. Пригнічення активності α - і γ -ІФН не спостерігається. Застосування препарату в період реконвалесценції дає змогу знизити частоту повторних клініко-вірусологічних (вірус «+») рецидивів у 1,9 раза, клінічних (вірус «-L») рецидивів – у 1,3 раза, зменшити тяжкість перебігу хвороби та прискорити досягнення терапевтичного ефекту при повторній терапії рецидиву.
7	Харченко Ю. П., Шаповалова Г. А. 2007 [36]	Флавозід®	60 дітей	30	Використання препарату дає змогу скоротити середню тривалість перебування в стаціонарі в 1,5 раза, зменшити тривалість температурного періоду вдвічі, знизити вираженість інфекційної інтоксикації, зменшити тривалість проявів ураження лімфатичної системи, частоту виявлення гепатоспленомегалії. Препарат пригнічує активну реплікацію вірусу та має виражений імуномодулюючий і антиоксидантний ефект.
8	Чернишова О. Є. та співавт. 2007 [46]	Флавозід®	30 дітей	18	На тлі проведеного лікування вдалося купірувати гострі явища інфекції у 67% дітей, перевести рецидивуючий перебіг хронічної ЗБВІ в латентний стан – у 64%.

9	Крамарьов С. О., Виговська О. В., 2008 [37]	Флавозід®	35 дітей	35	У комплексній терапії ЕБВ інфекції препарат має протівірусну активність, яка проявляється зникненням із крові маркерів активної реплікації вірусу: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV після курсу лікування. Мала місце позитивна інволюція клінічних симптомів захворювання: інтоксикаційного синдрому, відновлення апетиту, вираженості лімфопроліферативного синдрому (розмірів лімфовузлів, печінки, селезінки), гематологічних порушень.
10	Крамарьов С. О. і співавт. 2008 [38]	Флавозід®	55 дітей	55	Через 6 місяців від початку лікування анти-EBV IgM VCA продовжували визначатися у 13,3% дітей, у яких цей показник був позитивним під час госпіталізації; ДНК EBV у крові не визначалася. Побічних дій при застосуванні препарату не зафіксовано.
11	Чоп'як В. В. і співавт. 2008 [39]	ПРОТЕ- ФЛАЗІД®	25 дітей	25	Препарат має виражені протівірусні властивості, сприяє збільшенню Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), стабілізації функціональної активності НК-клітин, зниженню супресивної активності субпопуляції регуляторних CD4+/CD25+ лімфоцитів, підвищенню поглинальної здатності мононуклеарних фагоцитів у крові.
12	Крамарьов С. О., Виговська О. В., 2011 [40]	Флавозід®	60 дітей	60	З крові після курсу лікування зникають маркери активної реплікації: анти-EBV IgM VCA та ДНК EBV. Достовірно зменшується вираженість клінічних симптомів: порушень з боку ЦНС, лихоманки, гострого тонзиліту, системної лімфаденопатії, гепатомегалії та гематологічних порушень.
13	Білецька Г. А. та співавт. 2011 [43]	ПРОТЕ- ФЛАЗІД®	75 дітей	30	Препарат у комплексній терапії дітей, хворих на ІМ, скорочує тривалість маніфестації проявів хвороби та терміни перебування дітей у стаціонарі, зменшує можливість виникнення рецидивів утричі.
14	Крамарьов С. О., Виговська О. В., 2012 [41]	Флавозід®	80 дітей	40	Зареєстровано достовірне зниження виявлення анти-EBV IgM VCA і зниження виявлення ДНК EBV у слині та в крові відносно г.к. Не було відзначено побічної дії препарату протягом усього терміну спостереження.

15	Борисова Т. П., Толченікова О. Н., 2013 [44]	Флавозід®	54 дітей	54	Відзначено наявність позитивної динаміки в перебігу ГФХГН і супутньої хронічної ЗБВІ, а також цитокинового статусу, а також усунення субфебрилітету, астеничного синдрому, істотно знижувалася частота системної лімфаденопатії, гепатомегалії, кишкового синдрому, лімфоцитозу. Ознаки хронічної ЕБВІ після лікування усуваються у 31,5% хворих, порівнюючи з групою контролю.
16	Крамарьов С. О. і співавт. 2014 [42]	Флавозід®	243 дітей	60	Показники Т-клітинного і В-клітинного імунітету мали позитивну динаміку, що свідчить про ліквідацію вираженої запальної реакції з боку органів і систем організму та відповідає клінічному одужанню, відсутності затяжного інфекційного процесу, відсутності загрози переходу в хронічну форму інфекції.

Висновки

Доклінічні та клінічні дослідження, проведені в різних науково-дослідних інститутах та клініках України, довели наявність у екстракту діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД® та лікарських засобів на його основі: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) прямого противірусного, імунотропного, апоптозмодулюючого та антиоксидантного механізмів дії. Вказані фармакодинамічні властивості препаратів зумовлюють доцільність їх призначення для ефективного етіопатогенетичного лікування ЕБВІ у дітей та дорослих.

Представлені дослідження, що стосуються лікарської терапії EBV, особливо в дитячому віці, антивірусними речовинами природного походження мають велике значення для клінічної практики.

Таким чином, систематичний огляд клінічних досліджень, проведених у період з 2002 по 2014 роки, за участю 1 347 пацієнтів (592 дорослих та 755 дітей), підтверджує ефективність і високий профіль безпеки застосування противірусних препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® та Флавозід® для лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Барр (у випадках моно- або змішаної інфекції) у дітей та дорослих. У всіх включених для аналізу 16 клінічних дослідженнях встановлена позитивна динаміка протягом перебігу захворювання.

Аналіз доклінічних та клінічних результатів досліджень дає підстави рекомендувати лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) для широкого застосування у клінічній практиці при лікуванні захворювань, викликаних вірусами Епштейна-Барр у дітей та дорослих.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. N.Engl. J. Med., 2000 (343). – P. 81.
2. Zhang X. N. et al. Immune evasion strategies of human gamma-herpesviruses: спроможності для віральних tumorigenesis. J Med Virol., 2012 (2). – P. 72.
3. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Churchill Livingstone Inc., 1997. – P. 1821.
4. Young L. S. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat. Rev. Cancer., 2004 (10). – P. 757.

5. CDC: Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. (<http://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv.html>).
6. Papesch M., Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, 2001 (1). – P. 3.
7. Bennett N. J., Domachowske J. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. Omaha, NE: eMedicine; 2006. [Accessed 2007 Mar 26]. Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic705.htm>.
8. Kimura H. et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*, 2003 (4). – P. 527.
9. Cohen J. I. et al. Епштейн-Барр virus-пов'язаний з лімфопроліферативним захворюванням не безімунокомпромісних hosts. *Ann Oncol.*, 2009 (9). – P. 1472.
10. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Inf. J. Hematol*, 2000 (71). – P. 108.
11. Kawaguchi H. et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes в Epstein-Barr virus поєднаний hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1993 (92). – P. 44.
12. Glenda C. Faulkner et al. У небезпечних мононуклеозісах і outs of EBV infection. *Trends in Microbiology*, 2000 (8). – P. 185.
13. Resting B cells як transfer vehicle для Epstein-Barr virus infection of epithelial cells. *Microbiology*, 2006 (19). – P. 7201.
14. Jabs W. J. et al. The primary and memory immune response to Epstein-Barr virus infection in vitro характеризується divergent production IL-1beta/IL-6 і IL-10. *Scand J Immunol.*, 2000 (52). – P. 304.
15. Guerreiro M. et al. Human peripheral blood and bone marrow EBV-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets. *Eur. J. Immunol.*, 2010(15). – P. 1566.
16. Kimura H. et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.*, 2003 (4). – P. 527.
17. Sugaya N. et al. Quantitative analysis Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis.*, 2004 (5). – P. 985.
18. Ahsan N. et al. Epstein-Barr Virus Transforming Protein LMP1 Грати в Critical Role in Virus. *Journal of Virology*, 2005 (7). – P. 4415.
19. Kalla M. et al. AP-1 homolog BZLF1 з Epstein-Barr virus має дві essential functions dependent on epigenetic state of, viral genome. *PNAS*, 2010 (107). – P. 850.
20. Bieging K. T. et al. Epstein-Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC Model of lymphomagenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009 (7). – P. 945.
21. Cohen J. I. et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience в США. *Blood*, 2011 (22). – P.359.
22. Okano M. et al. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus Вплив на імунокомпромісний. *Експерт. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2007 (3). – P. 403.
23. Meerbach A. et al. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication. *Antivir. Chem. Chemother.*, 1998 (3). – P. 275.
24. Звіт про науково-дослідну роботу проведення додаткових доклінічних випробовувань нових форм препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (Неофлазід). (Вивчення специфічної дії сиропної форми Протефлазиду на віруси Епштейна-Барр та ВІЛ-інфекції). – К., 2003.
25. Старосила Д. Б. Властивості нових сполук з рослинних флавоноїдів та механізми їх антивірусної дії. Київ, 2014. – С. 24.
26. Рибалко С. Л. Звіт про вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції ПРОТЕФЛАЗІД®. Київ, 2010.
27. Загородня С. Д. та співавт. Дія Протефлазиду на вірус Епштейна-Барр. *Мікробіол журн.*, 2009(1) – С. 57.

28. Крамарьов С. О., Виговська О. В., Тарадій Н. М. Стан апоптозу при гострій Епштейна-Барр вірусній інфекції у дітей. Здоров'я дитини. – 2013. – №7 (50). – С. 151–156.
29. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ, 2001. – С. 371.
30. Матяш В. І. та співавт. Етіопатогенетична терапія важких форм герпетичної інфекції. Харків, 2002. – С. 28.
31. Нікіфорова Т. О. та співавт. Клініко-імунологічна ефективність протефлазиду у хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Тернопіль, 2004. – С. 158.
32. Глей А. І. Протефлазид® у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр. Суч. Інфекції, 2005 (3–4). – С. 121.
33. Глей А. І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. – К., 2008.
34. Усачова О. В. та співавт. Досвід використання препарату Протефлазид при інфекційному мононуклеозі у дітей / Репродук. здоров. жінок, 2005 (4). – С. 192.
35. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду та ультрафіолетового опромінення крові. К., 2007.
36. Харченко Ю. П., Шаповалова Г. А. Застосування препарату Флавозид при інфекційному мононуклеозі у дітей // Сучасна педіатрія, 2007 (4). – С. 115.
37. Крамарьов С. О., Виговська О. В. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування. // Сучасна педіатрія, 2008 (19). – З. 103.
38. Крамарьов С. О. та співавт. Використання препарату «Флавозид» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей. // Сучасна педіатрія, 2008 (3) – С. 111.
39. Чоп'як В. В. та співавт. Ефективність монотерапії препаратом протефлазид при лікуванні хворих на хронічну EBV-вірусну інфекцію у стадії реактивації // Імунол. та алерг., 2008(1). – С. 193.
40. Крамарьов С. О., Виговська О. В. Досвід використання препарату Флавозид при Епштейна-Барр вірусній інфекції у дітей. Сучасна педіатрія, 2011 (5). – С. 16.
41. Крамарьов С. О., Виговська О. В. Звіт про проведення клінічного дослідження ефективності та переносимості препарату Флавозид у дітей з герпесвірусними інфекціями. Клін. імунол. алергол. інфектол., 2012 (4). – С. 18.
42. Крамарьов С. О. та співавт. Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей. Сучасна педіатрія, 2014 (3). – С. 18.
43. Білецька Г. А. та співавт. Можливі шляхи корекції терапії інфекційного мононуклеозу у дітей. Тернопіль, 2011.
44. Борисова Т. П., Толченнікова Є. М. Оцінка ефективності противірусної та імунотропної терапії у дітей з гематуричною формою хронічного гломерулонефриту та хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією. Здоров'я дитини, 2013 (46). – С. 6.
45. Борисова Т. П., Толченнікова Є. М. Хронічний гломерулонефрит (гематурична форма) та супутня хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей: особливості перебігу та терапії. Архів клін. експ. медицини, 2014(1). – С. 45.
46. Чернишова О. С. та співавт. Характер змін здоров'я дітей раннього віку, стан їх імунного та цитокінового статусу на тлі різної течії інфекції, викликаной вірусом Епштейна-Барр. Лікарська практика, 2007 (1). – С.24.

Посилання: Grynevych O., Kramarev S., Matyash V., Solomacha L., Vygovskaya O. *PROTEFLAZID®: Specific activity in Epstein-Barr virus infection in a preclinical study; efficacy and safety in the clinic (systematic review) // Japanese Educational and Scientific Review. – 2015. – V. No.1. (9). – P. 113–126.*

2.5. ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА СУПОЗИТОРІЇВ ТА КРАПЕЛЬ ПРОТЕФЛАЗИД® У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

А. Г. Корнацька¹, О. О. Ревенько¹, О. Й. Гриневич², М. В. Шепетько²

¹ДП «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН», Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

THERAPEUTIC EFFICACY AND TOLERABILITY PROFILES OF PROTEFLAZID®, SUPPOSITORY AND DROPS AMONG THE PATIENTS WITH HERPESVIRUS INFECTION IN THE EXACERBATION PHASE

A. Kornatskaya¹, O. Revenko¹, O. Grynevych², M. Shepetko²

¹Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Reporting of Phase-II clinical trials results for PROTEFLAZID® (ethanolic extract of *Deschampsia caespitosa* L. and *Calamagrostis epigeios* L.) in the new drug formulation – suppository, among the patients with herpesvirus infection. It had been drawn conclusion about high efficacy PROTEFLAZID® suppositories (Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm», Ltd, Ukraine) in the treatment of infections caused by the herpes simplex virus (type 1 and 2) with good tolerability.

Key words: *Deschampsia caespitosa*; *Calamagrostis epigeios*; PROTEFLAZID®, suppository; PROTEFLAZID®, drops; flavonoids; herpetic infection; Herpes genitalis.

Вступ

Актуальність. В акушерсько-гінекологічній та урологічній практиці захворювання, викликані вірусом простого герпесу (ВПГ), є однією з найважливіших проблем. За даними ВООЗ, близько 90% населення світу є носіями одного чи кількох типів вірусів герпесу [1].

На території України немає обов'язкової реєстрації захворювань, викликаних ВПГ. Офіційно захворюваність на генітальний герпес на території України становить у середньому 15 випадків на 100 тисяч населення на рік [2]. Однак дані літератури свідчать, що генітальним герпесом регулярно страждає 10% жінок та 15% чоловіків, а число носіїв не піддається обліку [2].

У країнах Західної Європи сероепідеміологічні дослідження показали значну різницю між поширеністю серопозитивності і, власне, захворюваністю на генітальний герпес, яка перевищує 80 випадків на 100 тис. населення, а в США наближається до 200 випадків на 100 тис. жителів [3].

Загальноприйнята тактика ведення різних форм герпетичної інфекції, регламентована стандартами надання дермато-венерологічної допомоги, що проводиться відповідно до Наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 р. та Наказом МОЗ України №286 від 07.06.2004 р. Згідно з даних наказів, лікувальна програма, що застосовується при герпесвірусній інфекції, включає прийом препарату ацикловір в стандартних дозуваннях. Однак, незважаючи на тактику лікування, нерідко спостерігаються рецидиви захворювання, особливо під час вагітності.

Для попередження рецидиву захворювання в даний час застосовують різні засоби стимуляції імунної системи, проте стійкого клінічного ефекту вдається досягти не в усіх хворих. Одним

із препаратів з доведеними імуноотропними, протівірусними та протирецидивними властивостями, призначеними для цієї мети, є ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв [4].

ПРОТЕФЛАЗІД® – активний протівірусний препарат, діюча речовина якого (флавоноїди) інгібує синтез ДНК та РНК вірусів у інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусспецифічних РНК- та ДНК-полімераз, тимідинкінази [5] та зворотної транскриптази [6]. Препарат сприяє синтезу ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує місцеvu неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекцій [7].

У клінічних дослідженнях показано, що застосування супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (секреторний IgA – sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплекменту) [8, 9, 10].

Встановлено, що діюча речовина препарату має специфічну протівірусну активність та інгібує репродукцію ВПЛ в експериментальних моделях онкогенних штамів ВПЛ in vitro. У цитологічних дослідженнях показано пригнічення проліферативної та деструктивної дії ВПЛ на клітини під впливом препарату [11].

При генітальному герпесі застосування супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® запобігає виникненню нових елементів висипу, знижує ймовірність дисемінації та вісцеральних ускладнень, прискорює загоєння пошкоджених ділянок; при вагінозі, вагініті та запальних захворюваннях шийки матки – сприяє відновленню місцевого імунітету та більш швидкої та ефективної елімінації збудника. ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв має антиоксидантну активність, пригнічує перебіг вільно-радикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин [12]. Препарат є модулятором апоптозу, посилюючи дію апоптоз-індукуючих факторів [13], а саме, активуючи каспазу-9, стимулює елімінацію уражених вірусом клітин [14], чим сприяє первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій [15].

У процесі фази I клінічного вивчення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв, проведена оцінка ефективності та переносимості препарату у 30 пацієнток із генітальним герпесом у фазі ремісії. На фоні лікування відмічено зниження рівня IgG вірусу, sIgA, підвищення рівнів лізоциму та C₃-компонента комплекменту в цервікальному слизі пацієнток, що свідчило про підвищення як загальної, так і на локальному рівні імунологічної опірності організму. Відзначено хорошу переносимість препарату, відсутність у пацієнток серйозних побічних ефектів та негативних змін лабораторних показників [16].

Мета дослідження: оцінити ефективність та переносимість препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у пацієнток із загостренням герпетичної інфекції.

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження представляє собою II фазу клінічного дослідження препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв. За дизайном класифікується як відкрите, контрольоване, рандомізоване з паралельними групами. У дослідженні взяли участь 70 пацієнток віком 18–50 років з верифікованим діагнозом генітальний герпес (ВПГ-1, ВПГ-2) у стадії загострення, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінки ДП «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (м. Київ).

Пацієнтки, на основі методу простої рандомізації, були розподілені в основну (n=35) та контрольну (n=35) групи. Всі випробувані, як базисну терапію отримували препарат

герпесвір, таблетки по 200 мг по 1 таблетці 5 разів на день протягом 5 днів. Крім цього, пацієнткам основної групи призначали досліджуваний препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, супозиторії по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 діб. Пацієнткам контрольної групи призначали референтний лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у вигляді вагінальних тампонів з розчином препарату. Для приготування розчину необхідно було 3,0 мл (72–75 крапель) препарату розвести у 20 мл стерильного фізіологічного розчину хлориду натрію. Час експозиції вагінальних тампонів – 30–40 хвилин, проводити процедури слід було 2 рази на добу протягом 10 діб.

Контроль показників здійснювали до початку дослідження, після закінчення курсу терапії (10 діб) та після закінчення лікування (через 8 тижнів). Ефективність лікування оцінювали за вираженістю клінічних ознак герпетичної інфекції до закінчення курсу лікування (через 10 діб від початку лікування), а також через 2 і 8 тижнів після завершення курсу лікування. Оцінку вираженості клінічних ознак герпетичної інфекції проводили на підставі обліку суб'єктивних скарг випробуваних (свербіж, печіння, хворобливість) за 4-х бальною шкалою (від 0 до 3).

При огляді ураженої ділянки слизової оболонки описували характер змін слизової піхви, а також оцінювали (у балах) виразність запальних змін. Ступінь вираженості ознак запалення оцінювали за такою шкалою: 0 – відсутність; 1 – легка; 2 – середня; 3 – тяжкий ступінь виразності. Також оцінювали ступінь виразності морфологічних елементів висипу за шкалою: 0 – відсутність ознаки; 1 – слабкий ступінь виразності; 2 – помірний ступінь виразності; 3 – значний ступінь виразності. Препарат вважали ефективним, при виразності клінічних ознак герпетичної інфекції до закінчення курсу лікування (через 10 діб з початку лікування) трохи більше 1 балу (0 – 1 бал).

Висновок про ефективність також робили за різницею рівнів маркерів ВПГ-1, ВПГ-2 (IgG, IgM), рівнів ДНК ВПГ у мазках-зіскобах з епітелію слизової піхви/шийки матки та показників місцевого імунітету (sIgA, лізоцим, C₃-компонент комплементу). Крім цього, порівнювали частоту рецидивів, тривалість рецидивів, ступінь тяжкості рецидивів протягом періоду спостереження. З метою оцінки стану організму на предмет виявлення можливих побічних явищ або реакцій, враховували і порівнювали дані об'єктивного обстеження (ЧСС, АТ, показники температури тіла, аускультация серця та легень, дані огляду шкіри та слизових); показники загального та біохімічного аналізів крові та сечі.

Результати та обговорення. На етапі скринінгу оцінювали нормальність розподілу контингенту в основній та контрольній групах по зазначених показниках. Так, показник «Середній вік» склав 31,1 років та 33,2 років у основної та контрольної груп відповідно. За тривалістю захворювання – переважали випробовувані з тривалістю захворювання від 1 року до 5 років – 16 із 35 пацієнток в основній групі та 18 із 35 у контрольній. Також групи були порівняні за показниками: «Частота рецидивів герпетичної інфекції», «Дані гінекологічного анамнезу», «Частота зустрічальності супутніх захворювань» і «Ступінь чистоти піхви».

Включені у дослідження 70 жінок протягом 10 діб отримували курс терапії. Після закінчення курсу лікування та через 8 тижнів після його завершення повторно проводили виявлення ДНК ВПГ у мазках-зіскобах з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки, а також визначення маркерів ВПГ (IgG, IgM).

ДНК ВПГ на скринінгу виявляли у 100% випробуваних кожної з груп, що було критерієм відбору піддослідних для участі у дослідженні. Після закінчення 10-денного курсу лікування хламідійна ДНК не визначалася ні в одному з випадків у кожній із груп. Динаміка рівня вірусного навантаження ДНК ВПГ у групах представлена на рис. 1.

Дані оцінки IgG, IgM ВПГ у динаміці у групах наведено на рис. 2 та 3.

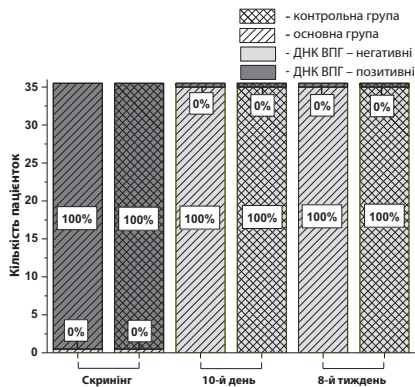


Рис. 1. Виявлення ДНК ВПГ у динаміці після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗИД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗИД®, краплі (контрольна група, n=35)

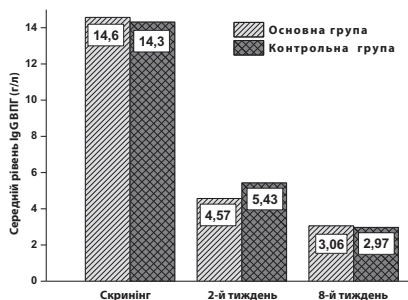


Рис. 2. Динаміка показника IgG (г/л) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗИД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗИД®, краплі (контрольна група, n=35)



Рис. 3. Динаміка показника «IgM» (г/л) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗИД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗИД®, краплі (контрольна група, n=35)

Наведені дані дозволяють відзначити значне зниження рівня серологічних маркерів IgM ВПГ та IgG ВПГ в обох групах. Після закінчення курсу лікування та через 8 тижнів після завершення курсу лікування повторно проводили визначення показників місцевого імунітету (sIgA, лізоцим, C₃-компонент комплементу). Дані оцінки показників місцевого імунітету в динаміці наведено на рис. 4-6.

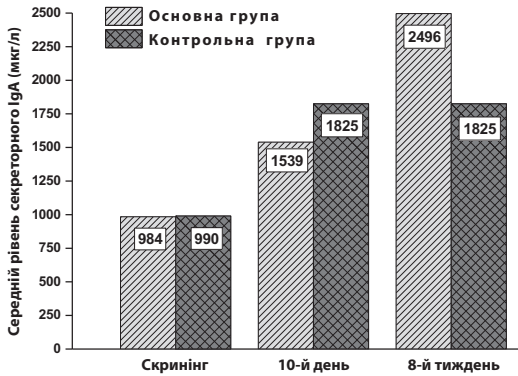


Рис. 4. Динаміка показника «Секреторний IgA» (мкг/л) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗІД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗІД®, краплі (контрольна група, n=35)

В обох групах спостерігали значне підвищення рівня sIgA та C₃-компонента комплементу на 2-му та 8-му тижнях в порівнянні зі станом на скринінгу (рис. 4-5).

Рівень C₃-компонента комплементу значно збільшився до закінчення курсу лікування в обох групах і повернувся до початкового рівня до закінчення спостереження (рис. 6).

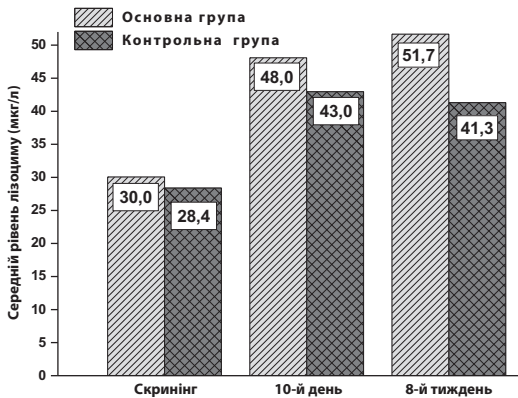


Рис. 5. Динаміка показника «Лізоцим» (мкг/л) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗІД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗІД®, краплі (контрольна група, n=35)

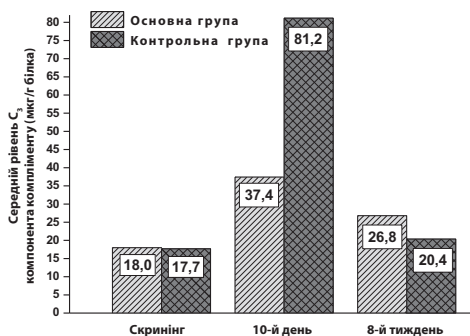


Рис. 6. Динаміка показника «С₃-компонент комплементу» (мкг/г білка) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗІД[®], супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗІД[®], краплі (контрольна група, n=35)

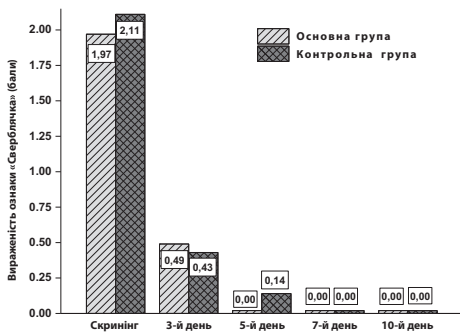


Рис. 7. Динаміка вираженості клінічної ознаки «Свербіж» (за суб'єктивною шкалою від 0 до 3 балів) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗІД[®], супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗІД[®], краплі (контрольна група, n=35)

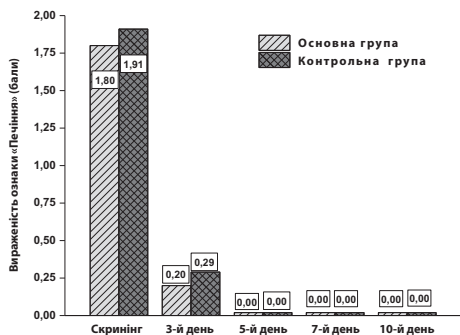


Рис. 8. Динаміка вираженості клінічної ознаки «Печіння» (за суб'єктивною шкалою від 0 до 3 балів) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗІД[®], супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗІД[®], краплі (контрольна група, n=35)

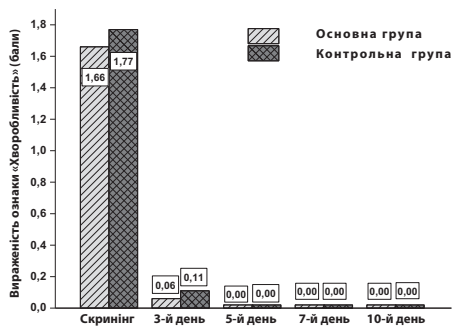


Рис. 9. Динаміка вираженості клінічної ознаки «Болочість» (за суб'єктивною шкалою від 0 до 3 балів) після прийому препаратів ПРОТЕФЛАЗИД®, супозиторії (основна група, n=35) та ПРОТЕФЛАЗИД®, краплі (контрольна група, n=35)

При проведенні кожного візиту, що наставав за скринінговим, проводили оцінку виразності суб'єктивних скарг піддослідних (свербіж, печіння, болочість) за 4-х бальною шкалою (від 0 до 3). Дані оцінки суб'єктивних скарг пацієток основної та контрольної груп у динаміці представлені на рис. 7–9. Виразність суб'єктивних скарг значимо зменшилася до третього дня лікування та надалі скарги повністю були відсутні в обох групах. За даними статистичного аналізу зареєстрованих суб'єктивних скарг пацієток відзначено високу терапевтичну ефективність випробуваного препарату. Крім того, на підставі статистичного аналізу зафіксованих лабораторних показників зроблено висновок про значне зниження рівня вірусного навантаження ДНК ВПГ та суттєве покращення показників місцевого імунітету в обох групах.

Інструментальні дослідження слизової оболонки піхви та шийки матки показали, що препарат не чинив негативного подразливого впливу її стан. Протягом усього курсу лікування та спостереження проводили виявлення та оцінку можливого рецидиву герпетичної інфекції. За період 8 тижнів не було зареєстровано рецидивів герпетичної інфекції. В основній і в контрольній групах відзначено значне поліпшення показників кольпоцервікоскопії.

З даних наведених у табл. 1 зроблено висновок, що групи статистично значимо не відрізнялися ефективністю лікування. Лікування визнано рівноефективним у 35 пацієток основної та 35 – контрольної груп.

Таблиця 1. Розподіл пацієток за категоріями перемінної ефективності

Ефективність	Основна група n=35		Контрольна група n=35	
	Частота	%	Частота	%
Препарат ефективний	35	100,0	35	100,0
Препарат неефективний	0	0	0	0

Висновок про непоступливу ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗИД® (супозиторії), якщо порівнювати з референтним препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) у категорії пацієток, що розглядається, зроблено, виходячи з концепції, заснованої на довірчих інтервалах (див. табл. 2).

Таблиця 2. Межі 95% ДІ для різниці часток позитивних результатів

Статистичний показник	Значення
Ймовірність помилки першого роду (α)	0,025
Процентна точка стандартного нормального розподілу для α	1,96
Зона ефективності (δ),%	-20%
Частка позитивних результатів для основної групи (%)	100,0
Розмір основної групи	35
Частка позитивних результатів для контрольної групи (%)	100,0
Розмір контрольної групи	35
Різниця часток,%	0,0
Нижня межа 95% довірчого інтервалу	-9,89
Верхня межа 95% довірчого інтервалу	9,89

Протягом дослідження не було зареєстровано серйозних побічних реакцій чи побічних явищ. Не відзначалося жодного випадку, коли через небажане явище хвора достроково припинила участь у дослідженні. Порівнювані препарати не мали негативного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та температуру тіла. Після завершення клінічного дослідження у хворих обох груп не відзначено негативних змін цих показників, порівнюючи з вихідним рівнем до лікування. Лабораторні показники також не зазнали негативних змін у жодному з випадків. Не було відзначено жодного випадку загострення хронічних захворювань.

У жодному випадку не було зафіксовано анафілактичних реакцій, реакцій уповільненого типу, чи клінічно значимих коливань гемодинамічних та основних лабораторних показників. На підставі представлених даних здійснено оцінку переносимості досліджуваних препаратів (табл. 3).

Таблиця 3. Результати оцінки переносимості досліджуваних препаратів

Переносимість	Основна група n=35		Контрольна група n=35	
	Частота	Частка,%	Частота	Частка,%
Хороша	35	100,0	35	100,0
Задовільна	0	0	0	0
Незадовільна	0	0	0	0

За результатами статистичного аналізу зроблено висновок, що в обох групах у більшості випадків були відсутні статистично значущі відмінності по більшості аналізованих параметрів загального та біохімічного аналізів крові, а також загального аналізу сечі до та після курсу лікування. Переносимість лікування завжди трактувалася як хороша.

Висновки:

1) У порівняльному клінічному дослідженні за участю 70 пацієнток показано високу ефективність досліджуваного препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у лікуванні загострення герпетичної інфекції.

2) Досліджуваний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) рівно ефективний лікарському засобу порівняння ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в лікуванні рецидивів герпетичної інфекції.

3) У всіх жінок, що брали участь у дослідженні, до закінчення 10 денного курсу лікування, спостерігали купірування клінічних проявів генітального герпесу.

4) Протягом 8-тижневого періоду спостереження після закінчення курсу лікування у пацієнок в обох випробуваних групах не відзначали появи рецидивів герпетичної інфекції.

5) В обох випробуваних групах відбулося значне, порівнюючи з вихідним, збільшення рівня показників місцевого імунітету (sIgA, лізоцим, C₃ компонент комплементу). Зокрема, рівень sIgA підвищився до 10-тої доби лікування, залишаючись достовірно високими протягом 8-ми тижневого періоду спостереження (з 984,32 до 2 496,19 мкг/л); рівень лізоциму підвищився до 10-го дня лікування, залишаючись достовірно високими протягом 8-тижневого періоду спостереження (з 30,06 до 51,67 мкг/л); рівень C₃ компонента комплементу – збільшився до 10-го дня лікування та повернувся до вихідного рівня до закінчення 8-ти тижневого періоду спостереження (з 17,99 мкг/г білка на скринінгу до 37,47 мкг/г білка на 10 день та 20,37 мкг/г білка на 8-му тижні).

6) В обох випробуваних групах відбулося значне, порівнюючи з вихідним, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПГ. Після завершення 10-денного курсу лікування, а також після завершення 2-х та 8-тижневого періоду спостереження ДНК ВПГ в мазках-зіскобах з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки в жодному випадку не виявлено.

7) В обох групах випробуваних відбулося значне, порівнюючи з вихідним, зменшення рівня маркерів ВПГ (IgG, IgM) після завершення 10-денного курсу лікування, 2-х та 8-тижневого періоду спостереження.

8) Обидва препарати продемонстрували хорошу переносимість, не було відзначено випадків виникнення побічних реакцій чи побічних явищ. Також не було зазначено випадків негативних змін даних об'єктивного та лабораторного обстеження. Переносимість лікування у всіх випадках трактували як хорошу.

9) Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) забезпечив більш зручний режим дозування, на відміну лікарського засобу порівняння ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), застосування якого вимагало витрат часу на приготування потрібного розведення та виготовлення тампону.

10) На підставі отриманих та поданих даних препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), можна рекомендувати як високоефективний та безпечний противірусний засіб для лікування гінекологічних захворювань, зумовлених герпетичною інфекцією.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. et al. Human Herpesviruses: Біологія, Therapy, і Immunoprophylaxis / Cambridge University Press. – 2007. – Р. 1408.
2. Мавров І. І. та ін. Основи діагностики та лікування в дерматології та венерології. – Харків: Факт. – 2007. – С. 792.
3. Хрянін А. А. Поширеність вірусу простого герпесу у російській популяції: багаторічний моніторинг // Status Praesens. – 2014. – №6 (17). – С. 67–74.
4. ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) виробництва ПАТ «Фітофарм». – Інструкція з медичного застосування на території України станом на 12 березня 2015 р. – С. 6.
5. Рибалко С. Л. Вивчення мутагенних властивостей препарату ПРОТЕФЛАЗІД®. – Київ. – 2002. – С. 9.
6. Пальчиківська Л. Г. та ін. Антивірусні властивості рослинних флавоноїдів – інгібіторів синтезу ДНК та РНК // Biopolymers and Cell. – 2013. – V. 29 №2. – Р. 150–156.

7. Рибалко С. Л. Звіт про вивчення інтерферогенної та антивірусної активності препарату рослинного походження. – м. Київ. – 1997 р. – С. 18.
8. Бенюк В. А. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид[®], супозиторії, виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид, краплі, виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок із урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією». – Київ. – 2015. – С. 71.
9. Камінський В. В. Звіт про клінічне дослідження «Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид[®], супозиторії, виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид, краплі, виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією». – Київ. – 2015. – С. 79.
10. Корнацька А. Г. Звіт про клінічне дослідження «Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид, супозиторії виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид, краплі виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок із загостренням герпетичної інфекції». – Київ. – 2015. – С. 81.
11. Рибалко С. Л. «Звіт про доклінічне вивчення препарату Протефлазид на моделі папіломавірусів». – Київ. – 2010. – С. 32.
12. Рибалко С. Л. Звіт про проведення додаткових доклінічних випробувань препарату Протефлазид на моделі вірусу гепатиту С. – Київ – 2004. – С. 54.
13. Kaminsky V., Litus A., Grynevych O. [et all]. PROTEFLAZID[®]: Efficacy and Safety in Urogenital Herpes Virus Infection (Systematic Review), 2015. – №2 (16). – P. 705–727.
14. Завелевич М. П. та ін. Інтерферогенна та апоптозмодулююча активність препарату Протефлазид // Вісник Вінницького державного Університет. – 2002. – №6 (2). – С. 281–283.
15. Бондарчук О. Б. Протефлазид як засіб профілактики гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) у дітей // Імунологія та алергологія. – 2004. – №1. – С. 44.
16. Корнацька А. Г. Звіт про клінічне дослідження «Відкрите дослідження з вивчення переносимості та попередньої оцінки ефективності препарату Протефлазид, супозиторії виробництва спільне Українсько-Іспанське підприємство «Сперко Україна», м. Вінниця, Україна у пацієнок із генітальним герпесом у фазі ремісії». – 2013. – С. 67.

Посилання: Kornatskaya A., Revenko O., Grynevych O., Shepetko M. *Therapeutic efficacy and tolerability profiles of Proteflazid[®], suppository and drops among the patients with herpesvirus infection in the exacerbation phase // European Journal of Scientific Research. – 2016. – No. 1 (13). – P. 507–520*



Розділ 3

3.1. ПРОТЕФЛАЗИД®: СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ У ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ, СПРИЧИНЕНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД)

В. В. Камінський^{1,2}, М. М. Шалко^{1,2}, Л. І. Воробйова³, О. В. Ромащенко⁴, О. Й. Гриневич⁵

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Київ, УКРАЇНА

²УГІР Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

³Національний інститут раку МОЗ України, Київ, УКРАЇНА

⁴ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, УКРАЇНА

⁵«НВК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: EFFICACY AND SAFETY IN CLINICAL PRACTICE FOR DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS (SYSTEMATIC REVIEW)

V. V. Kaminskiy^{1,2}, M. N. Shalko^{1,2}, L. I. Vorobyova³, O. V. Romaschenko⁴, O. I. Grynevych⁵

¹Kyiv Municipal Center for Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, UKRAINE

²National Medical Academy of Postgraduate Studies named after P. L. Shupika, Kyiv, UKRAINE

³National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

⁴DU «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

⁵Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Systematic review is devoted to the analysis of specific activity, safety and efficacy of the medicinal agent PROTEFLAZID® (drops) in conditions of preclinical investigation and at the stage of clinical observation, in case of diseases caused by human papillomavirus. Independent clinical data (more than 1 500 patients participated) is substantiated and reflected in 20 scientific literary sources that could be compared by goals to results of conducted treatment, and confirm antiviral influence of medicinal agent regarding human papillomavirus.

Key words: PROTEFLAZID®, human papillomavirus, specific activity, safety, efficacy.

Вступ

У практиці акушерів гінекологів, андрологів, урологів, дермато-венерологів, сексологів захворювання статевих органів, спричинені вірусом папіломи людини (ВПЛ), залишаються однією з найважливіших проблем, оскільки клінічні прояви, діагностика та тактика ведення пацієнтів з різними формами папіломавірусної інфекції (ПВІ) суперечливі та не стандартизовані, насамперед через причину відсутності лікарських засобів з діючими речовинами, які мають механізм прямої противірусної дії на ВПЛ. Ситуація, що склалася в останні роки, має тенденцію до необґрунтованого, а іноді й агресивного лікування жінок, інфікованих ВПЛ, нерідко призводить до віддалених ускладнень, рецидивування захворювання, особливо в період вагітності [13, 20, 27].

У структурі урогенітальної інфекції помітне місце займають вірусні захворювання. ПВІ може бути причиною клінічних та субклінічних захворювань статевих органів. До

клінічних форм належать різні типи генітальних бородавок, які вражають статевий член, зовнішні жіночі статеві органи, піхву, шийку матки та задній прохід. ПВІ часто (у 60% спостережень) поєднується з інтерепітеліальною неоплазією, а окремі (канцерогенні) типи ВПЛ, проникаючи в цервікальну зону, призводять до розвитку карциноми шийки матки [4, 20]. Особливо це помітно у вагітних, внаслідок появи великої кількості клітин, які діляться з порушенням диференціювання та гіперплазією. Це викликає активізацію ПВІ та процесів канцерогенезу. Слизова оболонка каналу шийки матки гіпертрофується через збільшення в розмірах клітин циліндричного епітелію та посилення в них процесів виділення слизу. А також у стромі шийки матки спостерігається деструкція колагенових волокон, утворюються нові кровоносні судини, з'являються нові клітини, подібні за морфологією на децидуальні [13, 20, 26, 27].

Генітальна ПВІ досить поширена у всьому світі. Понад 70 видів ПВІ є збудниками захворювань людини. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковані ПВІ. При цьому найчастіше виявляється 5 високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ 16 (3,2%), ВПЛ 18 (1,4%), ВПЛ 52 (0,9%), ВПЛ 31 (0,8%) та ВПЛ 58 (0,7%) [11, 14, 21].

У більшості пацієнтів інфекція розвивається в результаті зараження під час статевих контактів з хворими. Інкубаційний період варіює від 3 тижнів до 9 місяців, іноді й більше, а в середньому становить від 2 до 3 міс. Передача вірусу сексуальному партнеру здійснюється у 46–67% випадків. Природним резервуаром ВПЛ, як вважають, є популяція чоловіків з бовеноїдним папульозом при клінічно вираженій формі захворювання, а також чоловіки з субклінічною ПВІ та хворі на рак статевого члена. У осередках ураження на шкірі та голові статевого члена, в сечовипускному каналі, сечовому міхурі, сечоводах, шийці матки, періанальній області визначають широкий спектр різних типів ВПЛ. З 1996 року ВООЗ прийняла рішення вважати ВПЛ типів 16 і 18 канцерогенними для людини, ВПЛ типів 31 і 33 можливо канцерогенними, а низку інших типів умовно канцерогенними [5, 14, 15, 20, 21, 27].

Є дані, що приблизно кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ПВІ. 95% випадків ВПЛ локалізується у зоні стику багатощарового плоского та циліндричного епітелію, де виникають дисплазії епітелію шийки матки.

При проведенні багатоцентрових досліджень, присвячених поширеності ВПЛ у підлітків, персистенція вірусів через рік виявлялася лише в 30% випадків, через 2 роки – 9%. При цьому клінічна регресія проходить у 80% пацієнток. Регресія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки низького ступеня відмічена у 90% підлітків, у той час як у дорослих жінок – у 50–80% випадків. Дані цифри підтверджують представлення про статевий шлях передачі вірусу. Зокрема, ризик виникнення патології шийки матки у жінок при першому статевому контакті у віці до 18 років у п'ять разів перевищував ризик у жінок, які почали статеве життя після 22 років [6, 11, 15, 20, 27].

До факторів ризику виникнення раку шийки матки (РШМ) належать захворювання шийки матки, які існують тривалий час (доброякісні та передракові), і, якщо їх не лікувати, призводять до виникнення раку. У канцерогенезі, крім ВПЛ, бере участь низка інших коканцерогенних агентів різної природи. До них належать: ранній початок статевого життя (до 15 років), часта зміна партнерів (більше 5), куріння (понад 10 сигарет на день), відсутність статевої гігієни у обох партнерів, наявність у анамнезі ановуляторних менструальних циклів до вагітності, гіперестрогенію, первинне безпліддя, вплив радіації до та під час вагітності, травми шийки матки під час пологів і при абортax, інфекції, що передаються

статевим шляхом (ПШС) [13, 15, 20, 27]. За даними літератури, 5-літнє виживання хворих з РШМ у поєднанні з вагітністю у початкових стадіях (I–II стадії) – становить 68,2–77% випадків, у запущених (III–IV стадії) – 44–55% [20, 26].

В даний час доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів [5, 14].

Інфікування чоловіків також є важливим фактом, як внаслідок їх захворюваності, так і як переносників цих вірусів. ВПЛ може викликати у чоловіків значну кількість онкозахворювань, включаючи рак анального отвору, статевого члена та орофарингеальний рак. Частота раку анального отвору та оральної форми раку, зумовлених ВПЛ, росте в загальній популяції, а ще швидше у імунокомпроментованих пацієнтів, наприклад, ВІЛ-інфікованих. ВПЛ статевого члена дуже поширена як серед гетеро, так і серед гомосексуалів, незалежно від вікового діапазону. Іншими захворюваннями, пов'язаними з ВПЛ, які клінічно значущі, є гострокінцеві кондиломи та рецидивуючий респіраторний кондиломатоз [7, 14].

Щонайменше 40 штамів ВПЛ, що належать до роду альфа-папіломавірусів, можуть інфікувати шкіру головки та стовбура статевого члена. У клітинах кондилом, які починають перероджуватися, найчастіше знаходять високоонкогенні штами, такі як ВПЛ 16, ВПЛ 18 і низькоонкогенні – ВПЛ 6 та ВПЛ 11 [7, 15].

Одним із найважливіших факторів ризику виникнення ПВІ є імунні порушення. ПВІ часто виявляють у пацієнтів з дисфункцією клітинного імунітету, частіше у ВІЛ-інфікованих та тих, кому проводили імуносупресивну терапію. Клінічні спостереження, а також дані експериментальних досліджень свідчать про провідну роль імунної системи в контролі над виникненням, перебігом та результатом ПВІ [5, 7, 20, 26].

ПВІ може мати перебіг у кілька етапів:

1) первинне інфікування, коли відбувається локалізація вірусу на обмеженій анатомічній ділянці;

2) персистенція вірусного геному в епісомальній формі, що супроводжується продукцією вірусних частинок під час диференціювання клітин епітелію (на цьому етапі можливе вторинне інфікування);

3) онкогенні процеси як результат взаємодії вірусних онкогенів з регуляторними білками – клітини після інтеграції вірусної ДНК у їхній геном.

Без диференціації клітин вірус не може реплікуватися. Період між базальноклітинною інфекцією і вивільненням вірусу становить від 3 тижнів до 3 місяців [5, 7, 11, 16, 21].

Широкому розповсюдженню реплікації та дисемінації вірусів у період первинної інфекції протидіють різні фактори природної противірусної резистентності організму, зокрема: здатність клітин багатошарового плоского епітелію слизової оболонки статевих органів до постійного злущування та оновлення, продукція інтерферонів (ІФН), здатних обмежувати процес дисемінації вірусів у межах зони ураження, а також дія натуральних кілерів (НК клітин) та макрофагів [4, 14].

Оскільки вірус є нелітичним, запальна відповідь на ВПЛ значно менш виражена, ніж на інші інфекції, наприклад, *C. trachomatis*. На ранніх стадіях інфікування ВПЛ організм залишається, образно кажучи, імунологічно не свідомим щодо вірусу, оскільки віріони вивільнюються лише у зовнішньому епітеліальному шарі, далі до підслизової, тобто первинного місця імунного захисту. Водночас первинна ПВІ запускає вроджену імунну відповідь через активацію Тол-подібних рецепторів (ТТР), які розпізнають патогенасоційовані мембранні

протеїни або через активацію натуральних кілерів. Вважається, що вроджена імунна відповідь відповідає за швидке очищення організму від антигенів – протягом кількох тижнів [4].

Хронічна ПВІ також викликає активацію придбання імунної відповіді, пов'язаної з презентацією вірусних антигенів антигенпрезентуючими клітинами (АПК), такими, як клітини Лангерганса та дендритні клітини. Для успішно придбаної імунної відповіді необхідно від кількох місяців до кількох років, до того ж онкогенні типи ВПЛ, особливо ВПЛ 16, можуть пригнічувати як вроджені, так і набуті імунні відповіді через різні механізми. Оскільки ПВІ локалізується переважно в епітелії, вважається, що імунні відповіді в даному разі є мукозними. Усі ці імунні параметри потрібно враховувати при виборі імуномодуючої та противірусної терапії у пацієнтів з ВПЛ [4, 15].

Діагностика типових проявів ПВІ не становить труднощів, однак важким є визначення їх на ранніх стадіях. Основним методом діагностики атипичних різновидностей ПВІ є цитологічне та гістологічне дослідження (з виявленням койлоцитарних клітин у біоптаті), а також метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із визначенням типу вірусу [4].

У літературі понад 30 років триває постійна дискусія з приводу найбільш адекватного лікування важких форм дисплазії, внутрішньоепітеліального раку (CIN III) та початкових форм РШМ у молодих жінок. Обнадійливі результати лікування ранніх форм пухлини при поступовому зменшенні обсягу хірургічних втручань стали приводом для розвитку нового напрямку в онкогінекології – органозберігаючого лікування (Новікова Е. Г., 1998). Враховуючи те, що злоякісна пухлина в передінвазивній та мікроінвазивній стадіях має локальний характер і видалення первинного вогнища може призвести до вилікування, все частіше застосовують щадні хірургічні методи лікування [8, 26, 27].

Загальноприйнятим лікуванням ПВІ за наявності клінічних проявів є хірургічний метод, зокрема з використанням електрокоагуляції, кріодеструкції тощо. У терапевтичних цілях при ВПЛ використовують також препарати, що викликають хімічно індукований некроз екзофітних проявів ПВІ (солкодерм, фerezол, коломак та ін.). Для попередження рецидиву захворювання застосовують рекомбінантні форми ІФН, індуктори ендогенного ІФН, мазі з противірусними препаратами. Разом з тим, стійкого клінічного ефекту добитися вдається не в усіх хворих [4, 15, 27].

Для пригнічення реплікації ВПЛ необхідно використовувати противірусні препарати. Представником групи прямих противірусних препаратів є лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) («НВК «Екофарм», Київ, Україна), який має виражену противірусну активність стосовно ДНК вірусів, до яких належать віруси роду Papillomavirus (родина Papovaviridae).

ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) – рідкий спиртовий екстракт, отриманий з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L. Діюча речовина препарату – флавоноїди. Флавоноїди – група природних біологічно активних сполук – похідних бензопірона, в основі яких лежить фенілпропановий скелет, що складається з C₆-C₃-C₆ вуглецевих одиниць з атомом кисню в гетероциклічному кільці. Залежно від ступеня окислення та гідроксилювання пропанового скелета та розташування фенільного радикалу флавоноїди розділяються на кілька груп: флаволи, ізофлаволи, флавоноли, флаванони та флаванони. Флавоноїди відносяться до природних фенольних сполук. Специфічні властивості препарату визначаються тим, що у фармакологічному плані в умовах організму діє не один флавоноїд, а спостерігається ефект системи біохімічних перетворень із присутністю високоактивних проміжних радикалів [3, 4, 15, 20, 22].

Мета роботи

Проаналізувати специфічну активність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на етапі доклінічного вивчення; оцінити ефективність та безпеку використання у клінічній практиці при захворюваннях статевих органів, спричинених ВПЛ.

Матеріали та методи

У роботі використані наукові публікації, звіти з доклінічних та клінічних досліджень, систематичний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проаналізовані з використанням систематичного аналізу, проведені на етапах доклінічного та клінічного вивчення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на базі НДІ НАНУ, НАМНУ та МОЗ України (ДУ «Інститут урології НАМН України», Харківський обласний нефро-урологічний центр імені В. І. Шаповала, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Чернівецький, Вінницький, Дніпропетровський, Запорізький, Івано-Франківський, Київський, Луганський, Тернопільський, Харківський медичні університети та ін.) а також науково-практичні заклади інших країн.

Вивчення специфічної активності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на доклінічному етапі досліджень. Специфічна активність діючої речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при інфекції, спричиненій ВПЛ, на доклінічному етапі досліджень встановлена за допомогою моделі культивування ВПЛ (Рибалко С. В., 2010). Продукуючу ВПЛ культуру клітин отримували методом трансфекції ДНК, виділеної з інфікованих клітин хворих людей, суспензійних культур клітин МТ 4 (суспензійна культура лімфобластоїдних клітин людини) і перещеплених клітин ВНХ (клітини нирки хом'яка). Тестування ВПЛ здійснювали методом ПЛР за цитопатичною дією вірусу та цитологічною характеристикою – мітотичним індексом та аномальними мітозами. Ізоляти ВПЛ тестували праймерами до ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59-го та 67-го генотипів. Встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® при культивуванні культури перещеплених клітин ВПЛ, має цитопатичну дію, характерною рисою якої було утворення фокусів трансформації. В експерименті *in vitro* встановлено здатність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічувати репродукцію ВПЛ у культурі клітин на 2 Ig ID50 [1].

Цитологічними дослідженнями підтверджено, що при дії лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® рівень аномальних мітозів, інфікованих ВПЛ клітин був такий самий, як і у неінфікованих клітин. ПРОТЕФЛАЗІД® суттєво зменшує мітотичну активність та рівень аномальних форм мітозів клітин, інфікованих ВПЛ. Вказані результати свідчать про досить високий ступінь пригнічення проліферативної та деструктивної дії ВПЛ на клітини, щоб припускати клінічну ефективність специфічного впливу препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на онкогенні ПВЧ (Рибалко С. Л. та співавт., 2011). ПРОТЕФЛАЗІД® інгібує також синтез вірусоспецифічних ферментів: тимидинкінази, ДНК- і РНК-полімераза та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах, що має особливе значення при вірусній мікс-інфекції [2].

В інгібіції трансформації клітин беруть участь три механізми: інгібіція клітинної проліферації, індукція диференціації клітин, індукція апоптозу клітин. ПРОТЕФЛАЗІД® стимулює апоптоз, отже може інгібувати репродукцію ВПЛ та проліферацію клітин. ПРОТЕФЛАЗІД® в інфікованих клітинах здатний вражати ДНК- і РНК-полімерази вірусів. Цей механізм виявлено при тестуванні препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у модельних системах: транскрипційній (ДНК-залежна РНК-полімераза бактеріофага T7) та реплікативній (Тақ ДНК-полімераза) [1].

Аналізуючи зазначені вище доклінічні дослідження, можна стверджувати наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® специфічної противірусної активності щодо ДНК-вмісних ВПЛ.

ПРОТЕФЛАЗІД® індукує синтез ендогенних альфа- та гамма-ІФН, що є одним із механізмів противірусної дії та підтверджується виявленими рівнями експресії генів ІФН-альфа, ПКР, РНК-ази L. Препарат індукує синтез ІФН до фізіологічного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції. Крім цього, препарат стимулює тканинні макрофаги (підвищуючи захоплюючу, поглинальну і перетравну здатність макрофагів), що є важливою ланкою в неспецифічному захисті організму від інфекційних агентів, препарат може впливати як на ранню, так і на пізню імунну відповідь при ПВІ шляхом відновлення рівнів показників місцевого імунітету [1].

Вивчення ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у клінічних умовах при захворюваннях, зумовлених ПВІ.

У клінічній практиці лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) використовується з 2001 року. Систематичний огляд проведено на базі наявних постмаркетингових порівняльних клінічних досліджень та спостережень при лікуванні різних захворювань статеві сфери, зумовленої ВПЛ, включно до 2015 року.

Значна частина літературних публікацій присвячена аналізу досвіду клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при опортуністичних інфекціях, розвиток яких відбувається за умов імунodefіциту. Серед них чільне місце належить герпетичній, цитомегаловірусній інфекціям та хламідіозу, якими сьогодні інфіковано, за даними вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, понад 90% жіночого населення, як в нашій країні, так і за кордоном. Проте в останні роки проводять все більше досліджень, спрямованих на попередження розвитку онкопатології, у зв'язку з її омолодженням, для забезпечення органозбереження у репродуктивної частини людства. Тобто адекватно підібране етіотропне лікування противірусним препаратом є достатньо ефективним і може знизити проліферативну активність пухлин, що дозволяє застосовувати органозберігаюче лікування [8].

При лікуванні ПВІ лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) призначають перорально протягом 3 міс., відповідно до схеми, наведеної у табл. 1.

Таблиця 1. Схема використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)

Етапи лікування	Доза (краплі) і кратність прийому на добу
1-й тиждень	7 крапель 2 рази на добу
2-й, 3-й тижні	15 крапель 2 рази на добу
4-й тиждень	12 крапель 2 рази на добу

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) можна використовувати також по 12–15 крапель 2 рази на добу, починаючи з першого дня застосування. Одночасно проводять місцеву терапію препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі): застосовують вагінальні тампони з розчином препарату. Для приготування розчину необхідно 3,0 мл (72–75 крапель) препарату розвести в 20 мл фізіологічного розчину хлориду натрію. Час експозиції тампонів – 30–40 хв. Місцеву терапію застосовують двічі на день протягом 2 тижнів [6, 10, 23].

Враховуючи, що одним із основних етіологічних факторів у розвитку раку статевих органів є ВПЛ, особливе значення має наявність протівірусних препаратів, які мають специфічний антивірусний механізм щодо ВПЛ. Зокрема, за даними дослідження Радіонова В. Г. та співавторів у 2002 році, спостереження за хворими з різними проявами ВПЛ на фоні призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), з активним обстеженням пацієнтів протягом 6 місяців встановлено, що рецидив конділоматозних проявів у найближчі 3 місяці після терапії виник у 4 з 15 хворих контрольної групи (26,7%) та у 3 з 24 хворих основної групи (8,3%). Позитивний вплив препарату на природну резистентність організму був підтверджений проведеним аналізом лейкограми [4].

Зокрема, 599 хворим, які були поділені на три групи за принципом переважання етіологічного фактору виникнення патології шийки матки, Вакуленко Г. А., Коханевич Є. В. та Базарна А. В. у 2003 році [8] призначали курс лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як місцево (у формі вагінальних тампонів у розведенні 1:4 з фізіологічним розчином), так і per os за схемою: 1 тиждень – по 5 крапель 3 рази на добу, 2–3 тижні по 10 крапель 3 рази на добу, 4 тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу протягом 1,5–2 міс.

Внаслідок етіотропного лікування у хворих відмічено зменшення суб'єктивних та об'єктивних змін. У кольпоцервікоскопічній картині у 96% хворих зменшилась площа вогнища запалення, зменшилися або зникли ознаки запального процесу. У 3 хворих, у яких було поширення процесу на склепіння піхви, після місцевого застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) процес залишився тільки в I та II зонах екзоцервіксу. В одному випадку кольпоскопічні ознаки характеризувалися полями дисплазії без поліморфізму; при цитологічному дослідженні матеріалу з поверхні шийки матки та каналу шийки матки виявлено ознаки дисплазії помірного ступеня [8].

При повторному бактеріоскопічному контролі виявлено відсутність патогенної мікрофлори у 93,7% хворих. Частота виявлення ДНК ВПЛ за допомогою ПЛР зменшилася з 69,2% (до лікування) до 5,4% (після лікування). Імунологічний дисбаланс зменшився у 74% пацієнтів цієї групи, але нормалізації всіх досліджених імунологічних показників досягти не вдалося [8].

Дослідження Макагонова В. В., Корнієць Н. Г., Удовика Н. А. (2003) за участю 48 жінок з доброякісною патологією шийки матки у віці від 20 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні 2-го пологового будинку м. Луганська, свідчать, що у 21 жінки (43,8% від загальної кількості обстежених) за даними ПЛР було встановлено діагноз ПВІ та/або герпетичної інфекції (ГПІ). З числа 48 обстежених, 41 жінці (85,4%) як лікування була виконана CO₂ лазерна обробка шийки матки. На етапі передопераційної підготовки проводили протизапальну та імуномодулюючу терапію. Лазерну вапоризацію виконували на 6-7-й день менструального циклу [9].

Найкращі результати отримані у пацієток основної групи з ВПЛ та/або ГПІ, до складу терапії яких входив лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі): вже на 21-й день лікування у 88,88% випадків зареєстровано зникнення реплікації зазначених вірусів у клітинах багат шарового епітелію. У групі зіставлення на 21-й день лікування ефект фіксувався тільки у 58,34% пацієток. CO₂-лазеровапоризація патологічних ділянок у всіх випадках призвела до повної епітелізації шийки матки, що підтверджено результатами кольпоскопії. Репаративні процеси у всіх випадках закінчувалися на 5-му тижні після хірургічного втручання. При контрольному огляді пацієток основної групи рецидиви хвороби не відзначалися [9].

Аналізуючи досвід Маланчук Л. М., Зайкова Т. В., Флехнера В. М. та Багній Н. І., отриманий у 2003 році в результаті обстеження та лікування 22 жінок з діагностично підтвердженою дисплазією шийки матки легкого ступеню, приходимо до висновку, що застосування протівірусних препаратів, індукторів альфа- та гамма-ІФН, зокрема сучасного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), є ефективним у комплексній терапії дисплазії шийки матки. Одночасний пероральний і внутрішньовагінальний прийом препарату підвищує ефективність терапії на 30%, на відміну від тільки перорального прийому, що дає можливість забезпечити ефективну вторинну профілактику РШМ [12].

Дослідження 27 жінок із ПВІ на тлі атрофічного кольпіту з постваріоектомічним синдромом, проведене у 2003 році Галникіною С. О. на базі лікувально-діагностичного центру (м. Тернопіль), було спрямоване на вивчення впливу препарату колломак при місцевому застосуванні, у поєднанні з лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) шляхом перорального та місцевого застосування в комплексі з гормономісткою терапією на клінічний перебіг ПВІ у жінок з постоваріоектомічним синдромом, стан ліпідної пероксидації та системи клітинного та гуморального імунітетів, враховуючи значну роль цих порушень під час патологічного процесу [18]. Встановлено, що до лікування в організмі обстежуваної групи жінок виникали постійні зміни імунорегуляторних взаємозв'язків системи клітинного та гуморального імунітету, які не можна назвати адекватними. Зокрема, спостерігалася недостатність клітинного імунітету, про що свідчило зниження кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів. Кількість Т-супресорів/кілерів була достовірно вище контрольних показників, відповідно зменшувався імунорегуляторний індекс. Призначена терапія лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) ліквідувала виявлену імносупресію. Тобто, на 30-ту добу від початку лікування, частково ліквідовано дефіцит загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3); з'явилася чітка тенденція до зменшення Т-к/с CD8, кількість яких досягла нормалізації на 10-ту добу; фізіологічна стабілізація кількості Т-лімфоцитів (CD3) та нормалізація регуляторного індексу, що супроводжувалися відновленням адекватної реакції показників гуморального імунітету – В-лімфоцитів (CD19) [18].

Отже, у жінок із ПВІ на тлі атрофічного кольпіту внаслідок постоваріоектомічного синдрому, які отримували препарати ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та колломак (препарат для цитодеструктивного впливу на гострі кондиломи вульви і піхви), зменшилася підвищена антигенна напруженість та імунodefіцитний стан, покращилися процеси антиоксидантної системи, зменшилися показники ліпідної пероксидації, що сприяло нормалізації патогенетичних механізмів, порушених ПВІ, та свідчило про високу клінічну ефективність призначеної терапії [18].

У дослідженнях Кишакевич І. Т. (2003) було обстежено 60 жінок з фоновими захворюваннями шийки матки (з яких 28 жінок мали вірусну інфекцію (HSV – 1, 2-го типів, та ВПЛ 6–11-го типів, 16–35-го типів, 18–59-го типів), 16 жінок мали мікст-інфекцію (поєднання вірусної інфекції з хламідіозом, уреоплазмозом або мікоплазмозом), відповідно до виявлених генітальних інфекцій, жінки були поділені на 2 групи: 1-а група – жінки з вірусною інфекцією, 2-а група – жінки з вірусною інфекцією у поєднанні з іншими генітальними інфекціями. 1-а група жінок отримувала в комплексній терапії протівірусний лікарський засіб – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), 2-а група жінок – акридоноцтову кислоту [19].

Аналізуючи дані, отримані у процесі застосування призначених препаратів, виявлено збільшення рівня лізоциму, як у сироватці крові, так і в цервікальному вмісті,

порівнюючи з показниками рівня лізоциму до лікування, які практично наблизилися до нормального рівня. Слід зазначити, що активність лізоциму в цервікальному вмісті при застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у жінок 1-ї групи була дещо вище $12,85 \pm 0,24$ мкг/мл, ніж при використанні акридоноцтової кислоти у жінок 2-ї групи $12,54 \pm 0,18$ мкг/мл, а аналіз вмісту лізоциму сироватки крові демонструє високу ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), який застосовували у жінок 1-ї групи $8,87 \pm 0,35$ мкг/мл, порівнюючи з акридоноцтовою кислотою, яку використовували у жінок 2-ї групи $8,64 \pm 0,12$ мкг/мл [19].

Рівні лізоциму сироватки крові та цервікального вмісту здатні служити одним із критеріїв для встановлення діагнозу фонових захворювань шийки матки, асоційованих з вірусними інфекціями, які при імунomodуючому лікуванні поновлюють свою активність [19].

За даними Кишакевич І. Т. (2004.), в результаті обстеження 120 жінок, наявність ВПЛ виявлено у 45 жінок (37,5%). У переважній більшості випадків ВПЛ діагностували у складі бактеріально-вірусних асоціацій, що значно впливало на стан мікробіоценозу піхви та сприяло прогресуванню фонові патології шийки матки, проявляючись патологічними змінами епітелію шийки матки кольпоскопічними та цитологічними ознаками вірусної інфекції в 30,7% досліджених. Встановлено, що терапевтична дія лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при псевдоерозіях шийки матки на фоні ПВІ та ГПІ, зумовлена клінічними та лабораторними ефектами та забезпечує: прискорення епітелізації слизової оболонки шийки матки з нормоплазією плоского багат шарового епітелію; відновлення мікробіоценозу піхви, внаслідок утворення гуморальних антитіл проти патогенних мікроорганізмів; збалансовує показники місцевого імунітету за рахунок індукції ІФН; нівелює віруси, що підтверджується ПЛР дослідженнями; зменшує площу патологічного вогнища та купує запальний процес; покращує репродуктивну функцію; зменшує частоту рецидивів [11, 24].

Медикаментозне лікування вітчизняним фармацевтичним лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) сприяє нормалізації кольпоскопічної картини у 62,4% хворих. Слід зазначити, що найвища ефективність була у хворих з невеликою площею ураження шийки матки, помірно вираженим рельєфом і у пацієток, у яких не було екстрагенітальних захворювань [11].

Через 8-10 тижнів після завершення курсу противірусного лікування проведено повторну діагностику ПВІ методом ПЛР, у 85,8% хворих не спостерігалось ПВІ [11].

Отже, одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) всередину і місцево сприяє зменшенню площі уражень та ступеню тяжкості процесу, що дозволяє у 62,4% хворих лікувати цю патологію консервативно [11].

Аналізуючи досвід комплексного обстеження 11 жінок у віці 22–39 років з діагностованим РШМ (8 – in situ, 3 – стадії ІА1), яким були проведені органозберігаючі операції (діатермокоагуляція та ампутація шийки матки з наступною лазерною деструкцією) у кабінеті патології шийки матки Черкаського обласного онкологічного диспансеру Палійчуком А. В. у 2004 році, після комплексного лікування противірусними, антибактеріальними та імунотропними препаратами з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), доведено, що використання комплексної противірусної та імунної терапії у хворих з початковими формами РШМ з наявністю інфікування вірусом простого герпесу (ВПГ) та ВПЛ, дає можливість провести органозберігаюче хірургічне втручання. Лікування

дисрегуляторних порушень функції імунної системи та вторинної дисфункції клітинної ланки імунітету, що виникають у післяопераційний період можливо лікувати імунокоригуючими та імуномодуючими лікарськими засобами, зокрема, з включенням до схем лікування вітчизняного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) [6].

Дослідження Мамон А. А. (2004), проведене у хворих з ПВІ шкіри, давність захворювання яких перевищувала один рік, з однією або багатьма поліосередковими клінічними формами, доводить, що методика індивідуалізованого комплексного лікування із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), порівнюючи із загальноприйнятою терапією, підвищує якість лікування, дозволяє запобігти та зменшити кількість ускладнень, отримати результати у хворих, які були резистентні до терапії, а також значно зменшує кількість рецидивів [25].

Курбанов Д. Д. і співавтори в 2004 році довели, що адекватно підібране етіотропне лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в комплексі з протимікробною, проти-запальною терапією та речовинами, які нормалізують біоценоз піхви, є дуже ефективним і може зменшувати проліферативну активність пухлин, що дозволяє застосовувати органозберігаюче лікування. Довели також не тільки позитивний вплив препарату на інфекційний компонент у вагітних, але і його комплексний ефект протягом самої вагітності. Тобто, застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарної недостатності з 46,7% до 23,3%, прееклампсії різного ступеня тяжкості з 23,3% до 10,0%, передчасних пологів з 16,7% до 6,7%, передчасного розриву навколоплідних оболонок з 46,7% до 20,0% та аномалій родової діяльності із 26,7% до 10,0%. Крім того, до позитивних аспектів на фоні прийому даного препарату також відноситься зменшення асфіксії новонароджених різного ступеня тяжкості – з 43,3% до 23,3%, проявів інтраамніального інфікування – із 23,3% до 10,0% [26].

Аналізуючи роботу харківських учених Грищенко О. В., Бобрицького В. В., Пак С. А. (2005), можна стверджувати, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) є препаратом вибору для проведення етіопатогенетичної терапії у вагітних, оскільки відсутні тератогенні ефекти препарату та препарат здатний гальмувати реплікацію вірусної ДНК. Внаслідок застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у пацієнтів основної групи отримано регрес генітальних кондилом через 5-7 днів після початку лікування, повне зникнення кондилом спостерігалось у 76,2% пацієнток, у останніх 23,8% жінок регресія кондилом виражалася в зменшенні розмірів утворень на шкірі та слизових оболонках. Рецидиви процесу чи прогресування не спостерігалось у пацієнток основної групи, ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) склала 100%. У пацієнтів контрольної групи, які отримували місцеве лікування препаратом колломак без проведення системної імуномодуючої терапії, у 41,7% хворих відмічали рецидиви зовнішніх проявів захворювання у вигляді повторного утворення кондилом або появи нових висипань у вигляді дрібних бородавок [10].

Така терапія була використана у 21 пацієнтки в термін гестації від 30 до 41 тижнів, які отримували системне противірусне лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за рекомендованою виробником схемою: 5 крапель 3 рази на день протягом двох днів, 8 крапель 3 рази на день на протягом двох днів, потім по 10 крапель 3 рази на день протягом 2–3 міс. під час вагітності повторними циклами та після пологів (мінімальний курс – 1,5 міс.). Тривалість прийому препарату до 3 місяців зумовлена запобіганням

рецидивування захворювання та досягненням стійкого клінічного ефекту. Конділоми обробляли препаратом колломак, а потім наносили розчин лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як аплікації (примочки) [10].

Клінічне дослідження Бодян В. В. (2005), в якому брали участь 45 жінок з кондиломами шийки матки, піхви та зовнішніх статевих органів, інфікованих ВПЛІ, отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) всередину та місцево, стверджує, що ця терапія забезпечує значне зменшення площі поразки на зовнішніх статевих органах, піхви та шийці матки [22].

Аналіз клінічного дослідження, проведеного Лісовим В. М. та Яковлевою А. В. (2006), у Харківському обласному нефроурологічному центрі, у 34 пацієнтів (8 жінок та 26 чоловіків) з ПВІ високоонкогенних штамів, 20 з яких отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у поєднанні зі специфічною терапією, дозволяє стверджувати, що така терапія істотно впливає на елімінацію збудників з організму, а позитивний ефект має більш стійкий характер [5].

Спираючись на отримані результати ПЛР-аналізів, можна стверджувати, що у хворих, які отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), значно знижується ризик передачі інфекційного агенту статевого партнера, а також ризик виникнення вірусіндукованих неопластичних процесів (на 47-50%) [5].

За даними клінічного дослідження, проведеного співробітниками Запорізької МАПО (Волошина Н. М. та співавт., 2007) на базі Запорізького обласного клінічного онкодиспансеру, у 136 вагітних жінок із патологією шийки матки, асоційованою з ПВІ, які у II триместрі отримували лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) шляхом орального та місцевого застосування, не відмічали прогресії передракових захворювань в інвазивний рак, що дало підставу для проведення відкладеного лікування після завершення вагітності [13].

При виявленні клінічних, субклінічних форм ПВІ та CIN I і II переривання вагітності не показано, але необхідно проводити динамічне спостереження та протівірусне лікування [13].

Дослідження, проведене Герасимовою Т. В., Гопчук О. М. у 2007 році за участю 50 жінок із порушенням менструального циклу (ПМЦ) та ВПЛІ при призначенні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) всередину і місцево на тлі симптоматичної терапії, показало, що клінічна ефективність даної методики становила 82,8% (нормалізація менструального циклу). Відсутність збудника під час проведення ПЛР відзначено у 32 (64,0%) жінок. Лімфоцитарна ланка системного імунітету є інформативною щодо прогнозу можливих системних порушень. Одержані результати вивчення впливу запропонованої методики на показники гуморального імунітету (динаміка змін змісту основних класів імуноглобулінів (А, М, G) у сироватці крові, а також нормалізація рівня ІФН-альфа та ІФН-гамма) свідчать про поліпшення процесів імуногенезу. Отримані результати змін імунітету підтверджують клінічну ефективність складеної методики і пояснюють основні моменти змін стану мікробіоценозу статевих шляхів та імунного статусу у пацієток з ПМЦ на тлі вірусної інфекції. Запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку на фоні вірусної інфекції, дозволяє знизити частоту ПМЦ в 5,3 раза, зокрема гіпоменструального синдрому – у 2,2 раза, гіпоестрогенії – у 3,5 раза, а також відновлювався гормональний баланс, імунологічний статус та мікробіоценоз статевих шляхів. Використання протівірусного та імунокоригуючого лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в комплексному лікуванні з симптоматичною терапією дозволило знизити

кількість рецидивів захворювання, у разі ВПЛ – у 1,5–2 рази, у разі герпетичної інфекції – у 2–3 рази [17].

Волошина Н. М. в 2007 році опублікувала дані про те, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при інфікуванні ПВЧ необхідно застосовувати протягом 6 місяців на тлі цитоморфологічного та ПЛР-досліджень, а також той факт, що препарат не викликає ускладнень, добре переноситься, має виражену антиоксидантну дію [27].

Аналізуючи дослідження, проведене у 2010 році Горпинченко І. І. та Ромащенко О. В. на базі відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», при обстеженні 32 жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу з ПВІ (латентна форма) та давністю захворювання від 2 до 5 років, з наступним призначенням системного та місцевого лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) відмічали поліпшення загального самопочуття, зменшення виділень (за інтенсивністю) та гіперемії статевих шляхів у 59,4% пацієнток вже через тиждень призначеної терапії та надалі поєднувалося з нормалізацією титрів ІФН, продукцією фактора некрозу пухлин (ФНП), функціональною активністю фагоцитарних клітин, показників клітинного та гуморального імунітету після закінчення лікування. Ефективність такого лікування за даними генетичного дослідження з використанням ПЛР становила 81,3%. Досягнуто стійкого терапевтичного ефекту кольпоскопічної картини у 24,9% жінок у вигляді повної епітелізації шийки матки та мозаїчної епітелізації ерозованої поверхні у 32,2% пацієнток [15].

Ліліанці Є. І., Сафроннікова Н. Р., Рідько Л. А., Мерабішвілі В. М. у 2010 році на базі міського клінічного онкологічного диспансеру провели дослідження за участю 625 пацієнтів з вірус-асоційованими видами патології. Всіх пацієнтів розділи на дві групи: пацієнтам першої групи проводили лікування препаратом панавір – внутрішньовенно та місцево, другої – лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) per os та місцево. В результаті дослідження було отримано негативний результат ПЛР у 70% хворих, які отримували препарат панавір та у 89% хворих, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) [16].

В 2011 році для оцінки впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на ВПЛ у чоловіків у відділенні сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» було проведено дослідження, в якому брали участь 187 чоловіків, інфікованих ВПЛ. Романюк М. Г., Корнієнко О. М. та Аксьонов П. В. довели, що курсовий прийом препарату призводить до зменшення частоти носійства високоонкогенних штамів ВПЛ, а також покращує результати хірургічного лікування кондилом статевого члена у чоловіків, зменшуючи частоту рецидивів в 1,5 рази, а також ступінь дисплазії тканин у рецидивних кондиломах. Перспективною є комбінація перорального курсового прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та місцевих аплікацій його розчину, яка може призводити до регресії кондилом без оперативного втручання, а також знижує частоту рецидивування, порівнюючи тільки з пероральним прийомом [7].

На базі жіночої консультації Вінницького пологового будинку №1 у 2012 році співробітниками Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова – Годлевською Н. А. та Старовер А. В. було обстежено 32 жінки з патологією шийки матки, асоційованої з ПВЧ та проліковано лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як монотерапія з системним та місцевим його призначенням. Внаслідок такого лікування встановлено зменшення вірусного навантаження за результатами ПЛР на 3,6 lg ПВЛ/10⁵ клітин, нормалізація стану шийки матки в 68,8% жінок, а в 31,2% суттєве поліпшення, тобто терапевтична ефективність становила 100%, що дозволило дослідникам уникнути або

зменшити площу деструкції ураженої ділянки шийки матки, що особливо важливо для жінок, які планують народжувати [14].

У 2010–2013 роках на базі Одеської обласної клінічної лікарні Запорожан В. М., Марічерда В. Г., Дімчева Л. І. проведено дослідження з метою оцінки клінічної ефективності похідних флавоноїдних глікозидів при лікуванні доброякісних та передракових захворювань шийки матки. У дослідженні брали участь 80 жінок репродуктивного віку з верифікованою епітеліальною дисплазією шийки матки легкого та середнього ступенів (основна група) і 30 практично здорових жінок, обстежених у порядку диспансеризації. Основна група була рандомізовано поділена на дві клінічні підгрупи залежно від методів лікування. У I підгрупі (n=40) використовували стандартну медикаментозну терапію, а в II підгрупі (n=40) використовували прямий протівірусний лікарський засіб з імуномодуючою дією ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) перорально (4–8 тижнів) та місцево (вагінальні тампони) по 14 діб 2 рази з перервою 10 діб [28].

Результати проведеного дослідження свідчать, що стандартна медикаментозна терапія поступалася віростатичним та протирецидивним ефектам лікування із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). У пролікованих за звичайною схемою пацієнтів вірусне навантаження практично не змінювалося, тоді як у II групі було досягнуто істотного зниження кількості ВПЛ на 3,0 lg D50. Водночас під дією лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) збільшується кількість антигенпрезентуючих клітин. Одержані результати свідчать про доцільне використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у складі комплексної терапії у всіх пацієнтів із ПВІ [28].

Абдіраїмова Р. Б. та співавтори (2013) встановили у 12 жінок з клінічними характеристиками ПВІ, що після проведення лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) *per os* за схемою, на тлі місцевого застосування препарату солкодерм (до повної муміфікації тканини з наступним відторгненням струпу та хірургічним видаленням розташованих у піхві кондилом) на 91,7% (11 осіб) випадків відбулося повне клінічне одужання, а через 3 місяці після лікування у всіх хворих були відсутні рецидиви, результати ПЛР були негативними у 83,3% (10 осіб), за відсутності клінічних проявів. Встановлено, що призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) сприяє ліквідації лейкопенії, нейтропенії та тромбоцитопенії, що підтверджено аналізами периферичної крові. Небажані побічні ефекти та алергічні реакції при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) не відзначали [21].

Аналіз результатів клінічних досліджень свідчить, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має протівірусну та імунокоригуючу дію, є високоефективним засобом етіопатогенетичної терапії хворих з папіломавірусною урогенітальною інфекцією, так як препарат суттєво (до 3,6 lg) знижує вірусне навантаження за результатами ПЛР в організмі та успішно попереджає рецидиви захворювання [21].

Для оцінки ефективності та безпеки місцевого застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні хворих з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленої ПВІ, у 2014–2015 роках було проведено дослідження на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини під керівництвом чл.-кор. НАМН України, професора В. В. Камінського. У дослідженні брали участь 76 жінок з верифікованим діагнозом дисплазії епітелію шийки матки, зумовленої ПВІ. Пацієнтки на основі методу простої рандомізації були розподілені в основну (n=38) та контрольну (n=38) групи. Пацієнткам контрольної групи

призначали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у формі вагінальних тампонів з розчином препарату (по 3,0 мл препарату в 20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду) на 30-40 хв 2 рази на день [29].

За даними результатів дослідження після 14-денного курсу застосування тампонів із розчином лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та після завершення 8-тижневого періоду відзначалася нормалізація цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN II (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN I (дисплазія слабого ступеня), зменшувалась вираженість ознак дисплазії епітелію шийки матки, відбувалося значуще, порівнюючи з вихідними показниками, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПЛІ. Вказані зміни були особливо виражені після 8-тижневого періоду спостереження (з 2,37 до 0,71 балу), що свідчило про відстрочений протівірусний ефект препарату. Використання лікарського засобу усуває дисбіотичні стани мікрофлори піхви та відновлює нормальний біотоп статевих шляхів [29].

Таблиця 2. Результати клінічних досліджень ефективності та безпеки використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при ПВІ, проведених в період з 2002 по 2015 роки

№	Автори, рік, джерело	Кількість пацієнтів		Результати використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у клінічній практиці
		Загальна	Приймали перорально/місцеві аплікації	
1	Радіонов В. Г. і співавт., 2002 [4]	39	24 / 0	Спостереження протягом 6 міс. показало, що рецидив кондиломатозних проявів у найближчі 3 міс. після терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® виник у 8,3%, які приймали препарат, проти 26,7% у хворих контрольної групи. Позитивний вплив препарату на природну резистентність організму підтверджено проведеним аналізом лейкограми.
2	Вакуленко Г. А. і співавт., 2003 [8]	599	533 / 533	ПРОТЕФЛАЗІД® у складі етіотропного лікування (у комплексі з протимікробною, протизапальною терапією і засобами, що нормалізують біоценоз піхви) є вельми ефективним і зменшує проліферативну активність пухлин шийки матки, що дає змогу застосувати органозберігаюче лікування. Частота виявлення методом ПЛР ДНК ВПЛІ у хворих на РШМ зменшилася з 69,2% (до лікування) до 5,4% (після лікування).
3	Макагонова В. В. і співавт., 2003 [9]	48	9/9	У пацієнок із ВПЛ та/або ВПП, до складу терапії яких входив ПРОТЕФЛАЗІД®, уже на 21-й день лікування у 88,88% випадків зареєстровано зникнення реплікації зазначених вірусів у клітинах багатошарового епітелію. У групі зіставлення – лише у 58,34% пацієнок. CO ₂ – лазеровапоризація патологічних ділянок призвела до повної епітелізації шийки матки, що підтверджено результатами кольпоскопії. Репаративні процеси в усіх випадках закінчувалися на 5-му тижні після хірургічного втручання. Під час огляду рецидивів хвороби не відзначено.

4	Маланчук Л. М. і співавт., 2003 [12]	22	22 / 12	У групі, яка приймала ПРОТЕФЛАЗІД® перорально, регрес дисплазії настав у 60% випадків, у групі, де, крім перорального прийому, застосовували ще й вагінальні тампони з препаратом, – у 83,3% випадків відповідно. Отже, одночасний пероральний і вагінальний прийом препарату підвищує ефективність терапії на 30%.
5	Кишакевич І. Т., 2003 [19]	44	28 / 28	Противірусна терапія із застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® під час лікування фонових захворювань шийки матки забезпечує повне відновлення активності лізоциму (фактора специфічної та неспецифічної імунної відповіді) як у сироватці крові, так і в цервікальному вмісті.
6	Кишакевич І. Т., 2004 [11]	120	45/45	ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє нормалізації клінічних, лабораторних показників та елімінації ВПЛ у 85,8% хворих, що підтверджено методом ПЛР.
7	Палійчук О. В., 2004 [6]	11	11/0	У хворих із початковими формами РШМ із наявністю вірусного інфікування ВПГ і ВПЛ використання комплексної терапії противірусними, антибактеріальними та імунокорегулювальними препаратами з використанням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® дає змогу провести органозберігаюче хірургічне втручання. Також рекомендується включення препарату в комплекс з усунення дисрегуляторних порушень функції імунної системи і вторинної дисфункції клітинної ланки імунітету, що виникають у післяопераційний період.
8	Галникіна С. О., 2004 [18]	53	27 / 27	ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує надлишкову антигенну напруженість та імунодефіцитний стан, покращує процеси антиоксидної системи, зменшує показники ліпідної пероксидації, що сприяє нормалізації патогенетичних механізмів, порушених ПВІ, що є патогенетично значущим у лікуванні. Препарат дає змогу ліквідувати неспроможність імунної системи. Зазначено, що на 30-ту добу від початку лікування частково ліквідували дефіцит загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3) – 58,3±2,9%, з'явилася чітка тенденція до зменшення Т-к/с CD8 – 23,1±1,7%, кількість яких досягає нормалізації на 10-ту добу. Фізіологічна стабілізація кількості Т-лімфоцитів (CD3) і нормалізація регуляторного індексу супроводжувалися відновленням адекватної реакції показниками гуморального імунітету В-лімфоцитів (CD19) – 9,5±1,0%.
9	Грищенко О. В., 2005 [10]	33	21 / 21	Регресія генітальних кондилом у групі тих, хто приймав препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, спостерігалася через 5-7 днів після початку лікування. Повне зникнення спостерігалася у 16 пацієнток із 21, у 5 вагітних регресія кондилом виражалася у зменшенні розмірів утворень на шкірі та слизових оболонках. Рецидивів або прогресування процесу не спостерігалася. У пацієнток контрольної групи в 5 випадках із спостережуваних 12 відзначали рецидиви зовнішніх проявів захворювання у вигляді повторного утворення кондилом або появи нових висипань.

10	Бодян В. В., 2005 [22]	45	45 / 45	Через 8-10 тижнів після курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® у 48% хворих ВПЛ у пробах не визначався. Відзначено тенденцію до зменшення площі папіломатозного ураження статевих органів.
11	Лісовий В. М., Яковлева Є. В., 2006 [5]	34	20 / 0	ПРОТЕФЛАЗІД® підвищує ефективність терапії на 15-17%. Крім того, позитивний ефект має більш стійкий характер. Знижується ризик передачі інфекції статевому партнеру, а також ризик виникнення вірус-індукованих неопластичних процесів на 47-50%.

За даними імунологічного обстеження до закінчення курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) почалося збільшення рівня показників місцевого імунітету (секреторний ІgА – з 1553 до 2234 мкг/л; лізоцим – з 26,73 до 45,33 мкг/л; С₃-компонент комплементу – з 15,41 до 40,29 мкг/г білка) [29].

Основні результати клінічних спостережень наведено в Табл. 2.

Висновки

Систематичний аналіз наявних літературних джерел, присвячених результатам доклінічного вивчення, свідчить про наявність у діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) прямої противірусної дії щодо ДНК, що містять ВПЛ. Поряд з цим, ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має здатність підвищувати синтез інтерферонів, що має важливу роль у непрямому противірусному ефекті препарату.

Систематичний аналіз наявних літературних джерел, присвячених результатам клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), підтвердив наявність противірусної активності препарату щодо ВПЛ, що зі свого боку відповідає результатам доклінічного етапу досліджень і доводить ефективність лікарського засобу при захворюваннях, спричинених ВПЛ у жінок (зокрема і під час вагітності) та чоловіків репродуктивного віку. Високий клінічний ефект отримано при використанні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) більш ніж у 1 500 пацієнтів. Безпека підтверджена відсутністю побічних явищ. Інформація базується на результатах 20 незалежних клінічних спостережень із збігом спрямованості результатів проведеного лікування.

Результати клінічних досліджень свідчать, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) має поліфармакологічну дію, а саме: противірусну, імунокоригуючу, антиоксидантну та апоптозмодуючу, що сприяє досягненню стійкого терапевтичного ефекту, ерадикації ВПЛ, усунення дисбіотичного стану мікрофлори піхви, відновлення нормального біотопу статевих шляхів, зменшення частоти рецидивів та інфікування ВПЛ, а також нормалізації стану шийки матки, зменшення проліферативної активності новоутворень, що дозволяє застосовувати органозберігаюче лікування у репродуктивній частині населення як запоруку майбутнього батьківства.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в процесі місцевої та інтравагінальної терапії нормалізує цитологічну картину та сприяє переходу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN II (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN I (дисплазія слабкого ступеня), зменшуючи вираженість ознак дисплазії епітелію шийки матки, сприяючи значному, порівнюючи з вихідними показниками, зменшенню вірусного навантаження ДНК ВПЛ.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в процесі терапії захворювань, асоційованих з ПВІ, сприяє нормалізації клінічних, лабораторних показників та елімінації ВПЛ більш ніж на 3,6 Іg у 80% хворих, що підтверджено методом ПЛР.

Доведено ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (каплі) на етапі преко́нцепційної підготовки інфікованих жінок до вагітності та зниження частоти перинатальних ускладнень гестаційного періоду. Протягом тривалого часу застосування препарату у вагітних не було зареєстровано побічних реакцій.

Враховуючи високу ефективність та безпеку використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні ПВІ, його застосування обґрунтовано та впроваджено у низці методичних рекомендацій та інформаційних листів в Україні та за кордоном [23–26, 29, 30, 34].

Перелік використаних літературних джерел:

1. Доклінічне вивчення препарату Протефлазид® на моделі папіломавірусів [Звіт] / ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань імені Л. В. Громашевського АМНУ». – К., 2010. – С. 33.
2. Рибалко С. Л., Порва Ю. І., Старосила Д. Б., Дядюн С. Т., Руденко А. В. Моделювання папіломавірусної інфекції *in vitro* та вивчення впливу дії Протефлазиду на репродукцію вірусу папіломи // Матеріали симпозиуму (7–9 червня 2011 р.). – СПб. – 2011. – С. 29–31.
3. Трохільчук Т. Ю., Завелевич М. П., Фільченко А. А., Рибалко С. Л., Гриневич О. Й., Іванська Н. В., Атаманюк В. П. Протефлазид®: антиретровірусна активність // Biological science [Materials of the International Scientific and Practical Conference «Prospects of World Science; Sheffield, Science and Education Ltd.】 – 2014. – July 30 August 7. – Volume 7. – P. 30–38.
4. Радіонов В. Г., Шведюк С. В., Семиряд Ю. В., Радіонов Д. В., Шедання І. Є., Коротін Ю. Л. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії папіломавірусної інфекції // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – №4. – С. 86–90.
5. Лісовий В. М., Яковлева Є. В. Ефективність препарату Протефлазид® у комплексній терапії хворих з уrogenітальною папіломавірусною інфекцією // Здоров'я чоловіка. – 2006. – №2. – С. 230–232.
6. Палійчук О. В. Клінічний досвід використання препарату Протефлазид® у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки // Здоров'я жінки. – 2004. – №2 (18). – С. 49–50.
7. Романюк М. Г., Корнієнко А. М., Аксьонов П. В. Використання Протефлазиду для лікування папіломавірусної інфекції у чоловіків // Здоров'я чоловіка. – 2011. – №3. – С. 124–126.
8. Вакулєнко Г. А., Коханевич С. В., Базарна А. В. Шляхи оптимізації лікування патології шийки матки // Здоров'я жінки. – 2003. – №1 (13). – С. 50–52.
9. Макагонова В. В., Корнієць Н. Г., Удовіка Н. О. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності Протефлазиду у комплексі лікування // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 241–251.
10. Грищенко О. В., Бобрицька В. В., Пак С. А. Комплексна імуномодулююча терапія папіломавірусної інфекції у вагітних // Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 112–115.
11. Кишакевич І. Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 116–118.

12. Маланчук Л. М., Зайкова Т. В., Флехнер В. М., Багній Н. І. Застосування препарату Протефлазід® у комплексному лікуванні дисплазій шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції // Науково-практичний журнал «Вісник наукових досліджень». – 2003. – №4 (33). – С. 77–78.
13. Волошина Н. М., Петрова О. Ю., Кузнецова Т. П., Єлізарова Л. І., Кошлакова Є. С. Моніторинг шийки матки у вагітних // Здоров'я жінки. – 2007. – №2 (30). – С. 63–67.
14. Годлевська Н. А., Старовєр А. В. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазід® у лікуванні патологій шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією // Здоров'я жінки. – 2012. – №3 (69). – С. 80–83.
15. 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. – С. 29.
16. Ліанці Е. І., Сафронікова Н. Р., Редько Л. А., Мерабішвілі В. М. Ефективність натуральних імуномодуляторів у лікуванні захворювань, викликаних онкогенними вірусами: матеріали Всеросійської науково-практичної конференції з міжнародною участю // (2–3 вересня 2010 року). – СПб. – 2010. – С. 57–60.
17. Герасимова Т. В., Гопчук О. М. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – №1 (30). – С. 76–79.
18. Галнікіна С. О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування патології шкіри та слизових оболонок у жінок з постоваріоєктомічним синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.10.10 «Акушерство та гінекологія» / Галнікіна С. О. – К., 2004. – С. 39.
19. Кишакевич І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями // Вісник наукових досліджень. – 2003. – №4 (33). – С. 58–60.
20. Волошина Н. М. Особливості перебігу папіломавірусної інфекції у вагітних (Клінічна лекція) // Репродуктивне здоров'я жінок. – 2006. – №3 (28). – С. 82–85.
21. Абдіраїмова Р. Б., Мамбетова М. С., Абдурасимова З. А., Сатанова Х. М., Тлеубергенова У. С., Ісабекова А. Ж. Протефлазід® у лікуванні папіломавірусних уrogenітальних інфекцій цій // Вісник ЮКДФА «Хабаршіси». – 2013. – №1 (62). – С. 129–131.
22. Бодян В. В. Нові методи медикаментозного лікування кондилом шийки матки, піхви та зовнішніх стативих органів / В. В. Бодян // Всеукраїнський медичний журнал «Хіст» [під ред. чл кор. АПН України, д-ра мед. наук, професор Пішака В. П.]. – 2005. – №7. – С. 15.
23. Протефлазід® у терапії урогенітальної патології [рекомендації для лікарів]. – Київ, 2004. – С. 15.
24. Кишакевич І. Т., Кучеренко К. В. Методика застосування препарату Протефлазід® у терапії фонових захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичних інфекціях // Інформаційний лист. – К., 2003. – №129. – С. 3.
25. Мамон А. А. Комплексна терапія хворих папіломатозновірусною інфекцією шкіри // Інформаційний лист. – Київ, 2004. – №125. – С. 3.
26. Курбанов Д. Д., Мусабєв Е. І., Аріпджанова Д. С. Протефлазід® – нове у лікуванні вірусних інфекцій (ВПЛ, ВПГ, ЦМГ) в акушерстві, гінекології та перинатології [Методичні рекомендації] / – Ташкент, 2004. – С. 14.
27. Волошина Н. М. Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (діагностика, лікування, профілактика) [Методичні рекомендації] / Волошина Н. М. – Запоріжжя, 2007. – С. 36.

28. Запорожан В. М., Марічереда В. Г., Дімчева Л. І. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок. / Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. – 2014. – №4 (12). – С. 93–104.
29. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид®, супозиторії виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид®, краплі, виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленої папіломавірусною інфекцією [Звіт] / Національна медична академія з післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – К., 2015. – С. 78.
30. Волошина Н. М. Діагностика, лікування та профілактика передракових захворювань шийки матки [Методичні рекомендації] – Запоріжжя, 2003. – С. 24.
31. Волошина Н. М. Передракові захворювання шийки матки [Методичні рекомендації] – Запоріжжя. – 2005. – С. 8.
32. Методика застосування Протефлазиду у лікуванні дисплазій шийки матки // Інформаційний лист МОЗ України. – К., 2004. – С. 4.

Посилання: Камінський В. В., Шалько М. Н., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й. Протефлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд) // *Здоров'я жінки*. – 2015. – №3 (99). – С. 122–132.

3.2. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗИД® ПРИ ЛІКУВАННІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ: МЕТААНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ БАГАТОРІЧНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*В. В. Камінський^{1,2}, М. Н. Шалько^{1,2}, В. С. Михайлов³, М. В. Леснікова³,
Л. А. Яценко³, О. Й. Гриневич⁴, Т. А. Броун⁴*

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Київ, УКРАЇНА

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

³НДІ статистичних досліджень, Київ, УКРАЇНА

⁴ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

EVALUATION OF EFFICACY OF PROTEFLAZID® IN THE TREATMENT OF HPV-INFECTION: META- ANALYSIS OF LONG-TERM CLINICAL TRIALS RESULTS

*V. V. Kaminskiy^{1,2}, M. N. Shalko^{1,2}, V. S. Michailov³, M. V. Lesnikova³,
L. A. Yashchenko³, O. I. Grynevych⁴, T. A. Broun⁴*

¹Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, UKRAINE

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk, Kyiv, UKRAINE

³Institute of Statistical Research, Kyiv, UKRAINE

⁴Scientific & Manufacturing Company «Ecopharm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

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.

Key words: meta-analysis, human papillomavirus, papillomaviral infection, cervical pathology, urogenital diseases, PROTEFLAZID®

Вступ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – широко поширена і дуже варіабельна група вірусів. Проблема діагностики та лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ, є актуальною в останнє десятиліття у зв'язку з різким зростанням захворюваності, значною контагіозністю та високим онкогенним потенціалом даного збудника у різних вікових групах. Клітини мішені для ВПЛ – епітеліальні клітини шкіри та слизових оболонок. Віруси можуть надавати продуктивну або трансформуючу дію на епітелій. При продуктивному впливі виникають доброякісні новоутворення – папіломи і кондиломи шкіри та слизових оболонок. Результатом трансформуючого впливу є дисплазії епітелію шийки матки, прогресивний розвиток яких призводить до раку шийки матки [15]. На тлі зменшення кількості випадків клінічного або занедбаного раку шийки матки відзначається стійка тенденція до збільшення питомої ваги внутрішньоепітеліального та мікроінвазивного раку шийки матки. Насамперед така тенденція спостерігається у молодих жінок, а характерною рисою даної онкопатології є короткий латентний період, який, за даними деяких авторів, складає менше 12 місяців.

В даний час відзначається загальне зростання інфікованості ВПЛ. Так, кількість пацієнтів з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) за останнє десятиліття у світі збільшилось більш ніж у 10 разів. Оскільки вірус передається статевим шляхом, основний пік інфікування припадає на жінок молодого, активного у статевому відношенні віку. За даними різних досліджень, часто та ВПЛ-інфікування у віковій групі 16–29 років становить 45–81% [16]. Поширення цього сексуально-трансмисивного захворювання має характер епідемії. У 88% хворих з дисплазією епітелію шийки матки діагностуються цитологічні ознаки ПВІ, а інфіковані клітини в 80,2% випадків знаходяться саме в зоні трансформації, яка забезпечує диференціацію клітин покривного епітелію шийки матки [19].

Генітальна ПВІ є однією з найпоширеніших інфекцій у всьому світі – глобальний показник її частоти становить 11,7% (95% довірчий інтервал [ДИ]: 11,6–11,7). Понад 70 видів ВПЛ є збудниками захворювань людини. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковано ВПЛ. При цьому найчастіше виявляються п'ять високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (3,2%), ВПЛ-18 (1,4%), ВПЛ-52 (0,9%), ВПЛ-31 (0,8%) та ВПЛ-58 (0,7%) [19].

Однак ці цифри відображають лише частоту клінічних проявів ВПЛ, а не справжні масштаби інфікованості населення, так як не реєструються субклінічні та латентні форми інфекції.

ПВІ може перебігати у кілька етапів:

- 1) первинне інфікування, коли вірус локалізований на обмеженій анатомічній ділянці;
- 2) персистенція вірусного геному в епісомальній формі, що супроводжується продукцією вірусних частинок під час диференціювання клітин епітелію (на цьому етапі можливе вторинне інфікування);

- 3) онкогенні процеси як наслідок взаємодії вірусних онкогенів із регуляторними білками клітини після інтеграції вірусної ДНК у їх геном [17].

Діагностика типових проявів ПВІ не складає труднощів, хоча проблемним є їх виявлення на ранніх стадіях. Основним методом діагностики ВПЛ-інфікування є цитологічне та гістологічне дослідження (з виявленням койлоцитарних клітин в біоптаті), а також метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із визначенням типу вірусу.

У літературі понад 30 років триває дискусія щодо вибору найбільш адекватного методу лікування цієї категорії пацієнтів. Лікування суперечливе і нестандартизоване через відсутність лікарських засобів, що володіють прямою противірусною дією на ВПЛ. Обнадійливі результати терапії ранніх форм пухлин, при поступовому зменшенні обсягу хірургічних втручань, стали приводом для розвитку нового напрямку в онкогінекології – органозберігаючого лікування [20, 22].

Тенденція, що склалася в останні роки, не обґрунтованого, іноді агресивного лікування жінок, інфікованих ВПЛ, нерідко призводить до віддалених ускладнень, рецидивів захворювання.

Загальноприйнятим способом лікування дисплазії епітелію шийки матки, асоційованої з ПВІ, є хірургічний метод, зокрема, з використанням електрокоагуляції, криодеструкції та ін. У терапевтичних цілях застосовують препарати, що викликають хімічно індукований некроз екзофітних проявів ПВІ. Для попередження рецидиву захворювання застосовують рекомбінантні форми інтерферонів, індуктори ендogenous інтерферону.

До останнього часу в світовій клінічній практиці не існувало специфічної терапії ПВІ. Однак у процесі численних досліджень українським ученим вдалося розробити лікарський засіб із прямою противірусною дією щодо ВПЛ – ПРОТЕФЛАЗІД®.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® володіє специфічною противірусною активністю щодо ВПЛ. У дослідженнях на експериментальних моделях онкогенних ВПЛ *in vitro* показано, що діюча речовина препарату інгібує репродукцію ВПЛ на 2 Іg ID50. Цитологічними дослідженнями встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічує проліферативну та деструктивну дії ВПЛ на клітини. Механізм прямого противірусного ефекту препарату ПРОТЕФЛАЗІД® полягає в інгібіції синтезу ДНК-вірусів в інфікованих клітинах, завдяки пригніченню активності вірусспецифічних ферментів ДНК-полімерази і тимідинкінази.

ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекції, нормалізує імунний статус. Препарат також перешкоджає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів (пригнічує вільно радикальні процеси) і є модулятором апоптозу, сприяючи елімінації інфікованих клітин.

У клінічних дослідженнях показано, що при місцевому застосуванні (супозиторії і вагінальні тампони з розчином препарату) ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє відновленню захисної функції слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (секреторний імуноглобулін А, лізоцим та C_3 -компонент комплементу) [21].

Мета дослідження полягала у проведенні метааналізу та оцінці клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для лікування пацієнтів з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ.

Матеріали та методи дослідження

Інформація про клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнок з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовлені ПВІ, отримана за допомогою інформаційно-пошукових систем у мережі Інтернет. Перелік публікацій клінічних досліджень за період впродовж 2002–2015 років представлений у таблиці 1. Основні етапи метааналізу базуються на загальноприйнятих методологічних та методичних підходах у даній сфері, узагальнюють дані кількох аналогічних досліджень в єдиний результат і дозволяють оцінити ефективність лікування на значно більшій вибірці, ніж у окремому дослідженні.

Програмне забезпечення

Для забезпечення більш високого ступеня достовірності отриманих результатів було використано одночасно дві спеціалізовані статистичні програми RevMan та Comprehensive meta-analysis.

Критерії включення

У метааналіз включені дослідження, які відповідали таким критеріям:

1. Дослідження здійснено за методом випадок-контроль та сфокусовано на вивченні клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні пацієнтів з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ.
2. Обов'язкове підтвердження клінічного діагнозу у всіх хворих з патологією шийки матки та урогенітальними захворюваннями, зумовленими ПВІ.
3. Опубліковані дані з оцінки ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® є повними.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні пацієнтів з уrogenітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ

Автор	Рік	Загальна кількість пацієнтів	Сфера застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®	Результати клінічних досліджень
Радіонов В. Г. [17]	2002	39	Клінічні прояви ПВІ (кондиломи)	Суттєве зменшення рецидивів кондиломатозних проявів
Вакулєнко Г. А. [20]	2003	599	Патологія шийки матки	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Макагонова В. В. [13]	2003	48	Передракові захворювання шийки матки	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Маланчук Л. М. [4]	2003	22	Дисплазія шийки матки на тлі ПВІ	Істотний регрес дисплазії
Палійчук О. В. [9]	2004	11	Початкова форма раку шийки матки	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Кишакевич І. Т. [8]	2004	120	Доброякісні процеси шийки матки	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Кишакевич І. Т. [1]	2003	44	Патологія шийки матки	Повне відновлення активності лізоциму сироватки крові і цервікального вмісту
Галнікіна С. О. [2]	2004	356	Патологія шкіри та слизових оболонок у жінок із постоваріо-ектомічним синдромом	Усунення неспроможності імунної системи
Грищенко О. В. [10]	2005	33	ПВІ у вагітних	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ, відсутність рецидивів
Лісовий В. Н. [21]	2006	34	Уrogenітальна ПВІ	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ, усунення лейкопенії та нейтропенії у периферичній крові
Волошина Н. Н. [12]	2007	136	Патологія шийки матки у вагітних	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ
Герасимова Т. В. [5]	2007	150	Порушення менструального циклу, спричинені вірусною інфекцією	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Лаліанці Е. І. [23]	2010	625	Вірусасоційовані види уrogenітальної патології	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ, регрес дисплазії шийки матки
Ромашенко О. В. [14]	2010	32	Хронічні запальні захворювання геніталій, ускладнені ВПЛ	Істотне зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Романюк М. Г. [7]	2011	187	ПВІ у чоловіків	Суттєве зменшення рецидивів кондиломатозних проявів, суттєве зменшення реплікації ВПЛ
Годлевська Н. А. [3]	2012	32	Патологія шийки матки	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ, поліпшення кольпоскопічної картини
Абдираймова Р. Б. [18]	2013	12	Папіломавірусна уrogenітальна інфекція	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ, усунення лейкопенії та нейтропенії у периферичній крові
Запорожан В. М. [6]	2014	80	Генітальна папіломавірусна інфекція	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ
Камінський В. В. [21]	2015	76	Дисплазія епітелію шийки матки, зумовлена ПВІ	Суттєве зменшення реплікації ВПЛ

Відповідно до вищевказаних критеріїв у метааналіз було включено вісім клінічних досліджень за типом випадок-контроль, 11 – виключено. Публікації досліджень охоплювали період упродовж 2002–2015 рр.

З відібраних восьми досліджень основну групу склали 539 пацієнок з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ, яким був призначений лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® перорально за схемою або у вигляді місцевих аплікацій та вагінальних тампонів із розчином препарату. Групу контролю становили 498 осіб. При цьому пацієнткам обидвох груп до та після лікування проведено ретельне обстеження, що включає загальноприйнятні клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження, ультразвукове дослідження органів малого тазу, аналіз показників клітинного та гуморального імунітетів, уретроскопію та кольпоцервікоскопію. Як основний метод діагностики був використаний метод ПЛР з визначенням ВПЛ 16-, 18-, 31- та 33-го типів.

Метааналіз проводили за трьома показниками:

1. Частота рецидивів конділоматозних проявів.
2. Частота виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР.
3. Частота зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, яка визначається за допомогою методу ПЛР.

За показником частоти рецидивів конділоматозних проявів досліджено 106 пацієнок з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ, з яких 65 склали основну групу, а 41 – контрольну.

За показником частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР досліджено 965 пацієнок з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ, з яких 494 увійшли до основної групи, а 471 – до контрольної (табл. 2).

Таблиця 2. Частота виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР

Автор, рік	Основна група		Контрольна група	
	К-ть пацієнтів, у яких виявлено ВПЛ методом ПЛР	Загальне к-ть пацієнтів	К-ть пацієнтів, у яких виявлено ВПЛ методом ПЛР	Загальне к-ть пацієнтів
Макагонова В. В., 2003	1	9	5	12
Маланчук Л. М., 2003	1	12	4	10
Лісовий В. М., 2006	2	20	8	14
Лаліанці Е. І., 2010	34	307	96	318
Романюк М. Г., 2011	27	108	64	79
Камінський В. В., 2015	0	38	3	38
Всього	65	494	180	471

За показником частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за результатами ПЛР досліджено 1 037 пацієнок з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовленими ПВІ, з яких 539 склали основну групу, а 498 – контрольну.

Результати та обговорення

Об'єднання даних для аналізу. У табл. 3 представлено статистичні дані метааналізу на основі виявлення відношення шансів (ВШ) частоти рецидивів конділоматозних проявів.

На рисунку 1 представлена діаграма типу Forest plot з результатами метааналізу на основі виявлення ВШ частоти рецидивів кондиломатозних проявів у пацієнтів основної та контрольної груп.

Значення χ^2 -критерію ($P=0,34$) та I^2 -тесту ($I^2=6\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель із фіксованим ефектом. Р-значення критерію Фішера ($P=0,003$) демонструє значимість вибраного ефекту.

Значення ВШ=0,18 свідчить про те, що ймовірність частоти рецидивів кондиломатозних проявів в основній групі у 5,5 рази нижча, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Гриценка О. В. та співавт. (2005), які відзначають, що при застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® регресія кондилом виявлялася в зменшенні розмірів утворень на шкірі та слизових оболонках [10]. Проведений Радіоновим В. Г. та співавт. (2002) аналіз лейкограм свідчить про позитивний вплив лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на природну резистентність організму пацієнтів основної групи [17]. Лісовий В. М. та співавт. (2006) вказують, що цей препарат підвищує ефективність терапії на 15–17%, позитивний ефект його впливу носить більш стійкий характер. Водночас знижується ризик передачі інфекції статевому партнеру, а також ризик виникнення вірусіндукованих неопластичних процесів на 47-50% [21].

У таблиці 4 представлені статистичні дані метааналізу на основі визначення ВШ частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР.

На рисунку 2 представлена діаграма типу Forest plot з результатами метааналізу на основі визначення ВШ частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР у пацієнтів основної та контрольної груп.

Значення χ^2 -критерію ($P=0,06$) свідчить ще про однорідність, а I^2 -тесту ($I^2=53\%$) вказує на незначну неоднорідність даних досліджень, тому для надійності обрана модель з випадковим ефектом. Р-значення критерію Фішера ($P=0,00001$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення ВШ=0,15 свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР в основній групі в 6,7 рази нижча, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу для дослідження мали роботи Лаліанці Е. І. та Романюка М. Г. Зокрема, Лаліанці Е. І. та співавт. (2010) встановили, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® має високу ефективність у лікуванні вірусасоційованої вальвовагінальної патології [23]. У клінічному дослідженні, проведеному Романюк М. Г. та співавт. (2001), виявлено, що при курсовому прийомі даного препарату спостерігається зниження частоти носійства високоонкогенних штамів ВПЛ [7].

Таблиця 3. Статистичні дані метааналізу на основі визначення ВШ частоти рецидивів кондиломатозних проявів

Автор, рік	ВШ	Нижня межа	Верхня межа	Стандартна помилка
Радіонов В. Г., 2002	0,393	0,074	2,077	0,850
Грищенко О. В., 2005	0,032	0,002	0,645	1,537
Лісовий В. М., 2006	0,193	0,018	2,089	1,215
Фіксований ефект	0,211	0,061	0,731	-

Автор, рік	Групи				Значимість, %	ВШ М-Н, Фіксований* 95 ДІ	ВШ М-Н, Фіксований* 95 ДІ
	Основна		Контрольна				
	К-сть випадків	Усього	К-сть випадків	Усього			
Радіонов В. Г., 2002	3	24	4	15	29,9	0,39 (0,07; 2,08)	
Грищенко О. В., 2005	0	21	5	12	46,9	0,03 (0,00; 2,09)	
Грищенко О. В., 2005	1	20	3	14	23,3	0,19 (0,02; 2,09)	
Усього (95% ДІ)		65		41	100	0,18 (0,06; 0,56)	
Загальна кількість випадків	4		12				

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

Тест на загальний вплив: $Z=5,05$ ($P<0,00001$)

*Метод Мантеля – Ханзеля з фіксованим ефектом

Рис. 1. Результати метааналізу на основі виявлення ВШ частоти рецидивів конділоматозних проявів у пацієнтів основної та контрольної груп

Таблиця 4. Статистичні дані метааналізу на основі визначення ВШ частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР

Автор, рік	ВШ	Нижня межа	Верхня межа	Стандартна помилка
Макагонова В. В., 2003	0,175	0,016	1,881	1,212
Маланчук Л. М., 2003	0,136	0,012	1,513	1,228
Лісовий В. М., 2006	0,083	0,014	0,506	0,920
Лаліанці Е. І., 2010	0,288	0,187	0,442	0,219
Романюк М. Г., 2011	0,078	0,038	0,159	0,363
Камінський В. В., 2015	0,132	0,007	2,641	1,530
Випадковий ефект	0,145	0,069	0,307	-

Автор, рік	Групи				Значимість, %	ВШ М-Н, Випадковий* 95 ДІ	ВШ М-Н, Випадковий* 95 ДІ
	Основна		Контрольна				
	К-сть випадків	Усього	К-сть випадків	Усього			
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)	
Лісовий В. М., 2006	2	20	8	14	12,2	0,08 (0,01; 0,51)	
Лаліанці Е. І., 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)	
Камінський В. В., 2015	0	38	3	38	5,4	0,13 (0,01; 2,64)	
Усього (95% ДІ)		494		471	100	0,15 (0,07; 0,31)	
Загальна кількість випадків	65		180				

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

Тест на загальний вплив: $Z=5,05$ ($P<0,00001$)

*Метод Мантеля – Ханзеля з випадковим ефектом

Рис. 2. Результати метааналізу на основі визначення ВШ частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР у пацієнтів основної та контрольної груп

Камінським В. В. (2015) встановлено, що на фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® усуваються дисбіотичні стани мікрофлори піхви, а також підвищуються показники місцевого імунітету [21].

У таблиці 5 представлені статистичні дані метааналізу на основі виявлення ВШ частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР.

На рисунку 3 представлена діаграма типу Forest plot з результатами метааналізу на основі виявлення ВШ частоти зникнення (суттєвого зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР у пацієнтів основної та контрольної груп.

Величини χ^2 -критерію ($P=0,07$) та I^2 -тесту ($I^2=46\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель із фіксованим ефектом. Р-значення критерію Фішера ($P = 0,00001$) демонструє значимість вибраного ефекту.

Показник ВШ=4,68 свідчить про те, що ймовірність частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР, в основній групі у 4,7 раза вище, ніж у контрольній.

Таблиця 5. Статистичні дані метааналізу на основі виявлення ВШ частоти зникнення (суттєвого зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР

Автор, рік	ВШ	Нижня межа	Верхня межа	Стандартна помилка
Радіонов 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
Лісовий В. М., 2006	12,000	1,976	72,890	0,920
Лаліанці Е. І., 2010	3,472	2,260	5,334	0,219
Романюк М. Г., 2011	12,800	6,285	26,067	0,363
Камінський В. В., 2015	7,592	0,379	152,187	1,530
Фіксований ефект	4,681	3,346	6,495	-

Автор, рік	Групи				Значимість, %	ВШ М-Н, Фіксований* 95 ДІ	
	Основна		Контрольна				
	К-сть випадків	Усього	К-сть випадків	Усього			
Радіонов В. Г. 2002	21	24	11	15	4,7	2,55 (0,48; 13,46)	
Макагонова В. В., 2003	8	9	7	12	1,9	5,71 (0,53; 61,41)	
Маланчук Л. М., 2003	9	12	6	10	4,6	2,00 (0,32; 12,33)	
Грищенко О. В., 2005	16	21	7	12	5,9	2,29 (0,50; 10,50)	
Лісовий В. М., 2006	18	20	6	14	2,0	12,00 (1,98; 72,89)	
Лаліанці Е. І., 2010	273	307	222	318	67,5	3,47 (2,26; 5,33)	
Романюк М. Г., 2011	81	108	15	79	12,1	12,80 (6,29; 26,07)	
Камінський В. В., 2015	38	38	35	38	1,3	7,59 (0,38; 152,19)	
Усього (95% ДІ)		539		498	100	4,68 (3,38; 6,49)	
Загальна кількість випадків	464		309				

Неоднорідність: $\chi^2=12,92$; $df=7$ ($P=0,07$); $I^2=46\%$

Тест на загальний вплив: $Z=9,28$ ($P<0,00001$)

*Метод Мантеля – Ханзеля з фіксованим ефектом

Рис. 3. Результати метааналізу на основі виявлення ВШ частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР, у пацієнтів основної та контрольної груп

Великий інтерес становлять роботи Лаліанці Е. І. та Романюк М. Г. Так, Романюк М. Г. та співавт. (2001) у своєму дослідженні відмічають зниження ступеня дисплазії тканин у рецидивних кондиломах. На думку авторів, перспективною є комбінація перорального курсового прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та місцевого застосування аплікацій з розчином цього препарату, яка може наводити до регресії кондилом без оперативного втручання [7].

Макагонова В. В. та співавт. (2003) зазначають, що у пацієток із ВПЛ-інфекцією вже на 21-й день терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® у 88,88% випадків зареєстровано зникнення реплікації вказаних вірусів у клітинах багатошарового епітелію; у групі

зіставлення – лише в 58,34% пацієток [13]. Проведення CO₂-лазеровапоризації патологічних ділянок призвело до повної епітелізації шийки матки, що підтверджено результатами кольпоскопії.

Клінічне дослідження Маланчук Л. М. та співавт. (2003) показало, що в групі осіб, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД® перорально, регрес дисплазії настав у 60% випадків, а в групі, в якій крім перорального прийому, застосовували ще й вагінальні тампони з розчином препарату – у 83,3% випадків [4]. **Отже, одночасне пероральне та внутрішньовагінальне використання препарату суттєво підвищує ефективність терапії.**

Аналіз чутливості одержаних результатів

Аналіз чутливості було проведено таким чином, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані, минаючи індивідуальні дослідження. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження значно не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично надійні результати.

Оцінка необ'єктивності публікацій

Графіки типу Funnel plot були використані для оцінки необ'єктивності публікацій, включених у дослідження (рис. 4–6). Практично всі значення стандартної помилки на рисунках 4–6 знаходяться в межах ворони, що свідчить про відсутність систематичної помилки.



Рис. 4. Графік-воронка для показника частоти рецидивів кондиломатозних проявів

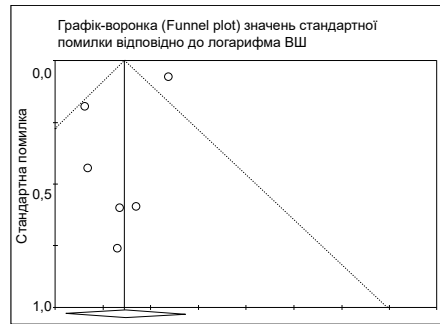


Рис. 5. Графік-воронка для показника частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР

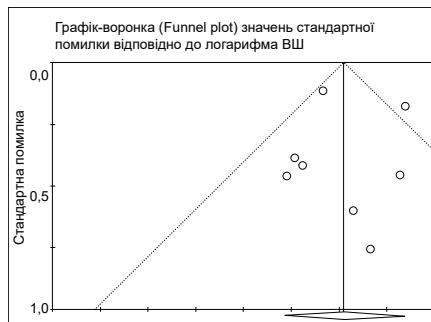


Рис. 6. Графік-воронка для показника частоти зникнення (суттєвого зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою ПЛР

Висновки

Метааналіз свідчить: ймовірність частоти рецидивів кондиломатозних проявів у основній групі в 5,5 раза нижча, ніж у контрольній; ймовірність частоти виявлення ВПЛ (за допомогою методу ПЛР) в основній групі в 6,7 раза нижча, ніж у контрольній; ймовірність частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою методу ПЛР, в основній групі в 4,7 раза вища, ніж у контрольній.

Таким чином, дані метааналізу підтверджують високу ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні пацієток з урогенітальними захворюваннями та патологією шийки матки, зумовлених ПВІ. ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє елімінації ВПЛ з організму, що попереджає рецидиви захворювання та знижує ризик виникнення вірусиндукованих неопластичних процесів.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у формі крапель та супозиторіїв можна рекомендувати як ефективний протівірусний засіб для лікування патології шийки матки та урогенітальних захворювань, зумовлених ПВІ, як препарат етіопатогенетичної терапії у гострий період, в період реконвалесценції та за умов персистенції ВПЛ.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Кишакевич І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями // 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» / – К., 2004. – С. 39.
3. Годлевська Н. А., Старовер А. В. Ефективність системного та місцевого застосування препарату протекфлазид у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією // Здоров'я жінки. – 2012. – №3 (69). – С. 80–83.
4. Маланчук Л. М., Зайкова Т. В., Флехнер В. М., Багній Н. І. Застосування препарату Протекфлазид® у комплексному лікуванні дисплазій шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції // Науково-практичний журнал «Вісник наукових досліджень». – 2003. – №4 (33). – С. 77–78.
5. Герасимова Т. В., Гопчук О. М. Застосування Протекфлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – №1 (30). – С. 76–79.
6. Запорожан В. М., Маричереда В. Г., Дімчева Л. І. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок / Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. – 2014. – №4 (12). – С. 93–104.
7. Романюк М. Г., Корнієнко А. М., Аксьонов П. В. Використання Протекфлазиду для лікування папіломавірусної інфекції для чоловіків // Здоров'я чоловіка. – 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. Палійчук О. В. Клінічний досвід використання препарату Протекфлазид® у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки // Здоров'я жінки. – 2004. – № 2 (18). – С. 49–50.
10. Грищенко О. В., Бобрицька В. В., Пак С. А. Комплексна імунomodуюча терапія папіломавірусної інфекції у вагітних // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 112–115.

11. Кишакевич І. Т., Кучеренко К. В. Методика застосування препарату протекфлазид в терапії фононих захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичних інфекціях // Інформаційний лист. – К., 2003. – №129. – С. 3.
12. Волина Н. Н., Петрова О. Ю., Кузнецова Т. П., Єлізарова Л. І., Шлакова Є. С. Моніторинг шийки матки у вагітних // Здоров'я жінки. – 2007. – №2 (30). – С. 63–67.
13. Макагонова В. В., Корнієць Н. Г., Удовіка Н. О. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності протекфлазиду в комплексі лікування // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків. – 2003. – С. 241–251.
14. Оцінка клінічної ефективності протекфлазиду в терапії хронічних запальних захворювань геніталій, ускладнених папіломавірусною інфекцією [Звіт] / ДУ «Інститут урології НАМН України», відділ сексопатології і андрології. – Київ, 2010. – С. 29.
15. Фоляк Е. В., Соколова Т. М., Макаров К. Ю., Якимова А. В., Мухамедшина В. Р., Усова А. В. Папіломавірусна інфекція уrogenітального тракту жінок (епідеміологія, клініко-патогенетичні особливості, методи діагностики, лікування, профілактика): інформаційно-методичний посібник. – Вектор-Бест. – 2010. – С. 88.
16. Волошина Н. М. Передракові захворювання шийки матки [Методичні рекомендації]. – Запоріжжя. – 2005. – С. 8.
17. Радіонов В. Г., Шведюк С. В., Семіряд Ю. В., Радіонов Д. В., Шеданія І. Є., Коротін Ю. Л. Застосування Протекфлазиду в комплексній терапії папіломавірусної інфекції // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
18. Абдіраїмова Р. Б., Мамбетова М. Е., Абдурасімова З. А., Саганова Х. М., Тлеубергенова У. Е., Ісабекова А. Ж. Протекфлазид® в лікуванні папіломавірусних уrogenітальних інфекцій // Вісник ЮКГФА «Хабаршиси». – 2013. – № 1 (62). – С. 129–131.
19. Камінський В. В., Шалько М. Н., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й. Протекфлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях та безпека застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд) // Здоров'я жінки. – № 2 (99). – 2015. – С.128–138.
20. Вакулєнко Г. А., Коханевич Е. В., Базарна А. В. Шляхи оптимізації лікування патології шийки матки // Здоров'я жінки. – 2003. – № 1 (13). – С. 50–52.
21. Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протекфлазид®, супозиторії виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та «Протекфлазид®», краплі, виробництва ПАТ «Фітофарм» у хворих з дисплазією епітелію шийки матки внаслідок папіломавірусної інфекції [Звіт] / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – Київ, 2015. – С. 78.
22. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е. Клінічна епідеміологія: основи доказової медицини. Видавництво «Медіа Сфера», 1998. – С. 331.
23. Лаліанці Е. І., Сафронікова Н. Р., Редько Л. А., Мерабішвілі В. М. Ефективність природних імуномодуляторів у лікуванні захворювань, спричинених онкогенними вірусами: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю // (2-3 вересня 2010 р.). – 2010. – С. 57–60.
24. Лісовий В. Н., Яковлева Е. В. Ефективність препарату Протекфлазид в комплексній терапії хворих на уrogenітальну папіломавірусну інфекцію // Здоров'я чоловіка. – 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.

Посилання: Камінський В. В., Шалько М. Н., Михайлов В. С., Леснікова М. В., Яценко Л. А., Гриневич О. Й., Броун Т. А. Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2015. – №6 (92). – С. 5–14.

3.3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ФЛАВОНОЇДІВ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗИД® У ТЕРАПІЇ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ (CIN) ЛЕГКОГО ТА ПОМІРНОГО СТУПЕНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ГЕНІТАЛЬНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

В. В. Камінський^{1,2}, А. А. Суханова^{1,2}, М. Н. Шалько^{1,2}, В. В. Суменко¹, Ю. В. Лавренюк¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Київ, УКРАЇНА

COMPARATIVE EVALUATION OF DRUG USE EFFECTIVENESS IN THE THERAPY OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CIN) OF MILD TO MODERATE DEGREES ASSOCIATED WITH GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION

V. V. Kaminskiy^{1,2}, A. A. Sukhanova^{1,2}, M. N. Shalko^{1,2}, V. V. Sumenko¹, Y. V. Lavrenjuk¹

¹National Postgraduate Medical Academy of education named after P. L. Shupyka, Kyiv, UKRAINE

²Kyiv city center of reproductive and of perinatal medicine, Kyiv, UKRAINE

Abstract

The results of the evaluation of clinical efficacy include the use of combination therapy with a herbal preparation of direct antiviral and immunomodulatory in the form of suppositories and drops for oral use in the treatment of mild and moderate degrees of cervical intraepithelial neoplasia, which in turn are due to genital papillomaviral infection. The objective: to compare the effectiveness of treatment with CIN I – II, caused by the human papillomavirus (HPV), when PROTEFLAZID® is used in the form of monotherapy systemically, locally and simultaneously systemically and locally.

Materials and methods. The study involved 90 women of reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying degrees (CIN I – II), due to PVI. All patients underwent examination and treatment at the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine (CMRCC) and were divided into three groups. Group I included 30 (33.33%) patients treated with PROTEFLAZID® in the form of drops according to the following scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without interruption. Group II included 30 (33.33%) women who received topical treatment with the use of PROTEFLAZID® suppositories according to the following scheme: 1 suppository 2 times a day for 14 days of each month during the intermenstrual period; course – 3 months Treatment was started immediately after menstruation. At the time of menstruation did a break in treatment. Group III consisted of 30 (33.3%) surveyed women who received both suppositories of PROTEFLAZID® – 1 suppository twice a day for 14 days; course – 3 months (monthly for 14 days per intermenstrual period), and at the same time prescribed a drop form of the drug PROTEFLAZID® according to the scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without a break. Considering that the process of passing one infected cell from the basal layer to the superficial can last up to 3 months, we chose a long-term treatment – a three-month course in order to eliminate the virus and prevent the recurrence of PVI.

Results. Systemic use of the drug PROTEFLAZID® drops (per os) in the treatment of mild to moderate neoplasia leads to improvement of the cervical epithelium in 60% of cases and eradication of HPV in 73.3% of patients. Local application of the drug PROTEFLAZID® suppositories with CIN I – II normalizes the cytological

picture or leads to the transition of CIN II to CIN I in 63.3% of women; HPV DNA after treatment was not detected in 76.7% of cases. Simultaneous local and systemic use of PROTEFLAZID® suppositories and PROTEFLAZID® drops for 3 months in the treatment of CIN I, CIN II, associated with PVI, led to regression of CIN I to normal and CIN I in CIN I in 83.3% of patients; HPV DNA after treatment was not detected in 90.0% of cases.

Conclusion. PROTEFLAZID® can be recommended for use in practice as a safe and effective drug for treating patients with CIN I and CIN II due to PVI in the form of monotherapy, especially in the simultaneous systemic and local application of PROTEFLAZID® (suppositories+drops), which will provide a high therapeutic efficiency.

Key words: dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, papillomavirus infection, immunomodulatory therapy, antiviral therapy.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) посідає сьоме місце серед найбільш поширених видів онкологічних захворювань серед жінок Європейського регіону. Його частка у структурі загальної онкологічної захворюваності становить близько 3,8% [14] і є другим найпоширенішим видом раку серед жінок у світі [15]. Більшість випадків РШМ виявляють у менш розвинених регіонах – у країнах з низьким і середнім рівнем прибутків і рідше – у країнах з високим рівнем прибутків, де діють програми скринінгу [1, 14, 15, 16].

В Україні, за даними національного канцер-реєстру, РШМ посідає п'яте місце у структурі онкологічних захворювань серед жінок. На сьогодні в Україні реєструють 20 випадків захворювання РШМ на 100 000 жіночого населення [17].

Доведено, що РШМ протягом багатьох років передують передракові ураження – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia, – CIN).

CIN найчастіше локалізуються у зоні трансформації епітелію шийки матки і асоціюються з персистуючою інфекцією, спричиненою вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Залежно від ступеня вираженості диспластичних змін в останні роки більшість онкологів-практиків використовують класифікацію неоплазій, запроповану R.M. Richard (1968). Морфологічно розрізняють неоплазію легкого (CIN I), помірного (CIN II) і важкого (CIN III) ступеня.

CIN I характеризується поліморфізмом клітинних елементів з вираженою гіперхромією ядер і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, причому все це спостерігається у поверхневій третині пласта багатоядерного плоского епітелію [4, 5].

У разі CIN II процес прогресує, визначається клітинний атипізм і численні мітози вже у половині епітеліального пласта від базальної мембрани.

CIN III характеризується клітинним атипізмом у 2/3 товщини епітелію, на відміну від карциноми *in situ*, коли атипія наявна в усьому епітелії – від базального до поверхневого шару.

Диференціальна діагностика важкого ступеня дисплазії та інвазивного раку у цитологічному препараті часто буває утрудненою. Тому їх об'єднали у категорію «інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності» (HSIL (Bethesda System): High grade squamous intraepithelial lesion), яка включає помірну, тяжку дисплазію (CIN II, CIN III), рак *in situ*.

Щорічно у світі первинно діагностують більше 30 млн випадків дисплазії плоского епітелію шийки матки легкого ступеня, а дисплазії помірного та важкого ступенів – понад 10 млн випадків [8]. На жаль, в Україні реєстрація захворюваності на передрак шийки матки канцер-реєстром не проводиться, тому дані суперечливі, оскільки облік захворюваності здійснюється за даними робіт окремих авторів і становить від 18 до 43% патології шийки матки.

Інтраепітеліальні пошкодження шийки матки, по суті, є етапами цервікального канцерогенезу.

Існує дві концепції виникнення інвазивного РШМ на тлі персистенції ВПЛ:

Перша (класична) – відображає послідовну зміну CIN I, II, III на інвазивний рак (переважна більшість випадків);

Друга – визначає, що CIN II–III, які належать до HSIL ураження, можуть виникати, минаючи CIN I [2–4].

Своєчасна діагностика і лікування CIN є профілактикою інвазивного РШМ.

Діагноз дисплазії епітелію шийки матки не означає 100% розвиток РШМ. Насправді більше 74% жінок з дисплазією помірного ступеня одужують протягом 5 років (Holowaty P. et al., 1999). Аналіз результатів диспластичних змін плоского епітелію шийки матки засвідчив, що при CIN I регресія спостерігається у 57%, персистенція – у 32%, прогресія – в 11%, розвиток інвазивного РШМ відбувається в 1% випадків. Водночас при CIN III регресія простежується у 32%, а малігнізація відбувається більш ніж у 12% випадків [10].

За даними інших досліджень, 91% дисплазій легкого ступеня, виявлених за ПАП-мазками, самостійно регресують протягом 36 міс, 3% переходять у тяжку ступінь дисплазії [11].

На сьогодні великою кількістю досліджень доведено, що дисплазії епітелію шийки матки, а також РШМ виникають на тлі наявності папіломавірусної інфекції (ПВІ).

Інфікованість ВПЛ – основний і ключовий фактор ризику розвитку РШМ. У 99,7% випадків РШМ в організмі жінки виявляють наявність того чи іншого серотипу ВПЛ [12]. Епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок є клітинами-мішенями для даного вірусу. Кінцевим результатом трансформативної дії ВПЛ є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої і призводить до РШМ [6].

Окремі типи ВПЛ – високоонкогенні (ВО) – мають підвищену здатність трансформувати епітелій шийки матки з наступною малігнізацією.

На першому місці у світі 16-й тип – виявляють практично у 50% пацієнок з РШМ. На другому місці 18 тип – у 15% пацієнок з РШМ. На третьому – 31-й і 45-й типи – у сумі у 10% пацієнок з РШМ діагностують ці типи ВПЛ [12, 21, 22].

В Україні ВПЛ-16 також посідає перше місце у всіх регіонах незалежно від віку пацієнок. Епідеміологічною особливістю ВПЛ-інфекції в Україні є висока частота циркуляції ВПЛ 53, 31, 33, 68-го генотипів; 18-й генотип знаходиться тільки на 9-у місці. Ризик персистенції ВПЛ, прогресія дисплазії епітелію шийки матки зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ із високим вірусним навантаженням. Етіологічним фактором розвитку CIN I і CIN II можуть бути як високо- так і низькоонкогенні генотипи ВПЛ [2, 23].

У вітчизняній та світовій літературі є багато відомостей стосовно того, що інфікування ВПЛ відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). У міру просування до поверхні епітелію клітини диференціюються. Саме у диференційованих клітинах ВПЛ активно реплікується. Процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс. (Stanley Margaret A., 2012). Цей факт зумовлює необхідність тривалої терапії ВПЛ, не менше 3 місяців.

У подальшому при прогресуванні ПВІ важлива роль належить зниженню імунного захисту і порушенню процесів апоптозу.

Нездатність імунної системи впоратися з вірусом призводить до тривалої персистенції ВПЛ в епітелії шийки матки. ДНК вірусу інтегрується у ДНК епітеліальної клітини. Починається синтез так званих онкобілків E6 і E7. Онкобілки ВПЛ E6, E7 зв'язуються з клітинними білками – супресорами утворення злоякісних клітин (p53 і pRB). Блокується апоптоз (самознищення) інфікованої клітини; також блокується контроль проліферації. У

результаті змінені клітини безконтрольно посилено діляться – формується клон пухлинних клітин.

Слід зазначити, що інфікування епітеліальних клітин ВПЛ є необхідним, але недостатнім фактором для розвитку раку. Для формування необоротної неоплазії необхідні також активна експресія генів E6 і E7, причому високоонкогенних типів ВПЛ; індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16-ОН; індукція множинних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження [18].

На жаль, незалежно від існуючого рівня знань про передракові захворювання шийки матки, можливостей їхньої діагностики та лікування, на інвазивний РШМ захворюють понад 500 тис. жінок на рік у світі, а 274 тис. помирають від цього захворювання [9]. В Україні загальна кількість хворих, які перебувають на обліку з діагнозом РШМ, у 2016 р. становила 52 157 жінок; 1687 у 2015 р. померли від РШМ [17].

Така статистика зобов'язує лікарів удосконалювати підходи до оптимізації менеджменту та лікування CIN, уникаючи гіпердіагностики та необґрунтованих інвазивних втручань у молодих жінок, які можуть завадити реалізації їхньої репродуктивної функції.

Деструктивне лікування, незважаючи на його доведену ефективність, є травматичним і може порушувати репродуктивні плани пацієнтки. А тривале динамічне спостереження і тактика невтручання небезпечні через ризик подальшого прогресування процесу. Тому пошук консервативного і безпечного способу лікування CIN I–II залишається актуальним.

На шляху вирішення даної проблеми перспективним напрямом лікування неоплазій класу CIN I–II, асоційованих з ВПЛ, є застосування лікарського засобу вітчизняного виробництва ПРОТЕФЛАЗІД® (ТОВ «НВК «Екофарм»), який чинить пряму противірусну дію на ДНК вірусів, до яких належить ВПЛ. Діючою речовиною є флавоноїди *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., які інгібують полімерази (специфічні ферменти ВПЛ) у клітинах, що інфіковані вірусом. Пригнічення цих ферментів приводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що унеможливує його розмноження.

ПРОТЕФЛАЗІД® має специфічну пряму дію на ВПЛ. Це доведено у дослідженнях специфічної антивірусної активності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® стосовно ВПЛ в експерименті *in vitro*, проведеному в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського у 2010 р. під керівництвом д-ра мед. наук Рибалко С. Л. Зниження інфекційного титру в експерименті *in vitro* становило більше 2 lg [20].

Отже, ПРОТЕФЛАЗІД® діє на ПВІ, забезпечуючи її етіотропне лікування.

ПРОТЕФЛАЗІД® чинить також імунотропну дію. Він індукує синтез ендогенних α - і γ -інтерферонів і, що важливо, до фізіологічно активного рівня без розвитку рефрактерності, внаслідок якої імунні клітини у відповідь на повторне (багаторазове) уведення індуктора не здатні відповідати продукцією інтерферону. Рефрактерність призводить до відсутності першої ланки противірусного захисту і, як наслідок, виникненню будь-яких інфекційних ускладнень. Отже, препарат можна застосовувати тривало (що важливо під час лікування ПВІ) без ризику виснаження імунної системи.

Крім індукції інтерферонів, ПРОТЕФЛАЗІД® нормалізує фактори місцевого імунітету: секреторний IgA, лізоцим, C₃-компонент комплементу. Унаслідок цього відновлюється бар'єрна функція слизової оболонки піхви і шийки матки. Препарат також сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки. Це дуже важливий момент для лікування і профілактики рецидивів захворювання, оскільки

для проникнення ВПЛ до базальних клітин, де відбувається інфікування, необхідно порушення цілісності епітелію, його бар'єрної функції.

ПРОТЕФЛАЗІД® забезпечує вплив на важливий механізм прогресування ПВІ – порушення процесу апоптозу. Препарат посилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Отже, наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® прямої протівірусної дії на ВПЛ, впливу на ключові механізми прогресування ПВІ, що призводять до пухлинної трансформації епітелію шийки матки (ЕШМ), можливість тривалого застосування без розвитку рефрактерності імунної системи дозволяють розглядати призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® під час лікування пацієток з легкими і помірними неоплазіями ЕШМ як етіопатогенетичне лікування ПВІ і вторинну профілактику РШМ.

Наразі ПРОТЕФЛАЗІД® представлений двома лікарськими формами: краплі для перорального застосування та супозиторії для вагінального використання. Наявність двох форм дозволяє проводити лікування одночасно системно і місцево та підвищити ефективність терапії ПВІ.

Мета дослідження

Порівняння ефективності лікування CIN I–II, зумовленої ВПЛ, при застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у формі монотерапії системно, місцево та одночасно системно і місцево.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня (CIN I–II), зумовленою ПВІ. Усі пацієнтки проходили обстеження та лікування у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) і були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 30 (33,33%) пацієток, які отримували лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® у крапельній формі за такою схемою: по 15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс. – безперервно.

До II групи було включено 30 (33,33%) жінок, які отримували місцеве лікування з використанням супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® за такою схемою: по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 діб кожного місяця у міжменструальний проміжок; курс – 3 місяці. Лікування розпочинали одразу після менструації. На момент менструації робили перерву у лікуванні.

До III групи увійшли 30 (33,3%) обстежуваних жінок, які отримували одночасно супозиторії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® – по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 діб; курс – 3 міс. (щомісячно по 14 днів у міжменструальний проміжок), та одночасно призначали крапельну форму лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® за схемою: 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс. – безперервно.

Враховуючи, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс., ми обрали тривале лікування – тримісячний курс, щоб елімінувати вірус і попередити рецидив ПВІ.

Обстеження пацієток проводили відповідно до наказів МОЗ України; комплекс обстежень включав: вивчення анамністичних даних, соціального статусу, загально-клінічне обстеження та рутинний гінекологічний огляд з одночасним забором матеріалу з екто- та ендоцервіксу для бактеріоскопічного та цитологічного дослідження ЕШМ (фарбування поліхромним методом за Папаніколау, а також монохромними методами за Паппенгеймом та Гімзою). Було використано полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ВПЛ, напівкількісне оцінювання

ДНК ВПЛ, дослідження біоценозу піхви. Комплексна діагностика інфекцій піхви та шийки матки включала в себе два методи: бактеріоскопічний та бактеріологічний. З метою виявлення змін епітеліального покриву шийки матки застосовували просту та розширену кольпоскопію з використанням 3% розчину оцтової кислоти та розчину Люголя. Діагноз у всіх обстежуваних пацієнток був верифікований цитологічно. Пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу для виявлення супутньої гінекологічної патології.

Критеріями виключення у даному дослідженні були наявність запальних процесів та порушення біоценозу піхви.

Ефективність та динаміку лікування оцінювали за станом ЕШМ, каналу шийки матки згідно з даними цитологічного дослідження, рівня вірусного навантаження ВПЛ, вираженості кольпоскопічних/кольпоцервікоскопічних ознак ВПЛ, ступеню вираженості диспластичних змін епітелію після закінчення курсу лікування за запропонованими схемами.

Безпеку препарату оцінювали на підставі даних моніторингу за станом пацієнток, частоти і характеру побічних реакцій, даних лабораторного обстеження, оцінки суб'єктивного стану хворих.

Результати дослідження та їх обговорення

Всі жінки, включені у дослідження, були репрезентативними за віком, анамнезом, наявною гінекологічною патологією. Середній вік пацієнток, що брали участь у дослідженні, становив: у I групі – $25 \pm 0,5$ роки, у II групі – $26 \pm 0,5$ року, у III групі – $25 \pm 0,5$ року без видимих відмінностей у групах.

За результатами аналізу анамнестичних даних можна відзначити таке: у віковій категорії пацієнток 20–26 років із супутньої гінекологічної патології були виявлені переважно дисгормональні порушення менструального циклу (ПМЦ) – ановуляція, гіперполіменорея, недостатність лютеїнової фази та дисменорея; 27–31 рік – кісти яєчників, безплідність, а у 32 роки і більше – ендометріоз, лейоміома матки (табл. 1). Згідно з даними про паритет пологів, важливо відзначити що 85% пацієнток ще не народжували.

Таблиця 1. Співвідношення віку пацієнток та супутньої патології, n=90 (%)

Вік	Супутня гінекологічна патологія					
	Дисменорея	Кісти яєчників	ПМЦ	Безплідність	Лейоміома матки	Ендометріоз
20–26 років	8 (21,6)	4 (10,8)	14 (37,8)	-	-	4 (10,8)
27–31 років	2 (6,3)	7 (21,9)	2 (6,3)	6 (18,8)	2 (6,3)	4 (12,5)
32 і більше років	1 (4,8)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)	10 (47,6)	8 (38,1)

Основні скарги пацієнток у всіх вибірках мали подібний характер, а саме – періодичні «контактні» кровомазання зі статевих шляхів під час статевого акту чи під час забору матеріалу для цитологічного дослідження у гінеколога, відчуття дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів.

Цитологічно у всіх пацієнток виявлено специфічні ознаки інфікування ВПЛ: візуалізація чіткої навколоядерної зони некрозу (койлозона), наявні двоядерні койлоцити, слабкий дискаріоз та неспецифічні ознаки присутності ВПЛ – нерівномірне забарвлення цитоплазми, збільшення розмірів клітин плоского епітелію, у 57 (63,5%) з них встановлено наявність CIN легкого ступеня. У 33 (36,7%) обстежених пацієнток I, II та III груп цитологічно виявлено наявність CIN помірного ступеня.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика стану епітелію шийки матки за цитологічними даними (до та після лікування)

Показник	Група					
	До лікування		Після лікування		Регрес у групі	
	n	%	n	%	n	%
I група	30	100,0	30	100,0	18	60,0
Тип 1	0	0,0	12	40,0		
CIN I	18	60,0	12	40,0	12	66,7
CIN II	12	40,0	6	20,0	6	50,0
II група	30	100,0	30	100,0	19	63,3
Тип 1	0	0,0	14	46,7		
CIN I	20	66,7	11	36,7	14	70,0
CIN II	10	33,3	5	16,7	5	50,0
III група	30	100,0	30	100,0	25	83,3
Тип 1	0	0,0	18	60,0		
CIN I	19	63,3	8	26,7	18	94,7
CIN II	11	36,7	4	13,3	7	63,6

Отримані дані цитологічного дослідження ЕШМ пацієнток до початку лікування представлені у табл. 2. Отже, CIN легкого ступеня було виявлено у 18 (60,0%) пацієнток I, у 20 (66,7%) жінок II та у 19 (63,3%) – III обстежуваних груп. CIN помірного ступеня було діагностовано у 12 (40,0%) жінок I, 10 (33,3%) пацієнток II та 11 (36,7%) – III обстежуваних груп.

Під час проведення простої та розширеної кольпоскопії у всіх пацієнток було виявлено дисплазію ЕШМ. Переважали наступні кольпоскопічні дані: пунктація – 41 (45,6%) випадок, ацето-білий епітелій – 27 (30,0%), лейкоплакія – 4 (4,5%), мозаїка – 8 (8,9%).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика наявності ДНК ВПЛ в епітелії шийки матки за даними ПЛР (до та після лікування)

Показник	Група					
	До лікування		Після лікування			
	ДНК ВПЛ наявна		ДНК ВПЛ наявна		ДНК ВПЛ відсутня	
	n	%	n	%	n	%
I група	30	100	8	26,7	22	73,3
CIN I	18	100	3	16,7	15	83,3
CIN II	12	100	5	41,7	7	58,3
II група	30	100	7	23,3	23	76,7
CIN I	20	100	3	15,0	17	85,0
CIN II	10	100	4	40,0	6	60,0
III група	30	100	3	10,0	27	90,0
CIN I	19	100	1	5,3	18	94,7
CIN II	11	100	2	18,2	9	81,8

Також, усім жінкам було проведено дослідження за допомогою ПЛР для визначення наявності та типу ВПЛ до лікування та через 2 міс після закінчення курсу терапії (табл. 3). До лікування всі пацієнтки були іфіковані ВПЛ. У жінок всіх груп було встановлено, що за наявності СІN I результат аналізу визначав інфікування одним типом ВПЛ високоонкогенного штаму, а за наявності СІN II – здебільшого діагностували поєднання кількох типів ВПЛ (високоонкогенного штаму з низькоонкогенними).

Системна монотерапія лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі – I група) сприяла нормалізації кольпоскопічної картини та переходу СІN I в тип I мазка за Папаніколау у 12 (66,7%) з 18 жінок, а регресії СІN II до СІN I – у 6 (50%) з 12 випадків (див. табл. 2). Слід зазначити, що найвищою ефективність була у хворих з невеликою площею ураження шийки матки. Загалом регресія СІN у I групі відзначена у 18 (60%) пацієнток. При повторному виконанні ПЛР (див. табл. 3) ВПЛ не виявляли у 22 (73,3%) жінок I групи. Кращий показник елімінації вірусу у жінок з СІN I – у 15 (83,3%) випадках, а з СІN II – у 7 (58,3%) випадках.

У процесі проведення дослідження було з'ясовано, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) має дещо вищу ефективність, порівнюючи з крапельною формою даного препарату для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВІ. Місцеве лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії, II група) у формі монотерапії дозволило досягнути таких результатів: відзначено регресію неоплазії у цілому у 19 (63,3%) жінок – регресія СІN II у СІN I – у 5 (50%) з 10 жінок і у 14 (70%) з 20 пацієнток зафіксовано перехід СІN I до нормальної цитологічної картини (див. табл. 2). При повторному проведенні ПЛР-дослідження у 17 (85%) жінок з СІN I ВПЛ не виявили, а з СІN II – у 6 (60%) жінок; загалом у II групі елімінація ВПЛ відзначена у 23 (76,7%) пацієнток (див. табл. 3).

Дослідження виявило, що під час лікування СІN I–II лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® найвищою була ефективність терапії у III групі пацієнток, які отримували лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) у поєднанні з одночасним вживанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі; за схемою, яка описана вище). Нами спостерігалось поліпшення цитологічної (зменшення лейкоцитозу, койлоцитозу, дискаріоцитів) та кольпоскопічної картин перебігу СІN I–II. А саме, відмічено регресію неоплазії у 25 жінок (83,3%) III групи; перехід СІN II у СІN I у 7 пацієнток (63,6%) з 11 і нормалізацію цитологічної картини у 18 жінок (94,7%) з 19 з СІN I (див. табл. 2). При повторному ПЛР дослідженні у 27 жінок (90,0%) ВПЛ не виявлено: у 18 (94,7%) з СІN I і у 9 (81,8%) з СІN II (див. табл. 3).

Отже, одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) системно разом із ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії) місцево сприяє зменшенню площі ураження і ступеня тяжкості процесу, що дозволяє у 90% пацієнток лікувати цю патологію консервативно.

ВПЛ-інфікування починається з базального шару і поширюється до поверхні шийки матки, отже, вірус знаходиться у всіх шарах епітелію. Тому для гарантованої елімінації ВПЛ необхідно створити високі концентрації противірусного препарату у всіх шарах епітелію.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозорії), діючи місцево, забезпечує максимальні концентрації активної речовини у поверхневих шарах епітелію шийки матки, а ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у максимальній кількості надходить у базальні шари епітелію з кровоносних судин підлеглих тканин.

Отже, одночасне системне і місцеве застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) – це можливість подвійного прямого впливу на вірус: системно і місцево, що підвищує ефективність противірусної терапії.

У процесі лікування серйозних неочікуваних побічних реакцій не відзначали, лабораторні показники не зазнали негативних змін, що дозволило розцінити переносимість лікування як позитивну.

Висновки

1. Лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим, урахувуючи його пряму протівірусну дію на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом.

2. Системне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) per os, при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів, приводить до покращання стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнтів.

3. Місцеве застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®(супозиторії) при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або приводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 76,7% випадків.

4. Одночасне місцеве та системне застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) протягом 3 міс. у терапії CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, приводить до регресії CIN I до норми та CIN II у CIN I у 83,3% хворих; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 90,0% випадків. Отже, дана схема забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

5. ПРОТЕФЛАЗІД® можна рекомендувати для впровадження в практику як безпечний та ефективний препарат для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії+краплі), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

6. Представлена схема одночасного застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії+краплі) є перспективною у лікуванні CIN I–II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію жінок.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D. / Global cancer statistics. // *C A Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61 (2) : 69–90.
2. McCredie M. R., Sharples K. J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervicalintraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9 : 425–34.
3. Schiffman M., Castle P. E., Jeronimo J., Rodriguez A. C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 : 890–907.
4. Snijders P. J., Steenbergen R. D., Heideman D. A., and Meijer C. J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 2006; 208 : 152–64.
5. Патологія шийки і тіла матки: керівництво для лікарів / Під ред. Коханевич Є. В. – Ніжин: Гідромакс, 2009. – 350 с.
6. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології / Воробійова Л. І. // *Здоров'я жінки.* – 2015. – №3 (99). – С. 21–24.
7. Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєднаною з передпудлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією / Суслікова Л. В., Борис О. М., Суменко В. В., Камінський А. В., Сербенюк А. В. // *Здоров'я жінки.* – 2009. – №4 (40). – С. 140–146.

8. Кисельова В. І., Крикунова Л. І., Любина Л. В. Інфікування вірусом папіломи людини і прогност РШМ // Питання онкології. – 2010. – №2. – С. 185–187.
9. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial / Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. [et al.] // BMJ. – 2007. – Vol. 335 (7609). – P. 28–38.
10. Oster A. G. Natural history of CIN: a critical review // In. J. Gynecol. Pathol. – 1993. – Vol. 12. – P. 186–192.
11. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Chapter 5. / Moscicki A. B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L. L. // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, suppl. 3. – P. S42–51.
12. Мінкіна Г. Н., Манухін І. Б., Франк Г. А. Передрак шийки матки – М.: Аерографмедіа, 2001. – 112 с.
13. Chabner B. A., Lynch T. J., Longo D. L. Harrison's Manual of Oncology. – New York: McGraw-Hill Medical, 2011. – 656 p.
14. Питання і теми охорони здоров'я. Рак шийки матки [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/ru/healthtopics/noncommunicablediseases/cancer/news/news/2012/2/earlydetection-of-common-cancers/cervicalcancer>.
15. Інформаційний бюлетень №380, березень 2015 г. [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/>
16. Інформаційна записка ВООЗ. Комплексна профілактика раку шийки матки та боротьба з ним – здорове майбутнє для дівчаток і жінок / Всесвітня організація охорони здоров'я – L'IV Com Sàrl, Villarsous-Yens, Switzerland, 2013. – 13 с.
17. Рак в Україні 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби : Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – Київ, 2017. – №18. – 127 с.
18. Маньжур С. П. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN). Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації // Здоров'я жінки. – 2016. – №5 (111). – С. 19–25.
19. Кишакевич І. Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – №2. – С. 116–118.
20. Моделювання папіломавірусної інфекції in vitro та вивчення впливу Протефлазиду на репродукцію вірусу папіломи / Рибалко С. Л., Порва Ю. І., Старосила Д. Б., Дядюн С. Т., Руденко А. В. // Матеріали симпозиуму (7–9 червня 2011 р.). – СПб., 2011. – С. 29–31.
21. Роговська С. І. Папіломавірусна інфекція у жінок та патологія шийки матки. – М., 2008. – С. 14.
22. Кутушова Г. Ф. та співавт. Практична онкологія – 2009. – Т. 10, №2. – С. 63.
23. Суханова А. А. Особливості ВПЛ-інфекції у жінок України // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 12–22

Посилання: Камінський В. В., Суханова А. А., Шалько М. Н., Суменко В. В., Лавренюк Ю. В. Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією // Здоров'я жінки. – 2019. – №1 (137). – С. 48–54.

3.4. ЗАСТОСУВАННЯ ФЛАВОНОЇДНИХ ГЛІКОЗИДІВ У ТЕРАПІЇ ГЕНІТАЛЬНОЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК

В. М. Запорожан, В. Г. Маричереда, Л. І. Дімчева
Одеський національний медичний університет, Одеса, УКРАЇНА

THE USE OF FLAVONOID GLYCOSIDES IN THE TREATMENT OF GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN

V. N. Zaporozhan, V. G. Marichereda, L. I. Dimcheva
Odessa National Medical University, Odessa, UKRAINE

Abstract

Objective – to assess the clinical efficacy of flavonoid glycosides derivatives in the treatment of benign and precancerous cervical disease. The study was conducted at the Odessa Regional Clinic Hospita in 2010-2013. The study involved 80 women of reproductive age (mean age 28,4±0,2 years) with verified epithelial cervical dysplasia mild to moderate (index group) and 30 healthy women surveyed in order of medical examination. Human papilloma virus was quantified in fixed preparations using real-time PCR according to standard procedure. For immunohistochemical determination CD1a murine monoclonal antibody in a dilution of 1: 25 was used. All patients had dysplasia of cervical squamous epithelium, including in the stage of CIN I in 27 (54.0%) cases, CIN II – 15 (30.0%) cases, CIN III – 8 (16.0%) cases. Some patients had dysplasia and comorbidied diseases of the genitals. Human papillomavirus in 84.5% of cases belong to the group A9 (types 16, 31, 33, 35, 52, 58). Application in the complex treatment proteflazid 30% reduced viral load in genital human papillomavirus infection and helped to increase the number of antigen-presenting cells. Standard therapy was less effective by virostatic and anti-relapse effect than the combined method of treatment with the use of proteflazid.

Key words: flavonoid glycosides, benign disease of uterine cervix, precancer disease of uterine cervix.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) є найбільш поширеною після раку молочної залози злоякісною пухлиною у жінок у розвинених країнах [1]. За даними Національного канцер-реєстру України захворюваність на РШМ в 2011 р. склала 15,4 на 100 тис. населення, смертність – 5,5 на 100 тис. населення [2].

Провідну роль в етіопатогенезі передпухлинних процесів шийки матки та РШМ відіграє вірус папіломи людини (ВПЛ) [3–5]. З огляду на те, що ділянки дисплазії епітелію шийки різного ступеня тяжкості у 85% випадків виявляються поряд із ділянками преінвазивного раку, рання діагностика та лікування подібної патології набувають неабиякого значення [6].

Розвиток епітеліальної дисплазії – процес динамічний, перебіг якого залежить від певних клінічних та біологічних параметрів, таких як активність імунної системи, агресивність типу ВПЛ, вік пацієнтки, давність захворювання, наявність супутньої інфекції. Згідно з даними літератури до 57% дисплазій легкого ступеня, 44% дисплазій середнього, 32% дисплазій важкого ступеня спонтанно регресують [1, 3, 5]. Однак причини цього феномену досі є невідомими.

В останні роки було показано, що в інфекційному процесі ВПЛ розрізняють дві стадії: стадію репродуктивної інфекції, коли вірусна ДНК знаходиться у вільному стані, і стадію інтегративної інфекції, коли ДНК вірусу вбудовується в геном інфікованих клітин. Перша стадія є оборотною, і

у багатьох інфікованих настає ремісія. Стадія інтегративної інфекції є першим кроком до пухлинного переродження клітини і дуже часто закінчується розвитком карциноми [1, 3, 4, 6]. Пухлинна трансформація виникає з більшою ймовірністю при взаємодії ВПЛ з іншими канцерогенами або інфекційними агентами. Інтеграція вірусу в геном супроводжується збільшенням синтезу білків E6 і E7, що через низку реакцій веде до нестримної клітинної проліферації. Стримує її білок P16 ink – 4 a, синтез якого різко збільшується при інтегративній формі папіломавірусної інфекції (ПВІ). Крім того, за даними деяких дослідників, одним із шляхів малігнізації клітин, інфікованих ВПЛ, є те, що вірус модифікує клітинний метаболізм таким чином, що клітина набуває здатності перетворювати естрадіол переважно на 16a – гідроксістерон (16a –ОН), який є прямим активатором експресії гена E7, відповідального за пухлинну трансформацію клітин [5, 6]. Онкобілок E7, що продукується при цьому, з одного боку, активує механізми патологічної проліферації клітин, а з іншого, блокує механізми розвитку імунологічного захисту, які мають певні особливості при ПВІ [7, 8]. Як і у випадках з іншими хронічними захворюваннями з тривалістю персистенції вірусів, при ПВІ закономірно розвиваються імунodefіцитні стани, які розглядаються як вторинні імунodefіцити, зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи [8]. Слід зазначити, що ВПЛ не здатні інфікувати антигенпрезентуючі дендритні клітини, що власно й є причиною відсутності прямого шляху активації системи імунітету при ПВІ. Тривалій персистенції ВПЛ сприяє встановлена в низці досліджень здатність вірусу «вислизати» від системного імунного нагляду. Хоча ВПЛ інфікує переважно базальні клітини, реплікація вірусу і збірка вірусних часток відбувається в диференційованих клітинах поверхневого шару епітелію, які піддаються подальшому апоптозу. Цей процес не супроводжується ознаками запалення, а імунна система його практично ігнорує [8, 9]. Однак ефекторні клітини імунної системи при цьому продукують ряд цитокінів (в т. ч. α -, β -, γ -інтерферони), які знижують транскрипцію генів E6 і E7 у ВПЛ 16, 18 і 33 типів у трансформованих вірусами клітинах. Дисбаланс клітинного імунітету при ПВІ підтверджується такими даними, як поєднання спонтанної регресії гіперпластичних проявів ПВІ (ГПВІ) з інфільтрацією навколишніх їхніх тканин лімфоцитами і макрофагами, а також результатами деяких досліджень, які свідчать про зв'язок елімінації ВПЛ з організму з появою відповідей Т-хелперів на С-кінцевий домен вірусного білка E2 [8].

Одним із найбільш перспективних напрямів у лікуванні та вторинній профілактиці вірусних інфекцій є застосування флавонових глікозидів, які є потужними імуномодуляторами та здатні впливати на активність апоптозу. Нарешті, завдяки здатності впливати безпосередньо на активність вірусоспецифічних ферментів тимидинкінази, ДНК-полімерази, зворотної транскриптази [10, 11] та ДНК-залежної РНК-полімерази, застосування даної групи лікарських засобів має виражений віростатичний ефект [10]. Втім, досі ефективність застосування похідних флавонових глікозидів при ГПВІ не була досліджена.

Метою дослідження є оцінка клінічної ефективності похідних флавоноідних глікозидів при лікуванні доброякісних та передракових захворювань шийки матки.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі Обласної клінічної лікарні (м. Одеса, УКРАЇНА) в 2010–2013 р.р. У дослідженні взяли участь 80 жінок репродуктивного віку з верифікованою епітеліальною дисплазією шийки матки легкого та середнього ступенів (основна група) і 30 практично здорових жінок, обстежених в порядку диспансеризації.

Всі пацієнтки, відібрані для участі в дослідженні, були комплексно обстежені згідно з діючими клінічними протоколами, регламентованими наказами №582 МОЗ України від 15.12.2003, №676 від 31.12.2004 та №624 від 03.11.2008 [12].

ВПЛ у фіксованих препаратах визначали кількісно за допомогою real-time ПЛР за стандартною методикою.

Для імуногістохімічного визначення CD1a (маркер дендритних клітин) були застосовані мишачі моноклональні антитіла до CD1a (Clone O10, Cat. No.: 1590, Immunotech, Франція) у розведенні 1:25. Аналіз мікрофотографій отриманих препаратів проведено з використанням програмного забезпечення ImageJ 1.48d (NIH, США). Антиген CD207 (трансмембранний лектин II типу – лангерін), що має специфічність до манози і функціонує як рецептор ендцитозу, визначали кількісно за допомогою методу імуноблотингу (Langerin Antibody (E-17), Santa Cruz Biotechnology, США). В якості вторинних антитіл використовували Cruz Marker™ протимишачі антитіла IgG-HRP: sc – 2031 (розведення: 1:2000–1:5000). Додатково застосовували реагенти Cruz Marker™ Molecular Weight Standards: sc – 2035, TBS Blotto A Blocking Reagent sc – 2333 і Western Blotting Luminol Reagent: sc – 2048 (США).

Основна група була рандомізовано розділена на дві клінічні підгрупи залежно від застосованих методів лікування. У I групі (n=40) застосовували стандартну медикаментозну терапію, а у II групі (n=40) призначали прямих противірусний препарат з імуномодулюючою дією ПРОТЕФЛАЗІД® перорально в каплях протягом 4–8 тижнів, і місцево (вагінальні тампони) по 14 днів 2 рази з перервою в 10 діб у розведенні ¼ ПРОТЕФЛАЗІД® /фізіологічний розчин хлориду натрію.

Статистична обробка проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [13].

Результати дослідження

Середній вік обстежених склав 28,4±0,2 років. У всіх пацієнток визначали дисплазію плоского епітелію шийки матки, в т.ч. у стадії CIN I – 27 (54,0%) випадків, CIN II – 15 (30,0%) випадків, CIN III – у 8 (16,0%). У деяких пацієнток на тлі дисплазії спостерігали різні запальні захворювання геніталій: вульвовагініт (6,0%), бактеріальний вагіноз (12,0%), цервіцит (6,0%), кандидоз (4,0%), хронічний ендометрит (10,0%).

У структурі екстрагенітальної патології переважали захворювання ЛОР-органів (назофарингіт (6,0%), тонзиліт (4,0%), гайморит (2,0%), верхніх дихальних шляхів (bronхіт, 4,0%), сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, 4,0%), гломерулонефрит (2,0%), цистит (4,0%), шлунково-кишкового тракту (гастрит, 4,0%), гастродуоденіт (4,0%), ДЖВШ (2,0%), нейроциркуляторна дистонія (10,0%) та алергічні захворювання (поліноз, atopічний дерматит тощо). До групи осіб, що часто хворіють (чотири і більше випадків гострих респіраторних інфекційних захворювань на рік) належали 14 (28,0%) пацієнток ВПЛ – інфекція була верифікована у 82,0% обстежених пацієнток. Значення ВПЛ-контролю варіювали в межах 1 000–6 628 копій-пар. Встановлено, що у більшості випадків (78,0%) у пацієнток рівень вірусного навантаження не перевищував 5 lg на 10⁵ клітин. У жінок контрольної групи безсимптомний перебіг ГПВІ зазначали в 13,3% випадків з вірусним навантаженням на рівні порогу клінічної значущості (2-3 lg на 10⁵ клітин). У переважній більшості випадків (85,4%) визначали віруси папіломи людини групи А9, до якої належать типи 16, 31, 33, 35, 52, 58. В одному випадку були визначені високі (6,5 lg на 10⁵ клітин) титри ВПЛ групи А5/А6, до якої відносяться типи 51, 56). Випадків виділення ВПЛ групи А7 (типи 18, 39, 45, 59) не було.

У всіх пацієнток з цервікальними неоплазіями відзначали зменшення популяції CD1a+ і CD83+ клітин в цервікальному епітелії. При цьому число незрілих CD1a+ дендритних клітин у пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією в середньому складало 2,7±0,1 в полі зору, а зрілих CD83+ дендритних клітин – 0,02±0,002 в полі зору, тоді як

у здорових жінок ці показники склали відповідно $3,1 \pm 0,1$ CD1a+ в полі зору, і $0,04 \pm 0,003$ CD83+ в полі зору.

Подальші дослідження показали, що стандартна терапія поступалася за віростатичним та протирецидивним ефектом лікуванню із застосуванням ПРОТЕФЛІАЗИД®. Зокрема, вірусне навантаження ВПЛ після лікування знизилося на 3,0 lg D₅₀ (рис. 1).

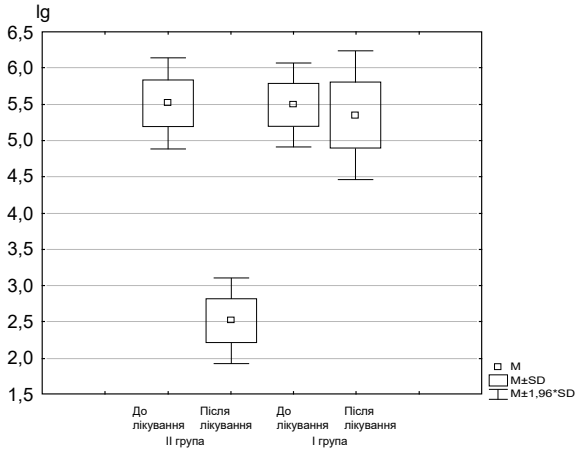


Рис. 1. Динаміка вірусного навантаження ВПЛ у групах дослідження

Як видно з наведеного рисунка, у пролікованих за звичайною схемою вірусне навантаження практично не змінилося при суттєвому зростанні дисперсії показника, тоді як у II групі було досягнуто суттєве зниження кількості вірусу, на 3,0 lg D₅₀.

Водночас відбулося збільшення кількості дендритних клітин, що свідчить про позитивний вплив флавоноїдних глікозидів на стан клітинного імунітету. Так під впливом проведеного лікування значно зросла кількість незрілих ДК, маркером яких є CD1a (рис. 2).

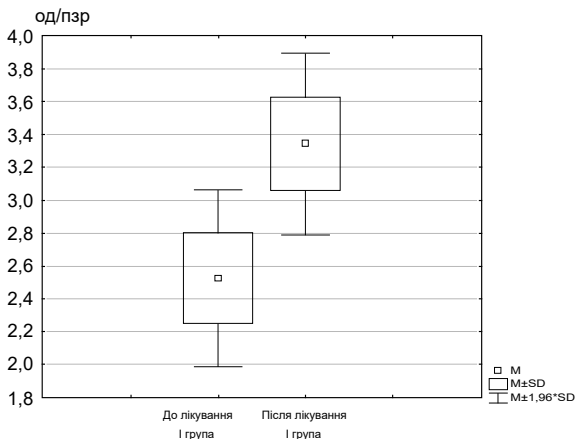


Рис. 2. Динаміка популяції незрілих дендритних клітин у обстежених жінок

Подібна динаміка спостерігалася й щодо чисельності зрілих ДК, зокрема CD83+ (рис. 3)

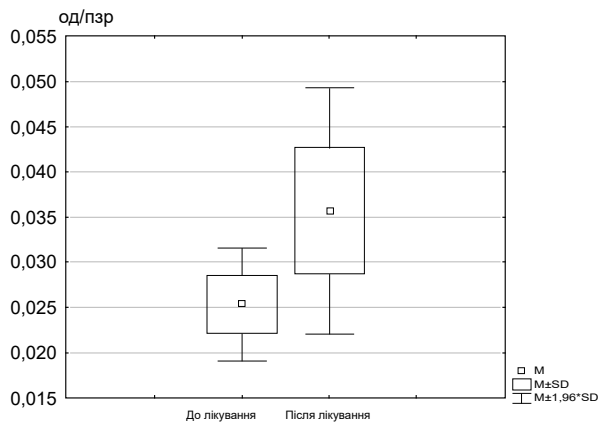


Рис. 3. Динаміка популяції зрілих дендритних клітин у обстежених жінок

Таким чином, результати клінічного досвіду системного та вагінального застосування похідних флавоноїдних глікозидів у лікуванні доброякісної та передракової патології шийки матки дозволяють констатувати достатньо високу ефективність цього препарату. Стандартна терапія поступається за віростатичним та протирецидивним ефектом комбінованому лікуванню із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Зважаючи на те, що застосування ПРОТЕФЛАЗІД® на 3,0 Ig D₅₀ зменшує вірусне навантаження при ГПВІ, а також при цьому зростає кількість антигенпрезентуючих клітин, доцільне застосування даного лікарського засобу у складі комплексної терапії в усіх пацієнтів з ГПВІ є очевидним.

Висновки

1. Застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на 3,0 Ig D₅₀ зменшує вірусне навантаження при ГПВІ.

2. Під дією лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® зростає кількість антигенпрезентуючих клітин.

3. Стандартна терапія поступається за віростатичним та протирецидивним ефектом комбінованому лікуванню із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Mild obesity, physical activity, calorie intake, and the risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. / Lee J. K., So K. A., Piyathilake C. J., Kim M. K. // PLoS One. 2013 Jun 12;8(6):e6655
2. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. / Bosch F. X., Broker T. R., Forman D. [et al.] // Vaccine. – 2013 – Vol. 31 Suppl 6: G1–G31
3. The Globocan project. Estimated Cancer Incidence, Mortality & Prevalence Worldwide in 2012. Електронний ресурс. Режим доступу: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
4. Національний канцер-реєстр України. Рак шийки матки. Електронний ресурс. Режим доступу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/PDF/16-shm.pdf

5. Михайлович Ю. Й. Скринінг раку в Україні: коли теорія відповідає реальності. Соціально-економічне обґрунтування популяційного скринінгу раку шийки матки. / Михайлович Ю. Й., Журбенко А. В. // Клінічна онкологія. – 2011 – №3 – С. 6–11
6. Developing role of HPV in cervical cancer prevention. / Kitchener H. C., Denton K., Soldan K., Crosbie E. J. // *BMJ*. – 2013 – Vol. 347 – f4781
7. Шелестова Л. П. Фонові й передракові захворювання жіночих статевих органів. / Шелестова Л. П. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2012 – т. 17, №3–4 – С. 120–123
8. Schiffman M. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. / Schiffman M., Solomon D. // *N Engl J Med*. – 2013 – Vol. 369(24) – P. 2324–2331
9. Risk factors and clinical aspects of recurrent invasive cervical carcinoma. / Ghaemmaghami F., Saleh-Gargari S., Sahebdel B. [et al.] // *J Obstet Gynaecol India*. – 2012 – Vol. 62(6) – P. 674–648

Посилання: Zarorozhan V. N., Marichereda V. G., Dimcheva L. I. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок / *The use of flavonoid glycosides in the treatment of genital papillomavirus infection in women* // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – 4 (12). – P. 93–104.

3.5. ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА СУПОЗИТОРІЇВ ТА КРАПЕЛЬ ПРОТЕФЛАЗІД® У ПАЦІЄНТОК ІЗ ДИСПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІУ ШИЙКИ МАТКИ, ЗУМОВЛЕНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

В. В. Камінський¹, М. Н. Шалько¹, О. Й. Гриневич²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF SUPPOSITORIES AND DROPS PROTEFLAZID® IN PATIENTS WITH EPITHELIAL DYSPLASIA OF THE CERVIX CAUSED BY HPV INFECTION

V. V. Kaminskiy¹, M. N. Shalko¹, O. I. Grynevych²

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyka, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Data of phase II clinical study of comparative efficacy and tolerability of suppositories and drops PROTEFLAZID® in patients with cervical dysplasia caused by HPV infection has been presented. It was shown the high therapeutic effectiveness of suppositories PROTEFLAZID® comparable to that of drops PROTEFLAZID®. Suppositories PROTEFLAZID® can be recommended as an effective and safe agent for the treatment of this group of patients.

Key words: PROTEFLAZID®, suppositories, drops, human papillomavirus infection, dysplasia of cervical epithelium.

Вступ

В акушерсько-гінекологічній та урологічній практиці захворювання, спричинені вірусом папіломи людини (ВПЛ), є однією з найважливіших проблем. Клінічні прояви, діагностика різних форм папіломавірусної інфекції (ПВІ), а також тактика ведення таких пацієнтів суперечливі та нестандартизовані, передусім через відсутність лікарських засобів, які мають пряму противірусну дію на ВПЛ. Зростаюча в останні роки тенденція необґрунтованого, іноді агресивного лікування жінок, інфікованих ВПЛ, нерідко призводить до віддалених ускладнень, рецидивам захворювання, особливо у період вагітності (Волошина Н. М., 2006; 2007; Волошина Н. М. та співавт., 2007).

Загальноприйнятим лікуванням за наявності клінічних проявів ПВІ є хірургічний метод, зокрема з використанням електрокоагуляції, кріодеструкції тощо. У терапевтичних цілях при ВПЛ також застосовують препарати, що викликають хімічно індукований некроз ектофітних проявів ПВІ. Для попередження рецидиву захворювання в даний час застосовують рекомбінантні форми інтерферонів, індуктори ендогенного інтерферону, мазі з противірусними агентами. Проте стійкого клінічного ефекту вдається досягти не у всіх хворих (Радіонов В. Г. та співавт., 2002; Волошина Н. М., 2007).

З метою пригнічення реплікації ВПЛ необхідно застосовувати противірусні препарати, одним з яких є ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв – активний противірусний лікарський засіб з імунотропними властивостями, діюча речовина якого (флавоноїди) інгібує синтез ДНК та РНК вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази та зворотної транскриптази. Препарат сприяє синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує місцеву неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекцій. У клінічних дослідженнях показано, що застосування супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє відновленню захисної функції слизової оболонки піхви і шийки матки (ШМ), завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (секреторний IgA – sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу). Встановлено, що діюча речовина препарату має специфічну противірусну активність та інгібує репродукцію ВПЛ в експериментальних моделях онкогенного ВПЛ *in vitro*. У цитологічних дослідженнях показано пригнічення проліферативної та деструктивної дії ВПЛ на клітини під впливом лікарського засобу.

При генітальному герпесі застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) запобігає виникненню нових елементів висипки, знижує ймовірність дисемінації та вісцеральних ускладнень, що прискорює заживлення пошкоджених ділянок; при вагінозі, вагініті та запальних захворюваннях ШМ – сприяє відновленню місцевого імунітету і більш швидкій та ефективній елімінації збудника. Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин. Препарат є модулятором апоптозу, посилюючи дію апоптозіндукуючих факторів, а саме, активуючи каспазу-9, сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникненню хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

У процесі фази I клінічного вивчення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв співробітниками відділення реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» проведена оцінка ефективності та переносимості препарату у 30 пацієнок із генітальним герпесом у фазу ремісії. На фоні лікування відмічено зниження рівня IgG вірусу, sIgA, підвищення рівнів лізоциму та C₃-комплемента в цервікальному слизі пацієнок, що свідчило про підвищення як загальної, так і (на локальному рівні) імунологічної опірності організму. Відзначено хорошу переносимість препарату, відсутність серйозних побічних ефектів та негативних змін лабораторних показників і даних об'єктивного обстеження.

Мета цього дослідження – порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв [далі – досліджуваний препарат – ДП] і лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у формі крапель [далі – референтний препарат – РП] у пацієнок з дисплазією епітелію ШМ (ДЕШМ), зумовленою ПВІ.

Об'єкт та методи дослідження

У клінічному відкритому контрольованому рандомізованому з паралельними групами дослідженні фази II взяли участь 76 пацієнок віком 18–50 років з ДЕШМ, зумовленою ПВІ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні репродуктивної та ендокринної гінекології Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

Учасницям проведено: клінічне обстеження; загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження матеріалу з цервікального каналу (ЦК), уретри та піхви; виявлення та типування ДНК ВПЛ в мазках-зіскобах із ЦК/ШМ методом полімеразної ланцюгової реакції; цитологічне дослідження мазків із ШМ та ЦК по Папаніколау з визначенням койлоцитозу; оцінка показників місцевого імунітету на закінчення курсу лікування (sIgA, лізоцим, C₃-компонент комплементу); кольпоцервікоскопія з оцінкою наявності кольпоцервікоскопічних ознак ДЕШМ.

Цитологічна картина мазка пацієнток відповідала I-II класу CIN (Cervical intraepithelial neoplasia – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія), або слабо вираженою/помірною ДЕШМ. У всіх учасниць виявлено ДНК онкогенного ВПЛ високого ризику в мазках-зіскобах з епітелію ЦК/ШМ методом полімеразної ланцюгової реакції, наявність койлоцитозу. У жінок репродуктивного віку отримано негативний результат тесту на наявність вагітності. Випробуваням слід уникати статевих контактів у період проведення дослідження. Отримано інформовану письмову згоду кожної пацієнтки на участь у дослідженні.

Учасниць розділили на дві статистичні однорідні групи (n=38 у кожній групі), порівняні за віком, даним гінекологічного анамнезу, цитологічного дослідження мазка ШМ і цервікального мазка, показниками місцевого імунітету та даним кольпоцервікоскопії. Групи були статистично невиразні за результатами вимірювання гемодинамічних показників і температури тіла.

Після нормалізації біотопу піхви (у разі потреби) пацієнтки 1-ї (основної) групи застосовували ДП шляхом введення глибоко у піхву після проведення гігієнічних процедур 2 рази на добу; починати лікування рекомендували відразу після менструації. Учасниці 2-ї (контрольної) групи застосовували РП у формі вагінальних тампонів з розчином препарату (для приготування розчину 3,0 мл (72-75 крапель) препарату розводили 20,0 мл фізіологічного розчину; час експозиції – 30–40 хв 2 рази на добу).

Курс лікування склав 14 днів, період наступного спостереження, протягом якого випробуваням слід було повідомляти про можливі побічні реакції, а також випадках рецидиву захворювання, протягом 8 тижнів.

Як головну зміну оцінки ефективності лікування приймали стан епітелію ШМ та ЦК, за даними цитологічного дослідження до закінчення курсу лікування; другорядних змінних – стан епітелію ШМ і ЦК, за даними цитологічного дослідження до закінчення періоду спостереження, рівень вірусного навантаження ВПЛ до закінчення курсу лікування та періоду спостереження; вираженість кольпоскопічних/кольпоцервікоскопічних ознак ВПЛ до закінчення курсу лікування та періоду спостереження, рівень показників місцевого імунітету до закінчення курсу лікування (sIgA, лізоцим, C₃-компонент комплементу).

Результати та їх обговорення

Усі випробувані пройшли повний курс терапії протягом 14 днів.

Динаміка рівня вірусного навантаження ДНК ВПЛ у групах представлена на рис. 1, показників місцевого імунітету на рис. 2–4. На підставі проведеного аналізу зроблено висновок про значне зниження рівня вірусного навантаження ДНК ВПЛ та суттєвому поліпшенні показників місцевого імунітету в обох групах.

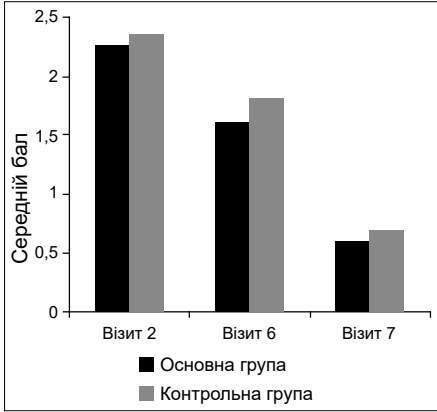


Рис. 1. Динаміка рівня вірусного навантаження ДНК ВІЛ у групах

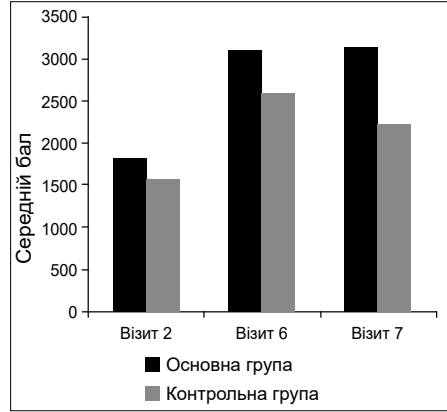


Рис. 2. Динаміка рівня sIgA у групах

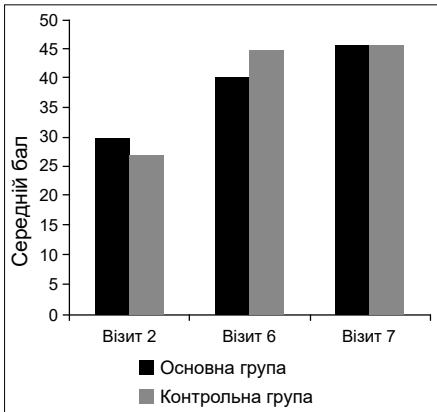


Рис. 3. Динаміка рівня лізоциму у групах

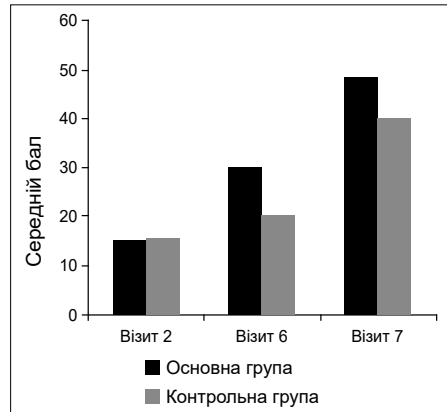


Рис. 4. Динаміка C₃-компонента комплекменту у групах

Як в основній, так і в контрольній групах відзначено значне поліпшення показників кольпоцервікоскопії в більшості випадків. Лікування визнано ефективним у 38 (100,0%) пацієток основної та 35 (92,11%) – контрольної групи. На основі даних табл. 1 зроблено висновок, що групи статистично значимо не відрізнялися за ефективністю лікування.

Висновок про непоступливу ефективність ДП, порівнюючи з РП у аналізованій категорії пацієток, зроблено на підході, заснованому на довірчих інтервалах (ДІ) (табл. 2). У зв'язку з тим, що нижня межа 95% ДІ (-9,18%) більша від нижньої межі зони не поступається ефективності (-20%), зроблено висновок, що ДП не поступається ефективності РП.

Були відсутні значні відмінності у точках оцінки по динаміці рівня вірусного навантаження ДНК ВІЛ та показників місцевого імунітету між групами протягом усього періоду дослідження.

Таблиця 1. Розподіл пацієток за категоріями змінної ефективності

Ефективність препарату	Група			
	Основна (n=38)		Контрольна (n=38)	
	Частота	%	Частота	%
Ефективний	38	100,0	35	92,11
Неефективний	-	-	3	7,89

Таблиця 2. Границі 95% ДІ для різниці часток позитивних результатів

Статистичний показник	Значення
Імовірність помилки першого роду, α	0,025
Процентна точка стандартного нормального розподілу для α	1,96
Зона ефективності, що не поступається, (δ),%	20
Частка позитивних результатів для основної групи, %	100,0
Розмір основної групи	38
Частка позитивних результатів для контрольної групи, %	92,11
Розмір контрольної групи	38
Різниця часток, %	7,89
Нижня границя 95% ДІ	-9,18
Верхня границя 95% ДІ	9,18

Гемодинамічні показники та температура тіла учасниць в обох групах протягом дослідження значимо не змінювалися.

За результатами статистичного аналізу зроблено висновок, що в обох групах у більшості випадків були відсутні статистично значущі відмінності за більшістю аналізованих параметрів загального та біохімічного аналізу крові, а також загального аналізу сечі до та після курсу проведеного лікування.

Серйозних побічних реакцій та випадків дострокового вибування з дослідження через небажані явища не відмічено.

Висновки

1. ДП високоефективний і не поступається за терапевтичною ефективністю РП при застосуванні у пацієток із ДЕШМ, зумовленою ПВІ.

2. На момент закінчення курсу лікування ДП відзначено нормалізацію цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепітеліальної неоплазії від класу CIN-II (ДЕШМ середнього ступеня) до CIN-I (ДЕШМ слабкого ступеня).

3. Після проведеного лікування протягом 8-тижневого періоду спостереження зазначено:

- зменшення виразності ознак ДЕШМ (лейкоплакія, пунктуація, ацето-білий епітелій, мозаїка, атипова зона трансформації);

- покращення показників цитологічної картини (зменшення лейкоцитозу, койлоцитозу, дискератоцитів);

- значне, порівнюючи з вихідним, підвищення рівня показників місцевого імунітету (відсутність значних відмінностей між групами за всіма показниками місцевого імунітету у всіх оцінюваних точках);

• значне, порівнюючи з вихідним, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПЛ, особливо після 8-тижневого періоду спостереження, що свідчить про відстрочений протівірусний ефект препаратів (відсутність значних відмінностей між групами за рівнем вірусного навантаження ДНК ВПЛ у всіх оцінюваних точках).

4. Обидва препарати продемонстрували хорошу переносимість, проте ДП передбачав більш зручний режим дозування, на відміну від РП, застосування якого при тій самій частоті вимагало витрат часу для приготування необхідного розведення та створення тампону.

Таким чином, препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у лікарській формі «супозиторії» може бути рекомендований як ефективний і безпечний протівірусний засіб для лікування гінекологічних захворювань, зумовлених ПВІ.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Волошина Н. М. (2006) Особливості перебігу папіломавірусної інфекції у вагітних (Клінічна лекція). Репродуктивне здоров'я жінки, 3(28): 82–85.
2. Волошина Н. М. (2007) Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (діагностика, лікування, профілактика). Методичні рекомендації. Запоріжжя, 36 с.
3. Волошина Н. М., Петрова О. Ю., Кузнєцова Т. П. та ін. (2007) Моніторинг шийки матки у вагітних. Здоров'я жінки, 2 (30): 63–67.
4. Радіонов В. Г., Шведюк С. В., Семиряд Ю. В. та ін (2002) Застосування Протефлазиду в комплексній терапії папіломавірусної інфекції. Укр. журн. дерматол. венерол. косметол., 4: 86–90.

Посилання: Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й. Порівняльна ефективність і безпека супозиторіїв та крапель ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією // Укр. мед. часопис. – 2015. – №4 (108) – VII/VIII. – С. 57–59.

3.6. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ПРОТЕФЛАЗИД® У ЛІКУВАННІ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ЛЕГКОГО ТА ПОМІРНОГО СТУПЕНІВ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВІРУСАМИ ПАПЛОМИ ЛЮДИНИ

Н. А. Годлевська, А. В. Старовер

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, УКРАЇНА

CLINICAL EFFICACY OF TOPICAL USE OF VAGINAL SUPPOSITORIES PROTEFLAZID® IN THE TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF MILD AND MODERATE DEGREE CAUSED BY THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

N. A. Godlevskaya, A. V. Starover

Vinnitsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsia, UKRAINE

Abstract

The objective: to study the effectiveness of topical vaginal suppositories PROTEFLAZID® in the form of monotherapy for CIN-I-II, caused by the human papilloma virus (HPV).

Patients and methods. The study involved 50 women with cervical pathology caused by various strains of human papillomavirus (HPV). All the women were examined and treated in Vinnitsia city clinical hospital №1. PAP test based on liquid-based cytology, determining proliferation markers HPV genotyping quantitative estimation, determination of the status of the vagina biocenosis bacterioscopy vaginal discharge performed in the laboratory Synevo.

Results. Own clinical experience vaginal suppositories PROTEFLAZID® as monotherapy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia mild to moderate from HPV infection, the complex evaluation of clinical efficacy based on the study of patients complaints, PAP-test based on liquid-based cytology, proliferation markers p16 and Ki-67, viral load, colposcopy and results of histological examination of altered cervical sites showed a positive therapeutic effect with suppositories, which resulted in 96% of women achieved complete regression of disease, and 4% marked shift in the CIN-II CIN-I.

Conclusion. The positive effect of the drug on the state of the vagina PROTEFLAZID® microbiocenosis, good tolerability, ease of use and lack of side effects give reason for its use in the health care system.

Key words: CIN-I-II, papillomavirus infection, suppositories PROTEFLAZID®.

Вступ

Вивчення патології шийки матки, а також можливих наслідків залишається актуальним у сучасній гінекологічній практиці та важливим питанням наукових досліджень, дискусій вчених і практичних лікарів усього світу.

Великою кількістю досліджень доведено, що причиною виникнення патології шийки матки, зокрема і дисплазії шийки матки, а також раку шийки матки є наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Клітини-мішені для ВПЛ – епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок. Віруси можуть діяти продуктивно або трансформативно на епітелій. При продуктивній дії виникають

доброякісні новоутворення – папіломи і кондиломи шкіри та слизових оболонок. Результатом трансформуючої дії є дисплазія епітелію шийки матки – цервікальна інтраспітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої призводить до раку шийки матки [3]. Найчастіше інфікування ВПЛ відбувається у віці 16–25 років, однак майже у 70% випадків інфекція має транзиторий характер. Клінічні прояви ВПЛ частіше спостерігаються у більш зрілому віці внаслідок зниження рівня імунного захисту, що нерідко супроводжується процесами передпухлинної та пухлинної трансформації ураженого епітелію. Характерною особливістю ППВ є здатність спричинювати проліферацію епітелію шкіри та слизових оболонок, зокрема і генітального тракту. Доведено існування більше ніж 130 типів папіломавірусів, які відрізняються за будовою ДНК. У світовому масштабі близько 630 млн людей інфіковані ВПЛ. При цьому найчастіше виявляють п'ять високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (3,2%), ВПЛ-18 (1,4%), ВПЛ-52 (0,9%), ВПЛ-31 (0,8%) та ВПЛ-58 (0,7%) [1].

Але ці цифри відображають лише частоту клінічних проявів ВПЛ, а не справжню кількість інфікованого населення, оскільки не реєструють субклінічні та латентні форми інфекції. Папіломавірусна інфекція може перебігати у кілька етапів:

1) первинне інфікування, коли вірус локалізований на обмеженій анатомічній ділянці;

2) персистенція вірусного генома в епісомальній формі, що супроводжується продукцією вірусних часток під час диференціювання клітин епітелію (на цьому етапі можливе повторне інфікування);

3) онкогенні процеси як наслідок взаємодії вірусних онкогенів з регуляторними білками клітин після інтеграції вірусної ДНК в їхній геном.

Основним шляхом передачі ВПЛ у жінок фертильного віку є статевий. Передача ВПЛ відбувається переважно при статевому акті, зокрема нетрадиційному (гомосексуальному, орогенітальному, аногенітальному), крім цього, передача збудника можлива трансплацентарно та інтранатально, а також контактно-побутовим шляхом через руки та медичний інструментарій. Але найбільш значущими факторами ризику інфікування ВПЛ вважають:

- ранній початок статевого життя;
- наявність багатьох статевих партнерів;
- наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом;
- шкідливі звички;
- соматичні захворювання, які супроводжуються зниженням імунітету;
- жінки, які багато народжують;
- тривале (більше 5 років) використання гормональних контрацептивів;
- гормонозалежні процеси, при яких спостерігається гіперестрогенія; тривале застосування внутрішньоматкових контрацептивів;
- дефіцит вітамінів А, С та бета-каротину у дієті;
- жінки, у партнерів яких визначений рак голівки статевого члена;
- імунодефіцитні стани, включаючи СНІД;
- індивідуальна генетична схильність до гінекологічних злоякісних процесів [2].

У літературі є багато даних про те, що проникнення вірусів папіломи відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). Результатом цього є проліферація клітин, але без продукції вірусних частин, оскільки проліферувальні клітини епітелію не спроможні підтримувати життєвий цикл вірусів. Повна реплікація ВПЛ відбувається лише у високоспеціалізованих клітинах багаточарового плоского епітелію, зокрема і слизової оболонки шийки матки.

Цитологічне дослідження вогнищ, уражених ВПЛ, у низці робіт засвідчило, що у клітинному матеріалі виявляють здебільшого клітини без ядер або ортокератотичні клітини.

У разі ураження епітелію шийки матки вірусом папіломи змінюються клітини багат шарового плоского епітелію, але імунна система не розпізнає ці уражені клітин. Тому відбуваються подальші зміни у клітинній структурі епітелію шийки матки.

Тема залишається актуальною, і відповідно існує велика кількість досліджень і методів лікування патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією. Є значний досвід у лікуванні патології шийки матки з місцевим використанням препаратів, в тому числі й інтерфероновмісних, у формі свічок. Існує багато схем лікування та препаратів, які чинять імунологічну дію. Доведено, що інтерферони (ІФН) є видоспецифічними цитокінами, які являють собою групу біологічно активних білків та глікопротеїдів, які синтезуються клітинами у процесі імунної реакції у відповідь на вплив стимулювальних агентів. Інтерферони – важливі фактори імунітету, перша лінія протизапального захисту [4, 5]. Особливе місце інтерферони посідають тому, що індукція їхнього синтезу, насамперед натуральними кілерами (НК), клітинами моноцитарного ряду, а також дендритними клітинами, попереджає формування специфічних імунних реакцій. Це чітко проявляється при деяких вірусних інфекціях. Подібно до інших цитокінів, специфічні захисні ефекти інтерферонів також реалізуються через каскади проведення сигналів.

На першому етапі інфікування локально (у місцях інфекції) ІФН-альфа та ІФН-гама чинять такі дії:

- внутрішньоклітинну інгібіцію репродукції вірусів;
- елімінацію інфікованого матеріалу за допомогою НК-клітин і цитотоксичних лімфоцитів;
- захист від можливого ураження інших неінфікованих клітин.

Однак наведені ефекти не приводять до припинення інфекційного процесу, і застосування препаратів інтерферону супроводжується не тільки низкою побічних ефектів, але й розвитком толерантності до препаратів. Це призводить до подальшого підвищення їхніх доз, наприклад, внаслідок утворення аутоантитіл проти екзогенного рекомбінантного інтерферону, що особливо виражено у разі тривалого перебігу захворювань, за наявності яких показано багаторазове введення інтерферонів у високих концентраціях. Іншим важливим фактором, який обмежує використання препаратів інтерферону в широкій практиці, їхня висока вартість. На цьому тлі набуває особливої актуальності не стільки проблема наявності чи відсутності на ринку відповідних медикаментозних препаратів, скільки питання розвитку у вірусів резистентності до тих чи інших лікарських засобів. Резистентність набувається лише через мутацію – з виникненням нового генотипу з'являється новий штам вірусу, перед яким імунна система беззахисна.

У цьому контексті цікавим напрямком вирішення проблеми лікування вірусіндукованої патології шийки матки (неоплазії класу CIN-II, CIN-I) стало застосування лікарського засобу вітчизняного виробництва ПРОТЕФЛАЗІД® у формі вагінальних супозиторіїв, який має важливу відмінну особливість від препаратів інтерферонового ряду. Препарат чинить пряму антивірусну дію на РНК та ДНК вірусів, не зумовлює їхні мутації, тож віруси не можуть стати резистентними до його діючої речовини. Діючою речовиною є флавоноїди, які отримані з суміші *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., що робить життєвий цикл цих препаратів необмеженим. Флавоноїди інгібують ДНК-полімеразу і тимідинкіназу (специфічні ферменти вірусів) у клітинах, які інфіковані вірусом.

Пригнічення цих ферментів призводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що робить неможливим розмноження вірусу. Крім того, ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє покращенню неспецифічного імунітету, підвищуючи рівень ендogenous інтерферону і резистентність організму не тільки до вірусів, але й до бактерій. Препарат також має антиоксидантні властивості, попереджуючи накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів. Тому всі ці властивості при місцевому використанні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв мають особливе значення при лікуванні патологічних станів шийки матки на тлі папіломавірусної етіології.

Вірус – живий мікроорганізм, який паразитує у клітинах макроорганізму. І якщо вірус «харчується» тим самим, чим і клітини людини, то сприймає, як і клітина людини, компоненти злаків, що входять до складу рослинного препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, як філогенетично звичні продукти. Злакові – це природні рослинні компоненти, які є фізіологічними для людського організму, ніж хімічні структури. Отже, перша складова загальної проблеми (мутабельність вірусу з набуттям резистентності) вирішена, у даному випадку завдяки наявності рослинного протівірусного препарату, який філогенетично пов'язаний з організмом людини.

Іншим важливим аспектом використання препарату за даної патології є його доступність у мережах вітчизняних аптек та бюджетність, якщо порівнювати з іншими імуномодуючими препаратами. Також велике значення має зручність використання препарату.

Мета дослідження

Вивчення ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у формі монотерапії при CIN-I-II, спричиненої ВПЛ.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 50 жінок з патологією шийки матки, спричиноюю різними штамми ВПЛ. Усі жінки проходили обстеження та лікування у Вінницькому міському клінічному пологовому будинку №1. Комплекс обстеження для відбору пацієнок та оцінювання ефективності лікування включав: вивчення скарг, ПАП-тест на основі рідинної цитології (технологія BD SurePath), визначення маркерів проліферації p16 та Ki-67 за допомогою імуноцитохімічного дослідження, генотипування у кількісному форматі ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-го типів (аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення ВПЛ 1–5x10³ копій/мл), кольпоскопію, гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Дані показники оцінювали до та через 8 тижнів після лікування.

Жінкам також проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень до та після кожного 14-денного курсу лікування (4 рази протягом дослідження), до лікування – оцінювання мікробного складу вагінальних виділень за методикою Флороціноз для виключення безумовно патогенної інфекції (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalis*) та оцінювання біоценозу піхви (бактеріальний вагіноз, міко- та уреаплазменна інфекція, вульвовагінальний кандидоз, аеробний вагініт) з визначенням 17 збудників за методом ПЛР. ПАП-тест на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, генотипування з кількісним оцінюванням ВПЛ, визначення стану біоценозу піхви, бактеріоскопія вагінальних виділень проведені у лабораторії Synevo.

Кольпоскопію проводили за допомогою кольпоскопу Scanner МК-300 (Україна) з використанням судинних тестів. Біопсію проводили під кольпоскопічним контролем з ділянок виражених патологічних змін за допомогою конхотому.

Матеріал для ПАП-тесту, визначення маркерів проліферації та ВПЛ отримували з ендотекстоциту за допомогою комбі-щітки Cervex-Brush Combi. Оцінювання ПАП-тесту проводили за Bethesda system (2014) з кореляцією за системою Папаніколау, CIN та ВООЗ. При цьому оцінювали якість матеріалу, наявність специфічних інфекційних агентів, клітинні процеси, що не пов'язані з неопластичними процесами (метаплазія, атрофія тощо), наявність ендометріюїдних клітин, реактивні зміни (запалення), зміни плоского епітелію: NILM – тип I, цитограма у межах норми, NILM – тип II, запальний тип мазка, ASC-US – атипові клітини плоского епітелію нез'ясованого походження, ASC-H – атипові клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити високий ступінь ураження, LSIL – внутрішньоепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності: тип III, легка дисплазія, CIN-I/ тип III, ознаки ВПЛ-інфекції, койлоцитоз, HSIL – внутрішньоепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності: тип III, помірна дисплазія, CIN-II/ тип III, тяжка дисплазія, CIN III/ тип IV, підозра на рак, рак in situ, CIS – інвазивний плоскоклітинний рак, а також зміни залозистого епітелію: AGC-US – атипові клітини залозистого епітелію нез'ясованого походження, AGS favor neoplastic – атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію, AIS – аденокарцинома in situ, аденокарцинома.

Референтні значення маркерів проліферації – негативна або позитивна реакція, при цьому позитивним результатом вважали лише за виявлення в одній клітині одночасно p16 та Ki-67, що свідчило про наявність злоякісної трансформації в клітинах епітелію шийки матки.

Збір вагінальних виділень для бактеріоскопічного дослідження проводили шпателем з трьох точок – сечівника, заднього склепіння піхви та каналу шийки матки з нанесенням на скельце та наступним забарвленням мазка за Грамом. Під час бактеріоскопії оцінювали кількість лейкоцитів, клітин плоского епітелію, слизу, грампозитивних паличок – лактобацил Додерлайна, інших грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, ступінь чистоти піхви.

Збір матеріалу здійснювали з 10-го до 20-го дня менструального циклу за відсутності кровотечі, не раніше ніж через 24 год після огляду гінеколога, проведення кольпоскопії, статевого акту або застосування різних вагінальних засобів та не раніше ніж через 3 тижні після попередньої цитології.

Критеріями включення були: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) I–II ступенів на тлі ВПЛ різних штамів, бажання та можливість жінки лікуватись.

Критерії виключення: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) – III ступеня, вагінальних інфекцій та будь-яких порушень біоценозу піхви, вік до 23 років (можливість вроджених змін шийки матки), вагітність. Жінкам було проведено місцеве лікування вагінальними супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® у вигляді монотерапії за схемою: 1 супозиторій двічі на добу 14 днів щомісячно протягом 3 місяців поспіль. Супозиторій потрібно було вводити глибоко у піхву. Інші вагінальні процедури та медикаментозне лікування не застосовували. Протягом усього курсу лікування та до проведення контрольного обстеження пацієнтки використовували презерватив як засіб попередження реінфікування.

Після проведеного лікування за наявності часткового регресу проводили кріодеструкцію змінених ділянок шийки матки. Ефективність лікування оцінювали на підставі зміни скарг пацієнток, результатів ПАП-тесту, маркерів проліферації, вірусного навантаження ВПЛ, кольпоскопічної картини та результатів гістологічного дослідження. Також оцінювали вплив препарату на біоценоз піхви, переносимість та наявність побічних дій.

Результати дослідження та їх обговорення

Із 380 жінок, які звернулися до гінеколога з різних причин та яким було проведено скринінгове цитологічне дослідження за методикою Папаніколау, було відібрано 50, які увійшли у групу дослідження згідно з критеріями включення.

В обстеженій групі пацієток у віці 23–30 років було 30 (60,0%) жінок, 30–35 років – 20 (40,0%). Середній вік початку статевого життя становив $16,8 \pm 1,9$ року. Більшість жінок (47–94%) мали 2 та більше статевих партнерів. Жінок, які не народжували, було 26 (52,0%), однак всі мали репродуктивні плани на майбутнє. Усі пацієнтки відмовились від деструктивного лікування патології шийки матки.

Скарги жінок до початку та після лікування представлені у табл. 1.

До початку лікування жінки скаржились переважно на дискомфорт у піхві – 52%, вагінальні виділення – 40%, свербіж та печіння у піхві – 36%, контактні кровотечі – 20%. Однак привертає увагу те, що кожна п'ята жінка (20%) скарж не мала, і тільки під час онкопрофогляду були виявлені зміни у шийці матки.

Таблиця 1. Скарги пацієток до та після лікування, n=50

Скарги	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Дискомфорт у піхві	26	52	2	4
Вагінальні виділення	20	40	2	4
Свербіж та печіння у піхві	18	36		
Контактні кровотечі	10	20		
Відсутність скарг	10	20	46	92

Після проведеного лікування 92% жінок відзначили покращання суб'єктивних відчуттів і скарг не пред'являли; зменшення відчуття дискомфорту зазначили 24 (92%) пацієнтки з 26, а вагінальних виділень – 18 (90%) з 20, тих, які мали такі скарги до лікування.

Видовий склад вірусів папіломи, виявлений під час генотипування штамів у цервікальному зіскрібку, представлений на рис. 1.

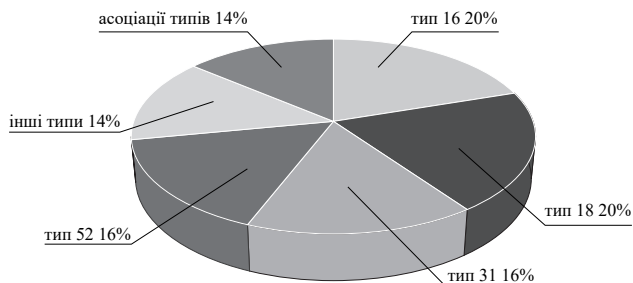


Рис. 1. Генотипи вірусів папіломи людини в обстежених пацієток, n=50

Як видно з рис. 1, переважно у жінок виявлено ВПЛ 16-го та 18-го типів – по 10 (20%), дещо рідше типи 31-й та 52-й – по 8 пацієток (16%), інші типи та асоціації мали по 7 (14%) обстежених. Отже, переважна більшість жінок – 36 (72%) – були інфіковані одним видом вірусу високого канцерогенного ризику.

Результати бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень до та після кожного з 14-денних курсів лікування наведені на рис. 2 і 3.

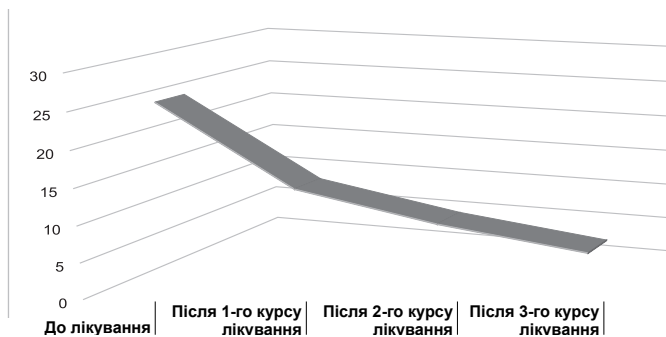


Рис. 2. Кількість лейкоцитів у вагінальних виділеннях до, в динаміці та після лікування

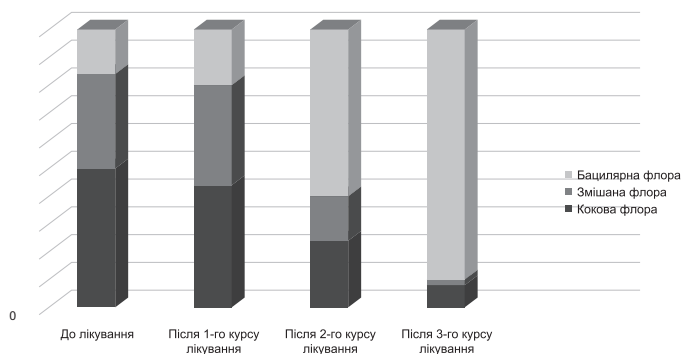


Рис. 3. Склад вагінальної мікрофлори до, в динаміці та після лікування

Як видно з рис. 2, кількість лейкоцитів у полі зору вагінальних виділень мала тенденцію до зниження від $26 \pm 2,3$ на початку лікування до $12 \pm 1,8$ після третього 14-денного курсу застосування лікарського засобу супозиторії ПРОТЕФЛАЗІД®, що свідчить про зменшення ознак запалення слизової оболонки піхви на тлі застосування препарату.

Результати дослідження свідчать, що до лікування у вагінальних виділеннях жінок переважала кокова флора – у 25 (50%), бацилярна флора (палички Додерлайна) відзначена лише у 8 пацієнток (16%). У динаміці лікування кількість жінок, у яких виявляли лактобацили, прогресивно зростала, і після третього курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® кількість таких пацієнток становила 45 (90%), що свідчить про позитивний вплив препарату на стан мікрофлори піхви та його нормалізацію.

ПАП-тест на основі рідинної цитології виконували до та через 8 тиж після останнього курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії). При цьому були отримані такі результати – табл. 2.

Таблиця 2. Результати ПАП-тесту на основі рідинної цитології до та після лікування, n=50

Оцінка	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM, тип I			10	20
NILM, тип II			31	62
ASC US	10	20	5	10
LSIL	40	80	4	8

Як видно з представлених результатів, переважна більшість жінок – 40 (80%) – до лікування мали ознаки цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня, а у 10 (20%) відзначено наявність клітин з атипією нез'ясованого походження, що вимагало уточнення діагнозу. Через 8 тижнів після проведеного 3-циклового курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® у 10 (20%) пацієнток фіксували повну нормалізацію цитологічної картини, у 36 (72%) – зникнення ознак інтраепітеліальної неоплазії шийки матки. Отже, у 92% випадків спостерігався позитивний цитологічний ефект після застосування препарату.

Під час дослідження на наявність у цервікальному матеріалі маркерів проліферації p16 та Ki-67 виявлено, що до лікування лише p16 був зафіксований у 5 (10%) пацієнток, а лише Ki-67 – у 4 (8%). Жінки з наявністю позитивних маркерів p16 та Ki-67 одночасно у дослідження включені не були у зв'язку з високою вірогідністю малігнізації. Через 8 тижнів після проведеного лікування дані маркери не виявляли в жодній жінки.

Нами також було оцінено вірусне навантаження до та через 8 тижнів після 3-го курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД®. Отримані результати наведені у табл. 3.

Таблиця 3. Вірусне навантаження ВПЛ до та після лікування

Показник	Вірусне навантаження (Lg ПВЛ/10 ⁵ клітин)
До лікування	5,1±0,35
Через 8 тижнів після лікування	2,8±0,36
Ефект лікування	2,3*±0,43

Примітка. * – p<0,05

Як видно з представлених даних, до лікування у жінок відзначено клінічно значуще навантаження ВПЛ (більше 5 Lg ВПЛ/10⁵ клітин), а після лікування у 40 (80%) обстежених навантаження достовірно (p<0,05) зменшилось практично вдвічі та стало клінічно незначущим (менше 3 Lg ВПЛ/10⁵ клітин). У 10 пацієнток (20%) після лікування вірус взагалі не був виділений, що свідчить про його елімінацію на тлі лікування та про пряму антивірусну дію супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД®.

Динаміка кольпоскопічної картини до та після лікування представлена у табл. 4.

Таблиця 4. Кольпоскопічні ознаки у жінок до та через 8 тиж після лікування, n=50

Кольпоскопічна ознака	До лікування		Через 8 тижнів після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лейкоплакія або кератоз	10	20	2	4
Йод негативна зона	12	24	2	4
Ацето-білий епітелій	15	30	4	8
Мозаїка	10	20		
Пунктація	8	16		
Ектопія циліндричного епітелію	10	20	17	34
Нормальна картина			25	50

Примітка. Сума перевищує 100%, оскільки спостерігалось поєднання ознак

Аналіз отриманих даних свідчить, що через 8 тижнів після 3-го курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® у 25 (50%) жінок відзначено нормалізацію кольпоскопічної картини, у 17 (34%) – значне покращання та лише у 8 (16%) пацієнток кольпоскопічна картина залишилась аномальною. При цьому частота виявлення лейкоплакії та кератозу зменшилась з 20% до 4%, йод-негативних ділянок – з 24% до 4%, ацето-білого епітелію – з 30% до 8%, мозаїка та пунктація становили 20% та 16% відповідно до лікування, а після лікування не виявлені у жодної жінки. Отже, сумарно у 42 (84%) жінок з групи дослідження відзначено позитивний вплив препарату на стан шийки матки за результатами кольпоскопії.

Для прикінцевого встановлення діагнозу та оцінювання ефективності лікування жінкам до та через 8 тижнів після останнього курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® було проведено гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Результати представлені на рис. 4 і у табл. 5.

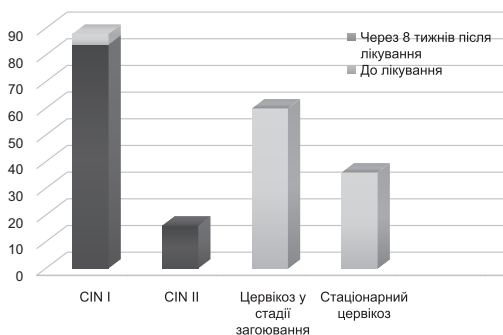


Рис. 4. Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50

Таблиця 5. Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50

Показник	До лікування		Через 8 тижнів після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
CIN I	42	84	2	4
CIN II	8	16	0	0
Цервікоз у стадії загоювання			30	60
Стационарний цервікоз			18	36

Згідно з результатами до лікування гістологічна картина у 42 жінок (84%) була представлена цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня (CIN-I), у 8 (16%) – помірного ступеня (CIN-II). Після останнього курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® сумарно у 48 (96%) пацієнток відзначено повний регрес CIN (морфологічно визначали цервікоз у стадії загоювання – у 30 (60%) або стационарний цервікоз – у 18 (36%), а у 2 (4%) – перехід CIN-II у CIN-I, тобто покращання гістологічної картини.

Отже, комплексна оцінка ефективності 3-циклового курсу лікування супозиторіями ПРОТЕФЛАЗІД® (по 14 діб кожний) цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВЛ на підставі клініки, результатів ПАП-тесту на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, вірусного навантаження, кольпоскопічного

та гістологічного досліджень, що дозволяє підвищити точність отриманих даних, засвідчила 100% позитивний результат дії лікарського засобу, при цьому повний регрес патології спостерігався у 96% випадків, а у 4% відзначено покращання стану шийки матки.

Під час оцінювання переносимості та побічної дії супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® було відзначено, що препарат добре переносився всіма жінками, вводився безболісно, тільки 5 (10,0%) з них були стурбовані тим, що супозиторії погано розсмоктувалися у піхві, але це не потребувало додаткових втручань. Усі жінки відзначили зручність використання лікарського засобу у формі супозиторіїв.

Висновки

Клінічне оцінювання ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у вигляді 3 циклів монотерапії (по 14 діб протягом 3 місяців) засвідчило позитивний вплив на стан шийки матки за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології – зменшення виявлення LSIS з 80% до 8%, нормалізація у 82% випадків; стан колькоскопічної картини – нормальна картина після лікування спостерігалась у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх випадках; достовірне зменшення вірусного навантаження у 1,8 раза; морфологічно підтверджений регрес цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у 96% та перехід CIN-II у CIN-I у 4% випадків. Також відзначено позитивний вплив супозиторіїв на мікробіоценоз піхви, що проявлялось зниженням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 раза, збільшенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 раза. Крім того, даний спосіб лікування добре переносився пацієнтками, зручний, проводився амбулаторно, безболісний та практично не мав побічних ефектів.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й. ПРОТЕФЛАЗІД®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд) // *Здоров'я жінки*. – 2015. – №3 (99). – С. 122–132.
2. Годлевська Н. А., Старовер А. В. Досвід використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в лікуванні патології шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. – 2012. Т. 16, №1. – С. 91–96.
3. Воробйова Л. І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // *Здоров'я жінки*. – 2015. – №3 (99). – С. 21–24.
4. Суслікова Л. В., Борис О. М., Суменко В. В., Камінський А. В., Сербенюк А. В. Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєднаною з передпухлинними процесами шийки матки та урогенітальною мікстінфекцією // *Здоров'я жінки*. – 2009. – №4 (40). – С. 140–146.
5. Карташов С. М., Білодід О. О. Аналіз ефективності дії імуномодуляторів, що використовуються при лікуванні папіломавірусної інфекції // *Здоров'я жінки*. – 2009. – №4 (40). – С. 40–41

Посилання: Годлевська Н. А., Старовер А. В. *Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступеня, зумовленої вірусом папіломи людини* // *Здоров'я жінки*. – 2017. – №2 (118). – С. 55–60.

3.7. ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ АГРЕСІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ВПЛ-ІНФЕКЦІЄЮ У РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ

Н. М. Волошина¹, Е. Д. Званцева²

¹Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, УКРАЇНА

²Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Запоріжжя, УКРАЇНА

THE WAYS OF REDUCING DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC AGGRESSION OF THE PATIENTS WITH HPV-INFECTION IN REPRODUCTIVE AGE

N. M. Voloshyna¹, E. D. Zvantseva²

¹Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, UKRAINE

²Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary, Zaporizhzhia, UKRAINE

Abstract

The problem of early diagnostics and prevention of cervical cancer is actual in Ukraine. The leading etiologic factor in the genesis of cervical neoplasia and a number of other organs is Human papillomavirus (HPV). The human papillomavirus is sexually transmitted and has high contagiousity. Cancer prevention consists in effective screening, early detection and treatment of pathological changes in the cervix. The aggressive treatment of diseases caused by (HPV) has been replaced by a tactic of a differentiated approach, taking into account to the age of the woman and her reproductive plans.

The objective: was to study the efficacy and tolerability of the combined use of PROTEFLAZID® systemically in drops form and locally in the form of suppositories for 3 months in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of lung and moderate severity (CIN 1 and CIN 2) associated with the human papillomavirus (HPV); determination on the basis of the results of the need for further destructive treatment.

Materials and methods. For the period from July 2016 to September 2017, we examined and treated 86 women with morphologically confirmed intraepithelial neoplasia of the cervix associated with HPV infection.

Results. Based on the performed studies, it was found that 6 months after treatment with PROTEFLAZID® systemically and locally for 3 months, regression of CIN was noted in 93% of patients. In all cases, a reduction in viral load of more than 2 Lg of HPV/10⁵, which is a marker of the effectiveness of antiviral therapy, has been recorded. Six months after treatment in 84% of patients and 9 months in 88%, there was complete elimination of HPV or reduced viral load to clinically insignificant values – less than 3 Lg.

Conclusion. The drug PROTEFLAZID® suppositories and drops contributes to the elimination of human papillomavirus (HPV) and other viral-bacterial infections and reduces the risk of cervical neoplasia.

Key words: cervical cancer, screening, cervical neoplasia, Human papillomavirus, viral-bacterial infections, PROTEFLAZID®.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) є однією з важливих проблем сучасної онкогінекології. Щорічно в нашій країні реєструють близько 5 тис. первинних хворих на РШМ. З 1990 р. визначається тенденція до зростання захворюваності та смертності від РШМ. З 1997 по 2015 р., за даними канцерреєстру України, відмічено збільшення захворюваності РШМ у молодому віці: 21–25 років – з 1,7 до 2,9 випадку на 100 тис. жіночого населення, 30–34 роки – з 14,6 до 18,5 випадку на 100 тис.

жіночого населення. Медіана віку хворих на РШМ *in situ* знизилася з 40 до 30 років, вона на 10–15 років нижча за аналогічний показник у хворих з інвазивним РШМ [21, 30].

Проблема ранньої діагностики та лікування РШМ залишається актуальною в Україні, оскільки майже у 25% хворих РШМ діагностують у занедбаних стадіях. Стабільно високим залишається показник летальності до явного раку, що є інтегрованим показником якості діагностики та лікування РШМ і становить до 20%. Доведено, що основним етіологічним фактором у генезі неоплазій шийки матки та деяких інших органів є вірус папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ передається статевим шляхом і має високу контагіозність [5, 30, 33].

За останні десятиліття сталися значні зміни у питаннях діагностики, лікування та профілактики захворювань, що зумовлені вірусами папіломи, зокрема РШМ [3, 17, 26, 33].

На основі накопиченого досвіду агресивне лікування захворювань, викликаних ВПЛ, змінилося тактикою диференційованого підходу з урахуванням віку жінки, її репродуктивних планів, а також можливостей клініки вести адекватне обстеження та динамічне спостереження за пацієнткою.

Віруси папіломи мають тропність до клітин епітелію шкіри та слизових оболонок. На основі визначення нуклеотидної послідовності геному L1, який кодує основний капсидний білок, було виявлено та описано понад 150 типів ВПЛ. Ці типи вірусів класифікуються на групи високого і низького ризику відповідно до їх потенціалу індукувати рак [2, 5, 21, 33]. Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC) в даний час визначає дванадцять типів ВПЛ високого ризику, які асоціюють із злоякісними пухлинами людини (типи 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), та додаткові типи, щодо яких дані про їх канцерогенність обмежені (типи 68 і 73) [4, 17, 33]. Хоча зараження високоонкогенним типом ВПЛ високого ризику є причиною практично всіх випадків РШМ, ці інфекції не завжди викликають рак. Більшість жінок, інфікованих ВПЛ високого ризику, не хворіють на рак, тому що папіломавірусна інфекція (ПВІ) короткочасна. У середньому проміжок часу між інфікуванням ВПЛ та появою сероконверсії становить приблизно 8–12 міс. Більшість ВПЛ-інфекцій (70–90%) безсимптомні й проходять спонтанно протягом 1–2 років. В деяких випадках стійка або рецидивна ПВІ, зумовлена типами високого онкогенного ризику, що може прогресувати: розвиваються передпухлинні зміни, аж до інвазивної карциноми у місці ураження. Хронічна ВПЛ-інфекція розвивається у 5–10% інфікованих жінок та визначається наявністю типоспецифічної ДНК ВПЛ при дослідженні повторних клінічних біологічних проб протягом 6–18 міс. Тривалий перебіг ПВІ при ураженні плоского епітелію шийки матки класифікується гістопатологічно як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія – ЦІН (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN).

Перебіг ПВІ багато в чому залежить від стану імунітету. Враховуючи епітеліотропність ВПЛ, особливе значення мають фактори місцевого імунітету. Місцевий імунітет забезпечує захист слизових оболонок та шкіри організму людини від шкідливої дії вірусів, бактерій, токсинів, алергенів, паразитів, простіших та інших шкідливих факторів. Слизові оболонки відрізняються насиченою лімфоїдною тканиною та високою насиченістю їх імунокомпетентними клітинами. Епітеліальні клітини слизових оболонок є не тільки фізичним бар'єром проти патогенів та збудників інфекцій, а й секретують широкий спектр захисних факторів, наприклад, лізоцим, лактоферин, пероксидазу, компоненти комплексу, а також цитокіни та хемокіни, які залучають і активують імунні клітини [6, 8, 11, 15, 16].

Основним видом імуноглобулінів (Ig), що беруть участь у місцевому імунітеті, особливо у підтримці нормальної мікрофлори, є секреторний IgA (sIgA). Зв'язуючись з

мікроорганізмами, він затримує їх приєднання до поверхні клітин та разом із неспецифічними факторами імунітету забезпечує захист слизових оболонок від мікроорганізмів та вірусів [13, 16, 24]. Лізоцим синтезується нейтрофільними гранулоцитами, визначається у вагінальній рідині та, у більш високій концентрації, у слизовому корку шийки матки. Крім антибактеріального ефекту, відзначено здатність лізоциму блокувати проникнення вірусів у клітину та їх подальшу реплікацію [1, 6, 8, 15]. Зниження рівня факторів місцевого захисту – важливий елемент патогенезу ВПЛ-інфекції, що сприяє прогресуванню захворювання.

В даний час виділено фактори ризику більш агресивного перебігу ПВІ. Вони включають:

- тип ВПЛ та ступінь його онкогенності;
- імунний статус пацієнтки;
- супутні інші інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), такі, як вірус простого герпесу (ВПГ), хламідіоз, трихомоніаз та гонорея.

До групи ризику стосовно РШМ потрапляють жінки, які мають багато статевих партнерів, ранні пологи (до 18 років), велику кількість пологів та абортів, а також ті, що палять і зловживають алкоголем [21, 29, 33].

Тривалість перебігу ВПЛ-інфекції з прогресуванням до інвазивного раку здебільшого становить до 10 років і більше. Отже, пацієнт та лікар мають достатньо часу для діагностики, лікування та попередження прогресування процесу неоплазії [1, 2, 5, 21, 32].

Наявність ПВІ та ЦІН можуть діагностувати з використанням декількох тестів – ПАП-тесту (цитологічне дослідження), ВПЛ-тестування (виявлення ДНК ВПЛ); кольпоскопії; біопсії з наступним гістологічним дослідженням; імуногістохімічного дослідження; визначення біомаркерів.

Інформативність кожного з цих методів залежить від низки суб'єктивних чинників. На жаль, жоден із методів не може гарантувати 100% виявлення захворювання.

Інформативність ПАП-тесту багато в чому залежить від підготовки пацієнтки до дослідження, якості забору цитологічного матеріалу гінекологом або підготовленою медичною сестрою, правильної фіксації, методу забарвлення, а також грамотної інтерпретації цитологічних змін. В даний час цитологічне дослідження в більшості країн світу залишається основним методом скринінгу РШМ [3, 9, 21, 35].

Використання сучасної термінологічної класифікації Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988, США), яка змінювалася та доповнювалася у 2001, 2006, 2014 роках, дозволяє характеризувати цитологічні зміни, пов'язані з ПВІ [9, 35].

У TBS представлена дворівнева система оцінки плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень низького та високого ступеня (LSIL та HSIL), які відображають біологію змін, що відбуваються при інфікуванні ВПЛ. Продуктивна (епісомальна) стадія ПВІ відповідає LSIL, а інтегрована – HSIL [21, 35].

У сучасних умовах у більшості країн, які використовують цитологічний скринінг, рекомендують давати цитологічні висновки за системою Бетесда (2014), в якій для оцінки плоского епітелію шийки матки виділяють такі категорії змін:

- NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативні щодо інтраепітеліальних уражень та злоякісності;
- LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності;
- HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності;

- ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) – атипів клітини плоского епітелію невизначеного значення;
- ASC-H (Atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипів клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL;
- CIS (Carcinoma in situ) – цервікальна карцинома in situ;
- SCC (Squamous cell carcinoma) – інвазивна плоскоклітинна карцинома.

Видача висновку цитологічного дослідження в системі TBS стандартизує формат цитологічних заключень у всьому світі, дає можливість для обміну досвідом щодо тактики ведення різних типів патології. Виділення категорій ASC-US/ASC-H для плоского епітелію підвищує діагностичну чутливість цитологічного скринінгу [21, 27, 35].

Для гістологічного дослідження використовують класифікацію BOO3 та CIN-system (1997 р.). Інформативність біопсії залежить від якості та розміру зразка, а також від кількості взятих на дослідження фрагментів. При неправильному заборі матеріалу для дослідження (на глибині менше 6 мм або з ділянок з ураженням нижчого ступеня важкості) важкі ураження можуть бути не верифіковані. У таких випадках пацієнтка наражається на ризик деструктивного впливу без подальшого гістологічного контролю. Це може призвести до прогресування злоякісного процесу. Важливим моментом є використання прицільної (під контролем кольпоскопу) множинної біопсії або проведення петльової ексцизії. Тоді з більшою ймовірністю для дослідження потрапляють ділянки найбільш зміненого епітелію. За результатами гістологічного висновку встановлюють діагноз і визначають тактику ведення [21, 28, 32].

ВПЛ-тест має високу чутливість, але меншу специфічність. Відповідно до міжнародних рекомендацій (2013, 2014), даний метод рекомендується для програм скринінгу РШМ у жінок старше 30 років разом з ПАП-тестом, а також для динамічного спостереження за пацієнтками з ЦІН, які пройшли той чи інший вид лікування. У цих випадках важливо провести не тільки ВПЛ-тестування, а й визначити тип вірусу, можливість його персистенції та вірусне навантаження.

ЦІН, що є попередниками РШМ, виникають переважно у молодих жінок репродуктивного віку. Як констатує більшість дослідників, а також аналізуючи власні спостереження, у молодих жінок частіше виявляють ураження низького ступеня тяжкості (LSIL), які спонтанно регресують після елімінації вірусу папіломи [21, 32]. Частота цитологічних та кольпоскопічних змін, спричинених транзитною ПВІ, досить висока. А питома вага розвитку РШМ до віку 21 рік мінімальна і становить 0,01% від усіх випадків РШМ.

Досить часто, враховуючи лише кольпоскопічно виявлені зміни на шийці матки, юним пацієнткам проводять необрунтовані інвазивні втручання та призначають деструктивне лікування. За наявності персистуючої інфекції на тлі незрілого епітелію у більшості пацієнток виникають рецидиви захворювання, які не піддаються повноцінному лікуванню, а можливість проведення повторних хірургічних маніпуляцій обмежена. Тому дуже важливо правильно інтерпретувати кольпоскопічні картини [21, 28, 29, 33].

Кольпоскопічна класифікація, схвалена XIV Всесвітнім конгресом з кольпоскопії та цервікальної патології (IFCPC) у 2011 р. у Ріо-де-Жанейро, узагальнює нові знання з розвитку ЦІН та зручна для практичного застосування. Одним з найважливіших критеріїв оцінки кольпоскопічних картин є візуалізація зони трансформації (ЗТ) та оцінка адекватності кольпоскопічного дослідження [28, 33].

За співвідношенням екто- та ендocerвікальних компонентів виділяють три типи ЗТ:

- ЗТ 1-го типу – повністю візуалізується. Розташовується на екзоцервіксі і може бути будь-яких розмірів.
- ЗТ 2-го типу – розташовується не повністю на екзоцервіксі. Має ендocerвікальний компонент. Візуалізується майже повністю, може бути будь-яких розмірів.
- ЗТ 3-го типу – повністю не візуалізується. Має великий ендocerвікальний компонент. КС незадовільна, стику в ендocerвіксі не видно.

Однією з важливих проблем є формування ЗТ 3-го типу у молодих пацієнток після проведення деструктивного лікування на екзоцервіксі. Патологічні процеси, які розвиваються за наявності персистуючої ПВІ в каналі шийки матки, можуть бути не доступні огляду, своєчасно не діагностуються і надалі можуть призвести до розвитку ендocerвікальної форми РШМ.

Кольпоскопічна картина зони трансформації залежить від ступеню заміщення циліндричного епітелію плоским і від характеру метаплазії. Метаплазований епітелій ЗТ тривалий час залишається тонким і не насиченим глікогеном. Тому під час огляду та простої кольпоскопії він виглядає червоним. Після обробки розчином оцту метаплазований епітелій біліє, з'являється картина ацето-білого епітелію (АБЕ). Чим нижчий ступінь зрілості епітелію, тим більше несприятливо він виглядає при кольпоскопії. АБЕ є найважливішим кольпоскопічним визнанням патологічних змін на шийці матки, зокрема і маркером наявності папіломавірусної інфекції. Ця ознака патономонічна для всіх ступенів ЦІН і дозволяє запідозрити процес на ранніх етапах розвитку. Інтенсивність побіління прямо корелює зі ступенем тяжкості патологічного процесу. Важливою кольпоскопічною ознакою є наявність зони з грубшими змінами всередині патологічно зміненої ділянки (наявність внутрішнього краю) [21, 28, 33].

Термін «йоднегативні зони» (ЙНЗ), на відміну від термінів «лейкоплакія», «кератоз», характеризує зміни багатошарового плоского епітелію (БШПЕ), які можна виявити лише після обробки розчином Люголя. ЙНЗ частіше становлять різний ступінь кератинізації БШПЕ (часто після інтенсивних коагуляцій). Але передбачити стан тканин під ороговілим шаром БШПЕ кольпоскопічно неможливо. Багато авторів вважають необхідним проводити біопсію з ділянок ЙНЗ [27, 33].

Терміни «пунктація» чи «точковість» відповідають старим термінам «основа» або «папілярна зона». Пунктація є проявом атипічної васкуляризації епітелію. При гістологічному дослідженні ділянок пунктації виявляють епітелій з подовженими стромальними папілами, у яких є судинні петлі, пенетруючі епітелій.

Термін «мозаїка» відповідає старому терміну «поле». Гістологічно виявляють стромальні розгалужені вирости з судинами усередині. Мозаїка представляє острівці метаплазованого або атипового епітелію, оточені судинними лініями. Неозброєним оком пунктуцію та мозаїку зазвичай не видно. При розширеній кольпоскопії вони чітко контурують на шийці матки [21, 28, 29].

Нормальні судини при пробі з оцтовою кислотою зазвичай короткочасно зникають. Атипій судин виявляється у вигляді хаотично розташованих судин неправильної форми, які не реагують на розчин оцту.

Різноманітність патологічних кольпоскопічних картин, спричинених наявністю незрілого чи метаплазованого епітелію на тлі ПВІ, викликає у лікаря онкофобію, що призводить до призначення різних івазивних втручань. Порушення цілісності шийки матки та каналу

шийки матки негативно позначаються на наступній вагітності та пологах. Ці дані необхідно враховувати, плануючи лікування патологічних процесів на шийці матки, особливо у жінок, які мають репродуктивні плани [21, 27, 33].

У світовій практиці розроблені різні методики лікування хворих з ЦПН. Більшість сучасних режимів лікування базуються на руйнуванні ураженої тканини при допомозі електрохірургічного висічення, лазеро- або кріодеструкції. В останні роки впроваджено різноманітні варіанти радіохвильового лікування, аргоноплазмова коагуляція та фотодинамічна терапія.

Необґрунтоване агресивне лікування шийки матки у молодих пацієнток часто призводить до розвитку ятрогенної патології і надалі до труднощів у здійсненні репродуктивних планів. Аналіз результатів гістологічного дослідження фрагментів шийки матки, отриманих після ексцизій, показав необґрунтованість даної тактики майже в 90% випадків. До проведення інвазивних діагностичних та лікувальних процедур слід виявити та усунути супутні обтяжливі фактори і застосувати максимально щадні методи у пацієнток раннього репродуктивного віку.

Сучасна тактика ведення пацієнток із патологією шийки матки повинна базуватися на даних доказової медицини та бути обґрунтованою. Тактика ведення пацієнток з ЦПН має враховувати низку факторів: вік пацієнтки, ступінь тяжкості ЦПН, репродуктивні плани, соматичний стан, можливості клініки.

При ЦПН 1 бажано встановити за пацієнткою динамічне спостереження з цитологічним та кольпоскопічним контролем. Активне ведення при ЦПН 1 рекомендується при:

- незадовільній кольпоскопії;
- великих ураженнях шийки матки;
- тривалості перебігу ЦПН 1 більше 18 міс.;
- віці жінки старше 35 років;
- неможливості подальшого спостереження.

При ЦПН 2 необхідно проводити ексцизійну терапію з обов'язковим ППТ та описом країв посіченої зони.

При ЦПН 3 пацієнтку слід направити на консультацію до онкогінеколога.

Відсутність єдиного підходу до діагностики та лікування ПВІ та асоційованих з нею захворювань дозволяє практикуючим лікарям визначати тактику ведення таких пацієнтів, ґрунтуючись на особистих уподобаннях. Це дає високий відсоток помилок у виборі стратегії та тактики лікування і, як наслідок, велику частоту рецидивів захворювань та призводить до проблем із реалізацією репродуктивної функції.

У цьому випадку особливу актуальність набуває пошук нових та вдосконалення наявних методів ефективної консервативної щадної терапії в лікуванні захворювань, асоційованих із ВПЛ [13, 19, 20].

Враховуючи етіологію виникнення ЦПН для лікування даної патології важливе значення має терапія, спрямована на ліквідацію етіологічних агентів (ВПЛ). Елімінація ВПЛ дозволяє застосовувати щадні методи лікування. Особливо це важливо для пацієнток репродуктивного віку, які планують вагітність [18].

Одним із перспективних напрямів у лікуванні та вторинної профілактики ПВІ є використання природних флавоноїдів, які мають пряму противірусну дію; системну та місцеву імунотропну дію; активізують апоптоз і впливають антипроліферативно на інфіковану вірусом клітину [13, 19, 20].

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® містить флавоноїди, одержані з суміші (1:1) трав *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., випускається у рідкій

лікарській формі (екстракт у вигляді крапель) та у формі супозиторіїв. ПРОТЕФЛАЗІД® належить до групи лікарських засобів прямої противірусної дії – інгібує синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах, завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази. Противірусна дія лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® посилюється його імунотропними властивостями. Препарат стимулює синтез α - та γ -інтерферонів без розвитку рефрактерності, що дозволяє його застосовувати тривало. ПРОТЕФЛАЗІД® достовірно та стійко підвищує вміст і покращує співвідношення основних факторів локального імунітету – sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу, який посилює протинфекційний захист цервікального слизу та слизових оболонок статевих органів загалом при лікуванні захворювань, зумовлених ПВІ, вірусами герпесу та змішаної урогенітальної інфекції [9, 13, 17, 19, 23, 38]. У клінічних дослідженнях показано, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки, завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим та C_3 -компонент комплементу) [13, 23, 26]. При вагінозах, вагінітах та запальних захворюваннях шийки матки сприяє відновленню місцевого імунітету та більш швидкій і ефективній елімінації збудника [17, 20, 22]. Препарат є модулятором апоптозу, посилюючи дію апоптозіндукуючих факторів, сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій [14, 23, 26].

У нашій клініці понад 10 років широко використовується лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у формі крапель для лікування герпетичної, папіломавірусної та змішаних інфекцій у пацієнок різного віку, у їхніх партнерів та у вагітних жінок.

З липня 2016 р., після виходу нової лікарської форми ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), ми активно використовуємо схему одночасного прийому ПРОТЕФЛАЗІД® у краплях перорально та ПРОТЕФЛАЗІД® в супозиторіях інтравагінально.

Мета дослідження

Вивчення ефективності та переносимості поєданого застосування ПРОТЕФЛАЗІД® системно у формі крапель і місцево у формі супозиторіїв протягом 3 міс. у пацієнок з ЦІН легкого та середнього ступеня тяжкості (ЦІН 1 та ЦІН 2), асоційованими з ВПЛ; визначення на основі одержаних результатів необхідності проведення подальшого деструктивного лікування.

Матеріали та методи

За період з липня 2016 р. по вересень 2017 р. нами було обстежено та проліковано 86 жінок з морфологічно підтвердженою інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, асоційованою з ВПЛ-інфекцією. Здебільшого це були пацієнтки, які пройшли обстеження за місцем проживання у жіночих консультаціях чи приватних медичних центрах. До нас вони були спрямовані на вирішення питання про необхідність проведення деструктивного або консервативного лікування. При цитологічному та гістологічному обстеженні у всіх пацієнок були виявлені ЦІН 1 або ЦІН 2. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у всіх учасниць дослідження виявлено наявність ДНК ВПЛ високого онкоризику. Обов'язковою умовою була готовність пацієнок дотримуватись режиму та тривалості прийому ПРОТЕФЛАЗІД®, а також проходити планові огляди та дослідження протягом 6 місяців після закінчення лікування. Для цього перед початком лікування з кожною пацієнткою проводили індивідуальну розмову, пояснювали мету та методику лікування. Всім пацієнткам рекомендовано припинити нікотинукуріння та використовувати бар'єрні методи контрацепції. Зазвичай після такої бесіди пацієнтки дотримуються рекомендацій лікаря.

ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) пацієнтки приймали перорально по 15 крапель 2 рази на добу до їди протягом трьох місяців безперервно. Одночасно з цим вводили ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) глибоко у піхву по 1 свічці 2 рази на день протягом 15 днів після менструації протягом трьох менструальних циклів. Пацієнток із порушеннями біоценозу піхви та наявністю бактеріальної, грибової, протозойної інфекцій включали в дослідження після підготовки та проходження стандартного курсу лікування. Після закінчення зазначеного курсу лікування всім пацієнткам через 3 та 6 місяців проводили контрольне кольпоскопічне, цитологічне та ПЛР-обстеження. Лікування вважали ефективним, якщо через 6 місяців після його закінчення вірусне навантаження знижувалася до рівня клінічно незначущого або вірус не виявляли, спостерігалася поліпшення кольпоскопічної картини, а також відмічали регрес ЦІН, який підтверджувався цитологічним та морфологічним дослідженням.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік обстежуваних – 18–30 років. Середній вік – $25 \pm 3,2$ року. При вивченні репродуктивного анамнезу у 18 (21%) жінок було відзначено пологи, у 12 (14%) – пологи та аборти, у 28 (33%) – лише аборти. Усі пацієнтки мали репродуктивні плани, тому деструктивні методи лікування для них були особливо небажані. При опитуванні з'ясовано, що 58 (67%) пацієнток курили (від 2 до 20 сигарок на день). Бар'єрні методи контрацепції використовували (нерегулярно) лише 20% обстежених жінок. В анамнезі серед гінекологічних захворювань на першому місці за частотою зустрічальності були хронічні запальні захворювання органів малого тазу – у 48 (56%); різні вагініти – у 45 (52%); бактеріальний вагіноз – у 22 (26%) пацієнток; порушення менструального циклу відзначали у 38 (17%) жінок; міома матки виявлена у 7 (8%) жінок.

До початку лікування при кольпоскопічному дослідженні найбільш частими змінами були: наявність участків АБЕ різного ступеня щільності – у 72 (64%) пацієнток, йоднегативних ділянок – у 24 (28%), мозаїки та пунктації – у 30 (35%), тонкої лейкоплакії – у 12 (14%) жінок.

При контрольному кольпоскопічному дослідженні у всіх пацієнток відзначено позитивну динаміку у формі зменшення або зникнення вогнищ лейкоплакії, АБЕ, мозаїки та пунктації. У 57 (67%) спостерігалася нормалізація кольпоскопічної картини.

Через 3 місяці після закінчення лікування у більшості пацієнток при кольпоскопічному обстеженні визначали зону трансформації I або II типу з ділянками ектопії циліндричного епітелію, судинної мережею правильної будови, що добре реагує на пробу з оцтовою кислотою.

Динаміка результатів ПАП-тесту представлена в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка результатів ПАП-тесту за класифікацією Бетесда (2014)

Показник	До лікування		Через 3 місяці після закінчення лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM	0	0	68	79
ASC ⁺ US	18	21	0	0
LSIL	54	63	13	14
HSIL (ЦІН 2)	14	16	5	6

Дані цитологічних досліджень свідчать про регрес патологічного процесу у більшості пацієнтів. В результаті лікування при проведенні контрольного ПАП-тесту атипові

клітини неуточненого значення (ASC-US) не визначалися у жодної з обстежених жінок. У 68 (79%) досліджуваних ПАП-тест мав картину NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативний щодо інтраепітеліальних уражень та злоякісності. Регрес LSIL (ЦІН 1) та перехід HSIL (ЦІН 2) у ЦІН 1 відзначено у 59 (87%) із 68 пацієток.

При проведенні ПЛР ДНК-типуювання в досліджуваній групі до лікування наявність ВПЛ високого онкогенного ризику виявлено у всіх пацієток. Превалювали 16 (21%), 18 (16%), 31 (14%), 33 (13%), 45 (5%), 52 (11%) генотипи ВПЛ, а у кожної п'ятої (20%) пацієтки виявляли асоціації від двох до чотирьох типів ВПЛ.

Вірусне навантаження було визначено до лікування та через 6 та 9 місяців після закінчення лікування. Результати обстеження представлені в табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка вірусного навантаження ВПЛ до і після лікування

Lg ВПЛ /10 ⁵	До лікування		Через 6 міс. після закінчення лікування		Через 9 міс. після закінчення лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не визначається	0	0	22	26	52	60
Менше 3	0	0	50	58	24	28
Від 3 до 5	38	44	10	12	8	9
Більше 5	48	56	4	5	2	2

Після проведеного лікування через 6 місяців у всіх пацієток, незалежно від початкових показників, вірусне навантаження знизилось більш ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності протівірусної терапії. Через 9 місяців у 52 (60%) пацієток спостерігалася елімінація ВПЛ, а ще у 24 (28%) відбулося зниження вірусного навантаження до клінічно мало значущих показників (менше 3 Lg ВПЛ/10⁵). У 2 (2%) пацієток вірусне навантаження через 9 місяців знизилось, але залишалося понад 5 Lg. У обох пацієток захворювання було викликане асоціацією чотирьох типів ВПЛ. Їм було рекомендовано провести додатково контрольне обстеження на ДНК ВПЛ через 12 міс.

Аналіз динаміки вірусного навантаження показав, що її зниження тривало протягом усього періоду спостереження, що свідчить про відстрочену протівірусну дію ПРОТЕФЛАЗІД®. Тому в клінічній практиці з метою оцінки ефективності терапії доцільно проводити ПЛР-дослідження не раніше ніж через 6 місяців після закінчення курсу лікування з контролем через 12 міс.

Пацієткам, у яких через 3 місяці після закінчення лікування ПАП-тест відповідав HSIL (5 жінок), була проведена ексцизійна біопсія шийки матки з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Через 6 місяців після закінчення лікування у 80 (93%) пацієток спостерігалася поліпшення кольпоскопічної та цитологічної картини. Регрес LSIL (ЦІН 1) та HSIL (ЦІН 2) відмічено у 85% пацієток. Це дозволило виважено визначити подальшу тактику ведення пацієток, а також уникнути зайвої медикаментозної та інвазивної агресії.

Переносимість лікування оцінювали за скаргами пацієток. У процесі поєднаного застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 3 міс. 6 (7%) пацієток відзначили незначний свербіж і печіння у піхві в перші дні введення супозиторіїв, що не вимагало відміни препарату. Ці симптоми зникли самостійно, але на 3-4-у добу лікування. П'ять (6%) пацієток на початку лікування поскаржилися на неповне

розчинення супозиторію від моменту введення до наступної свічки. Після рекомендації дотримуватись правила глибокого введення супозиторіїв скарг про неповне їх розчинення не було.

На підставі проведених досліджень встановлено, що через 6 місяців після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® системно та місцево протягом 3 місяців регрес ЦІН відзначений у 93% пацієток. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження більш ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності противірусної терапії. Через 6 місяців після лікування у 84% пацієток, а через 9 місяців – у 88% спостерігали повну елімінацію ВПЛ чи зниження вірусного навантаження до клінічно незначимих значень – менше 3 Lg. Терапію пацієтки переносили добре, незначний свербіж у піхві в перші дні введення супозиторіїв не вимагав відміни препарату. В результаті проведеного терапевтичного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® 93% жінок не потребували деструктивних методів терапії, що важливо з урахуванням їх репродуктивних планів.

Висновки

На підставі поданих даних можна рекомендувати схему одночасного спільного застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як ефективний і безпечний засіб для лікування пацієток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазмами (ЦІН) легкого та середнього ступеня тяжкості (ЦІН 1 і ЦІН 2), асоційованими з ВПЛ.

Дана схема лікування дає можливість практичному лікарю знизити необґрунтовану лікарську та інвазивну агресію при лікуванні пацієток з ВПЛ-асоційованими захворюваннями.

Успішне лікування ЦІН – запорука запобігання раку шийки матки.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Amjadi F., Salehi E., Medhdizadeh M. et al.: Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1–15.
2. Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. *Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases [The Pink Book: Course Textbook]*. – 12th Edition Second Printing, 2012.
3. Arbyn M., Anttila A., Jordan et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.*
4. Berzolla C. E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C. E. Berzolla // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
5. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. *Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
6. Cole A. M.: *Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. Curr Top Microbiol Immunol, 2006; 306: 199–230.*
7. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdfua=1.*
8. Hein M., Valore E. V., Helmig R. B. et al.: *Antimicrobial factors in cervical mucus plug. Am J Obstet Gynecol, 2002; 187: 137–44.*
9. Herbert A., Bergeron C., Wiener H. et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology 2007; 18: 213–219.*

10. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting sam Cples for conventional and liquid-based cytology (2007).
11. Fahey J. V., Sentman C. L., Pioli P. A. et al.: Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*, 2005; 206: 306–335.
12. Jackson S., Mestecky J., Moldoveanu Z. et al.: Appendix I: collection and processing of human mucosal secretions. *Mucosal Immunology*, 3rd edn. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Academic Press, 2005: 1647–1659.
13. Kaminsky V. V., Litus A. I., Grynevych O. Y. et al.: Proteflazid: Efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review). *Science and Education Studies*, 2015; 2 (16): 705–727.
14. Kornatska A., Revenko O., Grynevych O. et al.: Therapeutic efficacy and tolerability profiles of Proteflazid®, suppository and drops among the patients with herpesvirus infection in the exacerbation phase. *European Journal of Scientific Research*, 2016, 1(9): 506–522.
15. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P. L. et al.: Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nona peptide, HL9, with anti-HIV activity. *Biochemistry*, 2005; 44: 4648–4655.
16. Russell M. W., Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes and infection*, 2002; 4: 667–677.
17. Zaporozhan V. N., Maricherda V. G., Dimcheva L. I. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок // Application of flavonivuh glycosides papillomavirusnoy therapy of genital infection in women. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4 (12): 93–104. ISSN 1429–9623 / 2300–665X.
18. Ventskiivsky B. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / B. Ventskiivsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // *American Journal of Science and Technologies*. – 2016. – №1 (21). – January–June. – P. 983–1002.
19. Басв А. І., Кузієва Г. Д., Сілаєв Д. В. та ін: Обґрунтування застосування Протефлазиду® у комплексній терапії мікст-ПЧС (Повідомлення 3). *Питання дерматології та венерології*, 2011; 3–4 (47–48): 31–33.
20. Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А. та ін: Терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазид® при змішаній уrogenітальній вірусно-бактеріальній інфекції. *Здоров'я жінки*, 2016, 2 (106): 162–166.
21. Волошина Н. М., Волошин Н. А. Скринінг та профілактика раку шийки матки. – Запоріжжя: Друкований світ, 2010. – С. 155.
22. Вовк І. Б., Ревенько О. О., Данилюк О. І. Використання флавоноїдів у комплексному лікуванні жінок із запальними захворюваннями геніталій вірусно-бактеріальної етіології. *Здоров'я жінки*, 2002; 4 (12): 43–45.
23. Войтенко Г. М., Коханов І. В. Фармакоекономічне обґрунтування застосування препарату Протефлазид® у терапії папіломавірусної інфекції // «Рецепт». – 2016. – Т. 19, №3.
24. Годлевська Н. А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид® у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н. А. Годлевська, А. В. Старовер // *Здоров'я жінки*. – 2012. – №3 (69). – С. 80–83.
25. Годлевська Н. А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н. А. Годлевська, А. В. Старовер // *Здоров'я жінки* – 2017. – №2 (118). – С. 55–60.

26. Камінський В. В., Шалько М. Н., Воробйова Л. І. та ін: Протефлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини. Здоров'я жінки, 2015 року; 3(99): 128–138.
27. Лигирда Н. Ф., Свінцицький В. С. До питання організації скринінгу раку шийки матки в Україні // Медичні аспекти здоров'я жінок – 2016.–6 (103).– С. 69–73.
28. Лигирда Н. Ф. Практична кольпоскопія. – К., 2017. – 198 с.
29. Маршета Ж., Декамп Ф. Кольпоскопія. Метод та діагностика / Пер. з франц., за загальною ред. Прилепський В. М. – М.: МЕДпресінформ, 2009. – 200 с.
30. Патологія шийки та тіла матки: керівництво для лікарів акушерів-гінекологів, онкологів, цитологів, гістологів, викладачів та студентів мед. ін-тів/під ред. С. В. Коханевич. – Ніжин: Гідромакс, 2009. – 350 с.
31. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби //Бюлетень національного канцер-реєстру України.– 2016. – №17. – С. 48–50.
32. Роговська С. І. Папіломавірусна інфекція у жінок та патологія шийки матки. – М.: ГЕОТАРМедіа, 2005 – 141 с.
33. Роговська С. І. Практична кольпоскопія. – 3 видавництва, випр. та доповн. – М.: ГЕОТАРМедіа, 2013. – 240 с.
34. Ромащенко О. В., Руденко А. В. Протефлазид® в комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія, 2002; 3: 89–94.
35. Рикова О., Богомаз Т. Термінологічна система ТBS 2014 року. Що нового? З турботою про жінку, 2017; 1 (76): 5–6.
36. Таран О. А., Булавенко О. В. Сучасні аспекти комбінованої терапії цервікальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Здоров'я жінки, 2014; 2(88): 38–42.
37. Тітмушш Е., Адамс К. Шийка матки. Цитологічний атлас/Переклад з англ., за ред. Н. І. Кондрікова. – М.: Практична медицина, 2009. – С. 255.
38. Kaminsky V. V., Chernyshov V. P., Grynevych O. Y. et al.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus and mixed urogenital infections. Pol Med J, 2017; XLII(249): 110-115

Посилання: *Волошина Н. М., Званцева Е. Д. Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток з ВПЛ-інфекцією у репродуктивному віці // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 51–58.*

3.8. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГІСТОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТЕФЛАЗИД® В ЛІКУВАННІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК З ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ

В. О. Потанов

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, УКРАЇНА

RESULTS OF THE CLINICAL AND MOLECULAR-HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG PROTEFLAZID® IN THE TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

V. O. Potapov

Dnipro State Medical University, Dnipro, UKRAINE

Abstract

The article presents the results of a clinical and molecular-histological assessment of the effectiveness of the simultaneous use of oral and vaginal forms of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of cervical HPV infection in women, which contributed to the eradication of HPV in 76.7–86.7% of cases, and in combined HPV- infections with cervical intraepithelial neoplasia of a mild degree (CIN I) – in 76.7% of patients until its persistent regression, which was due not only to the antiviral effect of PROTEFLAZID®, but also to its effect, as shown by the results of an immunohistochemical study, on the reduction of the expression of nuclear proteins p16 and Ki-67, which are reverse regulators of the cell cycle and significantly increase when cervical epithelial cells are affected by HPV.

It was concluded that the drug PROTEFLAZID® is currently one of the most effective drugs for the treatment of HPV infection, which can be recommended for the eradication of papillomaviruses in women with both low-risk cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) and positive HPV-tests with a normal Pap test.

Key words: papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, morphological and immunohistochemical studies, proteins p16 and Ki-67, PROTEFLAZID®.

Вступ

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН), або інакше дисплазія шийки матки, є передвісником раку шийки матки (РШМ), який посідає друге місце серед злоякісних новоутворень у жінок. Тенденція до збільшення частоти показників смертності від РШМ, складне і дороге лікування, недостатньо задовільні безпосередні та віддалені результати лікування хворих визначають актуальність своєчасної діагностики та лікування передракових захворювань шийки матки [6, 12, 14, 16, 24, 29]. Визначення чинників злоякісних новоутворень, рання діагностика і своєчасне лікування передракових станів стали ключовими пунктами рішення Ради національної безпеки і оборони України від 22 грудня 2023 року «Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень», яке було введено в дію Указом Президента України №842/2023.

Лауреатом Нобелівської премії Гаральдом цур Гаузенном майже 40 років тому переконливо доведено, що в етіології ЦІН і РШМ провідна роль належить вірусу папіломи людини

(ВПЛ), який виявляється практично у всіх випадках (99%) сквамозної малігнізації жіночого статевого тракту. Висока контагіозність ВПЛ і передача статевим шляхом з 65–70% ймовірністю зараження партнера дали всі підстави віднести рак шийки матки до захворювань, які передаються статевим шляхом [17, 25, 27, 28].

РШМ зазвичай асоційований з ВПЛ так званого «високого канцерогенного ризику» (ВПЛ ВКР), до яких відносять 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 68 його серотипи, але на Європейському континенті у жінок з ЦПН і РШМ частіше зустрічаються папіломавіруси 16 і 18 типів [12, 25]. Відомо, що вірус здатний вражати лише проліферуючі клітини, частіше в зоні переходу циліндричного епітелію цервікального каналу в багат шаровий плоский епітелій екзоцервіксу, де базальні клітини знаходяться близько до поверхні [28]. При тривалій персистенції ВПЛ у в епітелії шийки матки відбувається його інтеграція в геном, і за певної сукупності факторів ризику процес онкотрансформації клітин може завершитися за 5–10 років, але іноді й значно швидше [12, 18].

Частота ВПЛ-інфікованих жінок у популяції суттєво коливається залежно від віку, соціального статусу, регіону проживання, та, за даними різних авторів, становить від 40 до 87,9% [25, 26]. Є свідчення, що у 15–28% жінок з негативним цитологічним тестом за Папаніколау (ПАП-тест), але з наявністю ДНК ВПЛ, протягом двох років може розвинутися ЦПН II-III, водночас як у ВПЛ-інтактних – тільки в 1–3% випадках, що дозволяє віднести всіх клінічно здорових жінок інфікованих ВПЛ до групи онкоризику [27, 29].

Визнання ВООЗ папіломавірусної природи РШМ стали підставою, з одного боку, для розробки і застосування специфічних вакцин проти ВПЛ у підлітків і здорових жінок для профілактики РШМ, а з другого боку, рекомендацій щодо проведення у жінок ВПЛ-тесту поряд з ПАП-тестом (котестінг) для підвищення чутливості діагностики і прогнозу перебігу ЦПН, а також вирішення питання вибору засобу лікування ВПЛ-інфекції [11, 12, 18, 20]. І якщо за результатами ПАП-тесту і гістологічного дослідження біоптатів з шийки матки сьогодні сформована чітка позиція щодо необхідності хірургічної ексцизії уражених ділянок шийки матки при наявності цервікальних інтраепітеліальних уражень високого ступеню ризику (HSIL за класифікацією Бетесда) і які вважаються справжніми передраковими станами [12, 20, 21], то досі не визначено конструктивні підходи до ведення жінок з початковими проявами диспластичних уражень шийки матки на тлі ВПЛ-інфікування, до яких відносять койлоцитоз і плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеню ризику (LSIL). Дискусії з цього питання ведуться навколо клінічних спостережень, які доводять, що викликана ВПЛ-інфекцією ЦПН I у жінок часто регресує самостійно, тому до цієї групи хворих найчастіше застосовується пасивна тактика динамічного спостереження і якщо протягом наступних 12–18 місяців немає цитологічних ознак регресії або відбувається прогресія диспластичних уражень епітелію шийки матки, то таким жінкам рекомендовано вже ексцизійні методи лікування [12, 20, 21]. Проте з літературних джерел відомо, що у таких жінок на тлі ВПЛ інфекції в 40–50% випадках відбувається персистенція LSIL, в 11–25% випадках – прогресія захворювання і в 1% – виникає РШМ [25, 26]. Отже, виникає питання, чи має лікар право ризикувати здоров'ям жінок з ВПЛ-інфекцією, пасивно очікуючи можливі її наслідки? Слід також враховувати, що пасивне спостереження за ВПЛ-інфікованими жінками сприяє розповсюдженню інфекції, оскільки ймовірність зараження статевим партнером при контакті становить майже 100% і для цього достатньо лише 10 копій ДНК ВПЛ. Використання презервативу знижує ризик, але не захищає від інфекції ВПЛ, бо вірус може передаватися від шкіри до шкіри і для зараження проникнення при статевому акті не обов'язкове [25, 26, 29].

Логістика підходів до менеджменту будь-якої інфекції полягає або в профілактиці цієї інфекції, що забезпечує вакцинація проти відомих збудників, або, якщо інфекція вже є, то в ерадикації небезпечних її збудників медикаментозними засобами. Отже, треба ще раз звернути увагу на патогенез передракових станів і раку шийки матки, викликаних ВПЛ, який складається з низки послідовних етапів з моменту інфікування здорової жінки, виникнення на тлі ВПЛ-інфекції диспластичних уражень епітелію шийки матки низького ризику (койлоцитоз, LSIL) з наступною прогресією ВПЛ-уражень епітелію шийки матки високого ризику (HSIL) і наступної їх пухлинної трансформації з клінічними ознаками інвазивного раку шийки матки [21].

На нашу думку, на ключовий блок патогенезу канцерогенних ВПЛ-уражень шийки матки, який представлений первинним епізодом ВПЛ-інфікування і його морфологічними наслідками у вигляді LSIL, сьогодні треба звернути особливу увагу, як з позиції можливості попередження прогресії диспластичних уражень шийки матки завдяки ерадикації ВПЛ противірусними медикаментозними засобами, так і з позиції зменшення наступних матеріальних витрат на діагностику і хірургічне лікування HSIL з іноді небажаними для репродуктивної функції наслідками [2].

У лікуванні ВПЛ-інфекції можна виділити два основних напрями, один із них пов'язаний зі застосуванням лікарських засобів, які підвищують місцеву клітинну резистентність й імунітет (інтерферони та індуктори синтезу інтерферонів) [3, 13, 23], а другий – зі застосуванням противірусних препаратів, які здатні блокувати реплікацію вірусу і викликають їх загибель [7, 8, 15, 19].

Одним із найбільш перспективних напрямів у лікуванні ВПЛ є застосування противірусних засобів, до яких належить екстракт флавоноїдів з суміші трав *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L. у складі вітчизняного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® [12, 20], який належить до фармакологічної групи противірусних препаратів прямої дії (код АТС J05A X) для етіопатогенетичної терапії захворювань, викликаних РНК- і ДНК-вірусами. Вказаний лікарській засіб є у двох лікарських формах: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для перорального застосування і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) для вагінального використання, що дозволяє проводити системне і місцеве лікування ВПЛ-інфекції.

За рекомендаціями Національного консенсусу щодо ведення пацієнок з ЦІН, викликаних ВПЛ-інфекцією [12], системне і місцеве застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® може бути корисним для лікування ВПЛ-інфекції, успішної терапії ЦІН I (LSIL) і навіть ЦІН II (HSIL) у молодих жінок без хірургічного втручання, а також, до і після хірургічного лікування ЦІН з метою зниження частоти рецидивів.

На сьогодні доступна інформація щодо результатів більше ніж 20 незалежних доклінічних і клінічних спостережень під час лікування ВПЛ-асоційованих захворювань [5, 7, 8, 15, 19], які свідчать про те, що флавоноїди лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® здатні:

- інгібувати вірусоспецифічні ферменти ДНК- та РНК-полімерази, тимідинкіназу, зворотну транскриптазу, що призводить до припинення реплікації ДНК вірусу і його розмноження;
- запобігати інтеграції ДНК вірусу в геном епітеліоцита, що суттєво знижує ризик переродження вірус-уражених клітин в пухлинні, а також сприяє регресу ЦІН;
- зменшувати експресію онкогенних пептидів і стимулювати синтез протипухлинних білків p53 і pRb;

- підвищувати синтез альфа- і гамма-інтерферонів, відновлювати показники місцевого імунітету – лактоферину, секреторного IgA, лізоциму та C₃-компоненту комплементу і таким способом сприяти у відновленні бар'єрної функції епітелію шийки матки;
- підвищувати синтез ключового ензиму апоптозу – каспази 9, що сприяє елімінації інфікованих клітин.

Мета дослідження

Клінічна і молекулярно-морфологічна оцінка ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при застосуванні в лікуванні ВПЛ-інфекції у жінок з цитологічною койлоцитарною реакцією, а також у поєднанні з легким ступенем ЦІН епітелію шийки матки.

Матеріал і методи дослідження

До дослідження за результатами ПАП-тесту і ВПЛ-тесту було залучено 90 жінок віком від 20 до 35 років, які були розподілені на 3 групи. До I групи (контрольна) було включено 30 жінок з негативним ВПЛ-тестом і відсутністю ЦІН, до II групи – 30 жінок з позитивним ВПЛ-тестом без ЦІН, до III групи – 30 жінок з ЦІН I на тлі ВПЛ-інфекції.

При обстеженні пацієнок і визначенні ступеню тяжкості ЦІН враховували рекомендації низки регламентуючих документів [20, 21, 22].

ВПЛ-тест виконано в лабораторії «Сінево» методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням ДНК ВПЛ високого канцерогенного ризику 16, 31, 33, 35, 18, 39, 45, 59, 52, 56, 58, 66 типів у матеріалі з екто- та ендоцервіксу. Повторне обстеження на наявність ДНК ВПЛ (для контролю ефективності проведеного лікування) здійснювали не раніше ніж через 5-6 тижнів після курсу лікування.

Гістоморфологічні та імуногістохімічні (ІГХ) дослідження біоптатів шийки матки виконано на базі відділу патоморфології діагностичного центру Дніпровського державного медичного університету за стандартною методикою [1] у жінок II і III групи для верифікації діагнозу, у жінок I групи (контрольна) – для диференціальної діагностики при невизначеному ПАП-тесті і його розбіжностями з результатами кольпоскопії. Гістологічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів шийки матки у жінок II і III груп проводили повторно після закінчення 3-місячного курсу лікування. До цитологічних ознак ВПЛ-інфекції відносили наявність у клітинах поверхневого і проміжного шарів багатошарового плоского епітелію шийки матки койлоцитарної атипії.

ІГХ дослідження внутрішньоклітинних біомаркерів з застосуванням моноклональних антитіл дає можливість об'єктивно оцінити характер перебігу ВПЛ-інфекції і ЦІН, а також ефективність їх лікування. Одним із таких біомаркерів є білок p16, роль якого полягає в негативній регуляції клітинної проліферації, через участь у сигнальному шляху Cdk-Rb-E2F, який контролює перехід клітини з фази G₁ у S-фазу клітинного циклу. Діагностична значущість маркера p16 полягає в тому, що він не визначається у нормальних епітеліальних клітинах, а експресується лише диспластичними клітинами, які реплікують ВПЛ. Вважають також, що p16 є маркером завершеності процесів онкотрансформації, тому його відносять до ранніх ознак передракових змін епітелію екзоцервіксу і РШМ [4, 9].

Другим біомаркером є ядерний протеїн Ki-67, ІГХ-дослідження якого дозволяє досить точно визначити клітини, які вийшли з G₀-фази і вступили на шлях мітозу, що свідчить про важливу роль Ki-67 у діагностиці, прогнозі та визначенні ефекту лікування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки [9, 10, 23].

У процесі підготовки до ІГХ-дослідження парафінові зрізи зразків товщиною 4–6 мкм, що були отримані на Microtom HM-340, наносили на адгезивні предметні скельця

SuperFrost Plus та депарафінізували з наступним проведенням теплової індукції (heat induction of epitope retrieval) в цитратному буфері з рН=6,0 в автоклаві (8 хвилин за температури +121°C).

Як первинні антитіла використовувалися моноклональні антитіла до маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision) і p16 (kit №K5334, DakoCytomation). Титр антитіл підбирався індивідуально для кожного маркера з використанням у якості розчинника Antibody diluent (DakoCytomation). Наступний етап імуногістохімічного дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (LabVision) і LSAB2, EnVision (DAKO).

Вторинні антитіла, що містили велику кількість молекул пероксидази хрому, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хвилин з промиванням у ТРИС-буферному розчині між кожним етапом протягом 10 хвилин. Ідентифікацію реакції проводили щяхом нанесення хромогену (DAB, LabVision) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, проявом якої було забарвлення специфічних структур залежно від маркера (інтрануклеарна, або цитоплазматична реакція). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хвилин. Наступна їх дегідратація і включення у бальзам здійснювалися згідно зі стандартами.

Позитивна ІГХ-реакція з антитілами до Ki-67 проявлялася коричневим забарвленням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Найбільш розповсюдженою формою позитивної ІГХ-реакції на p16 було коричневе одночасне фарбування ядер і цитоплазми (змішана позитивна реакція).

Клітини позитивні у відношенні експресії маркерів вивчали як мінімум на 4-6 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів з використанням об'єктивів $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ та $\times 1000$ (коли це було необхідно). Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих об'єктів (ядер або клітин), обчислювали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок. Як позитивну, враховували реакцію у нормальних клітинах епітеліального шару, а також диспластично змінених.

Індекси проліферації (ІП) на підставі експресії протеїну Ki-67 обчислювали як відсоток клітин з інтрануклеарною реакцією, незалежно від інтенсивності забарвлення, до загальної кількості клітин у середньому за результатами всіх вивчених ділянок.

Для оцінки експресії протеїну p16 використовували таку шкалу: негативна реакція – до 5% позитивно забарвлених клітин; фокальна – до 80% клітин із позитивним забарвленням; дифузна – більше 80% клітин з імуногістохімічною міткою.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проводився за допомогою пара- та непараметричних методів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5%).

Для лікування ВПЛІ-інфекції у жінок II і III групи за поінформованою згодою ми застосовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® за такою схемою: по 15 крапель 2 рази на добу безперервно протягом 3-х місяців і одночасно по 1 супозиторію інтравагінально 2 рази на добу 14 діб кожного місяця протягом 3-х місяців.

За даними низки досліджень [8, 15], така схема є найбільш оптимальною, оскільки при інтравагінальному застосуванні лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) впливає на

ВПЛ, які знаходяться у поверхневих шарах епітелію шийки матки, а при пероральному застосуванні ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі) надходить у базальні клітини з током крові.

Результати дослідження і їх обговорення

У ВПЛ-інфікованих жінок II і III груп відмінностей в частоті виявлення різних типів ВПЛ не знайдено ($p > 0,05$). Переважним типом вірусу в обстежених був 16 і 18 типи ВПЛ, які було виявлено відповідно у 35 (58,3%) і 8 (13,3%) з 60 пацієнтів (II і III групи разом). Рідше зустрічалися інші типи ВПЛ: 45 тип – у 5 (8,3%) обстежених, 31 тип – у 4 (6,7%), 33 тип – у 3 (5,0%), 58 тип – у 2 (3,3%). В поодиноких випадках було виявлено 39, 56, 51 типи ВПЛ. Інші відомі типи ВПЛ (35, 52, 59, 68, 73, 82) в проведеному дослідженні не зустрічалися.

У 7 (23,3%) пацієнок III групи при обстеженні було виявлено два і більше типів ВПЛ. Найчастіше зустрічалось поєднання 16-го і 18-го типів – у 5 (16,7%). Кількісне визначення ВПЛ в I групі склало $5,1 \pm 0,3$ Lg ВПЛ/10⁵ клітин, в II групі – $6,16 \pm 0,4$ Lg ВПЛ/10⁵ клітин.

Оцінку впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® на ерадикацію ВПЛ проведено за результатами ВПЛ-тесту після закінчення лікування жінок II і III груп (табл. 1). Як продемонстровано в таблиці 1, лікування ВПЛ-інфекції з застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® призвело до ерадикації ВПЛ у 26 (86,7%) з 30 досліджених жінок II групи і у 23 (76,7%) з 30 жінок III групи, що свідчить про достатньо високий відсоток випадків повного видалення збудника після 3-місячного курсу лікування.

Негативні наслідки лікування ВПЛ-інфекції у 4 (13,3%) II групи і у 7 (23,3%) жінок III групи були зафіксовані переважно у жінок інфікованих 16 типом ВПЛ, хоча внаслідок перорального та інтравагінального одночасного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® вірусне навантаження в обох групах зазнало зниження з $5,1 \pm 0,3$ Lg ВПЛ/10⁵ клітин до $4,2 \pm 0,1$ Lg ВПЛ/10⁵ в II групі і з $6,16 \pm 0,4$ Lg ВПЛ/10⁵ клітин до $5,2 \pm 0,3$ Lg ВПЛ/10⁵ клітин в III групі жінок.

Таблиця 1. Результати ВПЛ-тесту і морфологічного дослідження біоптатів шийки матки у жінок з ВПЛ-інфекцією після курсу комбінованого лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® (n,%)

Групи	n	ВПЛ-тест після курсу лікування		Результати морфологічного дослідження біоптату шийки матки	
		Негативний	Позитивний	Регрес ЦІН	ЦІН I
II (без ЦІН)	30	26 (86,7%)	4 (13,3%)	-	-
III (ЦІН I)	30	23 (76,7%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)	7 (23,3%)

За результатами цитологічного і морфологічного дослідження матеріалу шийки матки, проведеного після курсу комбінованого лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® за запропонованою схемою, відбулось повне одужання у 23 (76,7%) жінок з ЦІН I (III група) з повним відновленням багатошарового епітелію шийки матки з нівелюванням ознак дисплазії – відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами. Слід зазначити, що спостереження за даною групою хворих протягом наступних 24 місяців засвідчило відсутність рецидиву захворювання у пролікованих хворих. Зразок позитивного результату лікування ЦІН I на тлі ВПЛ лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® за даними огляду шийки матки при кольпоскопії представлено на рисунку 1.

Для визначення молекулярних механізмів впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® на перебіг ЦІН на тлі ВПЛ у всіх жінок досліджених груп в біоптатах епітелію шийки матки було проведено ІГХ-дослідження з використанням моноклональних антитіл до онкопротеїнів p16 та Ki-67.

Онкопротеїн p16 є природно ядерним протеїном і у жінок контрольної групи (І група) в епітелії шийки матки визначається тільки як один тип ІГХ-забарвлення, а саме інтрануклеарний, який нами було віднесено до негативного статусу щодо експресії цього маркера.

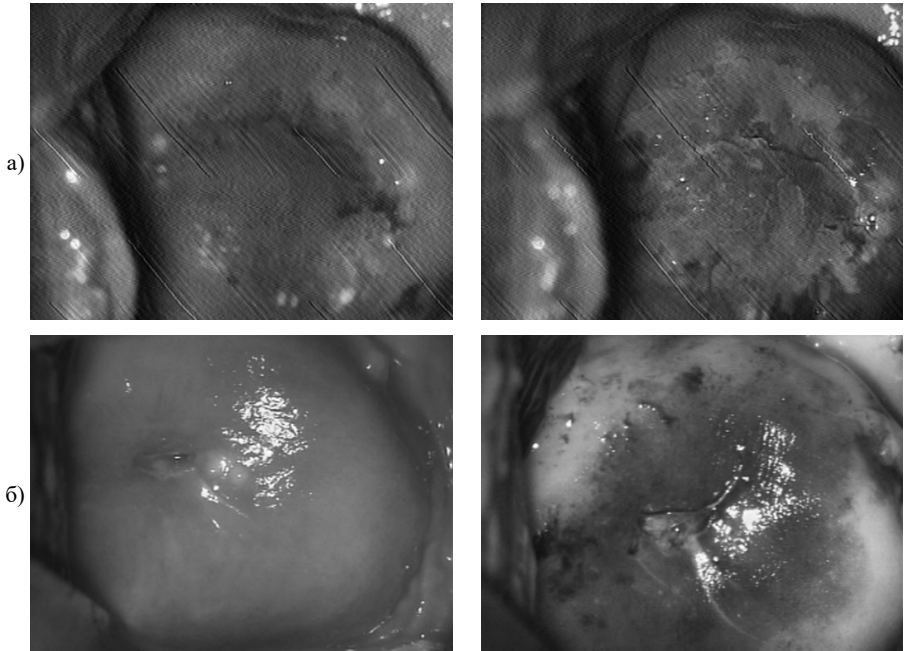


Рис. 1. Нативне зображення шийки матки (ліворуч) і після проби з розчином Люголя (праворуч): а) до лікування; б) після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®

У жінок з ВПЛ без ЦІН (ІІ група) поряд з переважно негативним статусом щодо експресії p16 в 7 (23,3%) зразках епітелію шийки матки зустрічалися також випадки фокальної позитивної ІГХ-реакції слабкої інтенсивності одночасно у ядрах і цитоплазмі (змішана позитивна реакція), переважно в клітинах базального та парабазального шарів епітелію шийки матки. Після проведеного курсу терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® за визначеною схемою, в препаратах шийки матки позитивними до p16 виявлялися лише поодинокі випадки зі слабкою ІГХ-реакцією менш ніж у 5% клітин базального шару, як і у здорових жінок (І група).

У жінок з ЦІН І (група ІІІ) із 30 досліджених зразків епітелію шийки матки в 10 (33,3%) було виявлено дифузну позитивну ІГХ-реакцію на антиген p16 (рис. 2, а), в 14 (46,7%) зразках ІГХ-забарвлення мало фокальний характер, а інші 6 (20,0%) зразки виявилися негативними до маркера p16. Після проведеного курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®, кількість зразків з позитивною дифузною ІГХ-реакцією з p16 значно зменшилась. Зокрема, з 10 зразків з дифузним ІГХ-забарвленням з антигеном p16 даний характер його експресії

зберігся лише в 4 (40,0%), тобто кількість таких випадків зменшилась в 2,5 раза. В інших 4 зразках біоптату шийки матки ІГХ-забарвлення на протеїн р16 набуло фокального характеру з цитоплазматичною реакцією слабкої інтенсивності, переважно в клітинах базального та парабазального шарів епітелію шийки матки (мал.2, б), а 2 зразки стали ІГХ-негативними.

З 14 препаратів з фокальним ІГХ-забарвленням в реакції з протеїном р16 більшість контрольних зразків епітелію шийки матки з ЦІН I після лікування стали негативними за результатами ІГХ-реакції (8 випадків – 57,1%), тобто в цієї категорії оцінки експресії р16 випадків з фокальною реакцією зменшилось в 1,8 раза. Взагалі, враховуючи всі позитивні зразки епітелію шийки матки в ІГХ-реакції з р16, як фокального, так дифузного характеру, після лікування ВПЛ-інфекції у жінок з ЦІН I, негативними до експресії цього маркера стали 14 (58,3%) зразків епітелію шийки матки. Отже, комбіноване лікування ВПЛ-інфекції у жінок з ЦІН I лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє зменшенню кількості випадків позитивних клітин шийки матки з експресією протеїну р16 майже вдвічі.

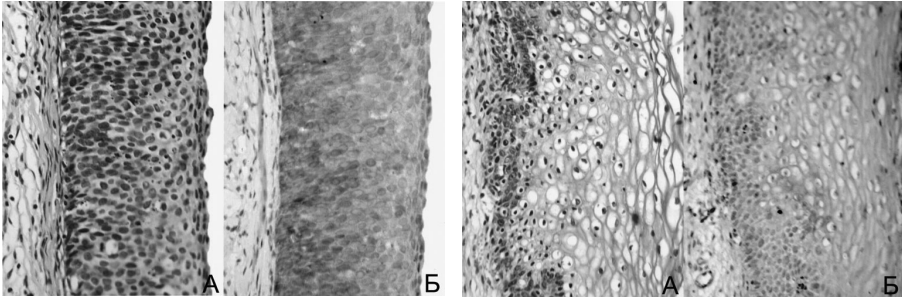


Рис. 2. Характер ІГХ-реакцій з протеїном р16 в епітелії зразків шийки матки з ЦІН I: а) до лікування – інтрануклеарна дифузна реакція; б) після лікування ПРОТЕФЛАЗІД® – інтрануклеарна фокальна реакція (ІГХ, система візуалізації DAKO EnVision. Зб. х400)

В зразках епітелію шийки матки здорових жінок (група I) кількість ІГХ-позитивних клітин з експресією протеїну Ki-67 не перевищувала 3%.

При наявності ВПЛ інфекції, але без ЦІН (II група), кількість позитивних клітин з експресією Ki-67 коливалась від 5 до 12%, а при сполучені з ЦІН I (III група) – від 5% до 20%, розташовувались вони переважно в парабазальному шарі, окремі клітини з інтрануклеарною реакцією зустрічались і в базальному шарі. При цитологічних ознаках ВПЛ-інфекції (койлоцитоз) ми спостерігали клітини з високим рівнем експресії Ki-67 майже у всіх шарах покривного епітелію шийки матки (рис. 3, а).

Середнє значення індексу проліферації за визначенням експресії протеїну Ki-67 в зразках біоптату шийки матки у жінок з ЦІН I (III група), яке за підрахунком позитивних клітин склало $19,7 \pm 0,7\%$ достовірно перевищувало відповідне значення ($3,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$) в нормальному епітелії (I група). За час лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® у цих жінок відбулось достовірне зменшення цього показника до $9,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), тобто майже в 2 рази, а експресія протеїну Ki-67 визначалась лише як інтрануклеарна фокальна ІГХ-реакція у парабазальному шарі епітелію шийки матки (рис. 3, б). У жінок II групи з ВПЛ-інфекцією і наявністю лише цитологічних ознак койлоцитозу після проведеного лікування середнє значення індексу проліферації за визначенням ІГХ-маркера Ki-67 зменшилось з $6,8 \pm 0,2\%$ до значень у контрольній I групі жінок ($3,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$).

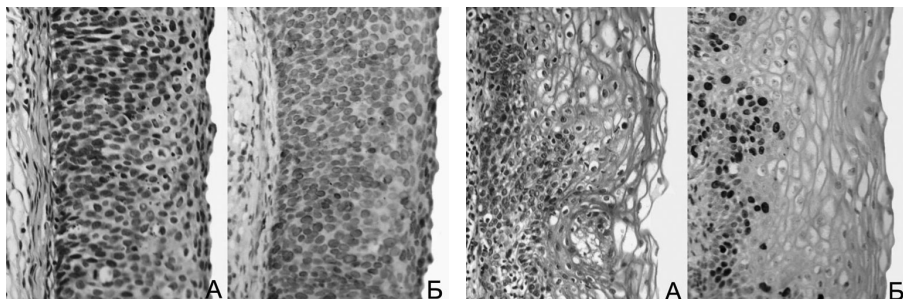


Рис. 3. Характер ІГХ-реакції з протеїном Ki-67 в епітелії зразків шийки матки з ЦІН I:
а) до лікування – інтрануклеарна реакція у всіх шарах покривного епітелію;
б) після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – інтрануклеарна фокальна реакція у парабазальному шарі (ІГХ, система візуалізації DAKO EnVision. 36. x400)

Таким способом проведене ІГХ визначення внутрішньоклітинних маркерів p16 і Ki-67 довело, що під впливом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® вірогідно зменшується проліферативна активність клітин і блокується інтеграція ДНК ВПЛ у геном епітеліоцитів шийки матки, що опосередковано свідчить про стабілізацію клітинного геному та відновлення контролю протоонкогенів за клітинним циклом.

Незважаючи на те, що на цей час остаточно сформована концепція вірусної природи передракових захворювань і раку шийки матки, місце консервативної протівірусної терапії у ВПЛ-інфікованих жінок чітко не визначено в регламентуючих документах з ведення пацієнток з ВПЛ-асоційованою ЦІН.

Висновки

Отримані нами результати клінічного і молекулярно-морфологічного досліджень довели, що одночасне застосування вітчизняного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 3-х місяців у ВПЛ-інфікованих жінок без ознак морфологічного ушкодження шийки матки сприяло ерадикації ВПЛ в 86,7% випадках, а у жінок з ЦІН I, викликаних ВПЛ – в 76,7% випадках, водночас лікування сприяло регресу дисплазії шийки матки у 76,7% жінок. Можна також констатувати, що терапія ВПЛ-інфекції з застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у жінок з ЦІН I веде до стійкого регресу диспластичного ураження епітелію шийки матки, оскільки протягом 24 місяців спостереження після лікування у досліджених жінок всі ПАП-тести і ВПЛ-тести були негативними.

Отримані результати дослідження ще раз засвідчили необхідність проведення протівірусного лікування у жінок на початковому етапі ВПЛ-інфікування, яке в цитологічних препаратах проявляється койлоцитозом, тобто до того моменту, коли його ВПЛ можуть викликати ЦІН I або більш тяжкі диспластичні ураження шийки матки. Таке лікування можна віднести, як і вакцинацію, до первинної профілактики раку шийки матки, оскільки доведено, що жінки за відсутності ВПЛ-інфекції мають вкрай низький ризик розвитку цервікального раку.

Отже, ПРОТЕФЛАЗІД® є на сьогодні одним із найбільш ефективних лікарських засобів терапії ВПЛ-інфекції, який може бути рекомендований для ерадикації

папіломавірусів у жінок, як з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією низького ризику (ЦІН I), так у при позитивному ВПЛІ-тесті при нормальному ПАП-тесті.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Багрії М. М., Діброва В. А., Попадинець О. Г., Гришук М. І. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова Книга, 2016. – С. 328.
2. Волошина Н. М., Званцева С. Д. Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток з ВПЛІ-інфекцією у репродуктивному віці // *Здоров'я жінки*, 2017. – №9 (125).
3. Воробйова Л. І., Лігирда Н. Ф. Порівняння терапевтичної ефективності застосування різних лікарських форм препарату альфа-2-інтерферону у хворих на ЦІН I та ЦІН II // *Здоров'я жінки*, 2010. – №5 (51). – 231–236.
4. Захарцева Л. М., Манжура Є. П., Вакуленко Г. В. та ін. Гіперекспресія білка p16 в епітеліальних клітинах шийки матки та його значення в оцінці ризику формування раку // *Здоров'я жінки*, 2011. – №4 (57). – С. 253–256.
5. Годлевська Н. А., Стровер В. В. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протекфлазиду у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини // *Здоров'я жінки*, 2017. – №2 (118).
6. Жук С. І., Кошмеринська О. М., Таран О. О. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія – актуальна проблема сьогодення (огляд літератури) // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2012. – №4 (6). – С.207–213.
7. Камінський В. В., Шалько М. Г., Гриневич О. Й. Протекфлазид у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування // *Здоров'я жінки*, 2014. – №6 (92).
8. Камінський В. В., Шалько М. Г. Нові терапевтичні підходи до лікування жінок з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією // *Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я*. – К., 2016 №49.
9. Кравчук І. В. Експресія маркерів p16, Ki67 та p63 у жінок із цервікальною патологією на тлі інфікування вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику // *Здоров'я жінки*, 2009. – №8 (44). – С. 233–216.
10. Лакатош В. П. Діагностика та лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій папіломавірусної етіології з використанням клінічних, цитоморфологічних, ультраструктурних та молекулярно-біологічних критеріїв // *Доктор*, 2006. – №5. – С. 51–55.
11. Волошина Н. М., Кузнєцова Т. П., Паук О. П. та інші. Лікування захворювань шийки матки, що асоціюються з папіломавірусною інфекцією у пацієнток молодого віку // *Таврійський медико-біологічний вісник*, 2011. – №3, ч. 2(55). – С. 56–60.
12. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією (2017 р.).
13. Пітько В. А., Гузь І. А., Демиденко О. Д. та співавт. Папіломавірусна інфекція: лікування та профілактика // *Таврійський медико-біологічний вісник*, 2011. – Т.14, №3, ч. 2 (55). – С. 158–160.
14. Запорожан В. М., Татарчук Т. Ф., Дубініна В. Г. та ін. Передпухлинна патологія шийки матки: обсяг компетенції лікаря-гінеколога // *Репродуктивна ендокринологія*, 2013. – №7. – С.7–15.
15. Камінський В. В., Шалько М. Г., Воробйова Л. І. та інші. Протекфлазид: специфічна активність у доклінічних дослідженнях; ефективність та безпечність застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд) // *Здоров'я жінки*, 2015. – №3 (99). – С.122–132.

16. Свінцицький В. С., Приймак В. В., Ренкас О. П. Сучасні підходи до діагностики та лікування раку шийки матки /Укр. мед. журнал, 2020, т. 2. – С. 1–7.
17. Суханова А. А. Сучасні погляди на роль інфекційного фактора у виникненні та розвитку дисплазії епітелію шийки матки // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України, 1999. – №2. – С.9–14.
18. Татарчук Т. Ф., Сіліна Н. К. Сучасна тактика ведення пацієнток із ВПЛ-асоційованими неоплазіями. Основні рекомендації EUROGIN 2011 // Гінекологічна ендокринологія, 2011. – №1. – С. 78–80.
19. Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А. та ін. Терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазід при змішаній урогенітальній вірусно-бактеріальній інфекції // Здоров'я жінки, 2016. – №2 (108).
20. Український національний консенсус щодо обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу (2022 р.).
21. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки» (Наказ МОЗ України №236 від 02.04.2014 р.).
22. Шпонька І. С., Дорохова О. В., Шпонька О. В. Прогностичне та діагностичне значення експресії маркерів біологічних властивостей тканин при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки // Медичні перспективи, 2005. – Том X, 4. – С. 8–16.
23. Шпонька О. В. Діагностика, прогноз та лікування дисплазії шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією у жінок репродуктивного віку. Дис. к. мед. н., 2012.
24. Allanson E. R., Schmeler K. M. Preventing Cervical Cancer Globally: Are We Making Progress? / Cancer Prev Res (Phila), 2021. 14 (12): 1055–1060.
25. Bogani G., Chiappa V., Pinelli C. et al. Trends in prevalence in human papillomavirus types and their association with cervical dysplasia: an analysis on 15 138 women over 20 years. / Eur. J. Cancer Prev., 2020. 29(5): 452–457.
26. Isidean S. D., Wang Y., Mayrand M. H. et al. Assessing the time dependence of prognostic values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Int. J. Cancer, 2019. 144 (10): 2408–2418. DOI: 10.1002/ijc.31970.
27. Ntanasis-Stathopoulos I., Kyriazoglou A., Liontos M. A. et al. () Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. / J. BUON, 2020. 25 (3): 1281–1285.
28. Okunade K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. / J. Obstet. Gynaecol., 2020, 40 (5): 602–608.
29. World Health Organization. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva. WHO (2014).



Розділ 4

4.1. ПРОТЕФЛАЗИД®: ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ТА ЗМІШАНОЇ ІНФЕКЦІЙ. МЕТААНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В. І. Матяш¹, О. Й. Гриневиц², Т. А. Броун²

¹Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань

ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: TREATMENT OF HERPESVIRUS AND MIXED INFECTIONS. META-ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS RESULTS

V. I. Matyash¹, O. Y. Grynevych², T. A. Broun²

¹State institution «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

There is a meta-analysis of clinical trials results concerning the evaluation of efficiency of the drug PROTEFLAZID® (drops) in the treatment of adult patients with herpesvirus and mixed infections.

Objective of the study: to evaluate the clinical efficacy of the drug PROTEFLAZID® in a treatment of herpesvirus (HSV-1, HSV-2) and mixed infections in adults by meta-analysis of clinical trials.

Materials and research methods. In meta-analysis 16 scientific sources with results of controlled studies with participation of 1336 patients over 18 y.o. during 2003-2015 are included.

Results. Obtained data are indicative of efficiency of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of patients with herpesvirus and mixed infections. PROTEFLAZID® induces improvement in the main clinical signs of diseases, promotes elimination of herpesviruses from organism and prevention of relapses.

Conclusions. PROTEFLAZID® in the therapy of various clinical forms of HHVs infection promotes the improvement in the main clinical signs of diseases, elimination of HSV-1 and HSV-2; prevention of relapses of diseases (ophthalmoherpes, genital herpes) after completion of the treatment. Therapy of mixed infections (HSV, bacteria, protozoa, fungi) using the drug PROTEFLAZID® promotes improvement in the main clinical signs of diseases, improvement in vaginal microflora condition and improvement in local changes in the cervix in women with inflammatory diseases of genital organs as well as in prevention of relapses of genital inflammatory diseases and chronic pyelonephritis.

Key words: human herpesviruses infection, mixed infection, PROTEFLAZID®, clinical trials, meta-analysis.

Вступ

Характерною особливістю сучасної інфекційної патології є зростання хронічних інфекційно-запальних захворювань, які досить часто формуються на фоні персистуючої герпесвірусної інфекції (ГВІ) і мікст-інфекції (герпесвіруси, бактерії, найпростіші, гриби; ВБМІ).

Герпесвіруси викликають найрізноманітніші клінічні форми інфекції залежно від локалізації патологічного процесу та його поширення, стану імунної системи пацієнта.

ГВІ найчастіше викликають віруси простого герпесу (ВПГ) – ВПГ-1 і ВПГ-2, антитіла до яких виявляються у 90–99% дорослого населення планети. Інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається в перші 3 роки життя дитини, а ВПГ-2 – в період статевого дозрівання. За даними ВООЗ, захворювання, зумовлені ВПГ, за частотою смерті від вірусних інфекцій займають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%). Літературні дані свідчать про те, що близько 80% населення інфіковано ВПГ-1, а 10% жінок і 15% чоловіків – ВПГ-2. Офтальмологи реєструють герпетичні кератити та іридоцикліти в 60% випадків ураження роговиці [28].

ГВІ має перебіг як у вигляді моно- і змішаної інфекції, так і в асоціаціях з багатьма вірусними, бактеріальними та інфекційними агентами (мікст-інфекція), що сприяє індукції їх патогенних властивостей. В результаті дослідження показана провідна роль асоціації ВПГ-2 і вірусу папіломи людини в розвитку раку шийки матки, раку передміхурової залози. Асоціація ВПГ-2, ЦМВ і токсоплазми негативно впливає на перебіг вагітності та пологів [12].

Основними біологічними і патогенетичними особливостями герпесвірусів є їх пожиттєва персистенція в організмі, якщо людина була хоч раз інфікована ними, суттєва залежність перебігу хронічного процесу від стану імунітету вірусоносія і схильність до рецидиву.

Пожиттєве персистування в організмі людини герпесвірусів зумовлено їх унікальною здатністю інкорпорувати свої ДНК в нейронах регіонарних (відносно зовнішньої локалізації інфекції) гангліїв чутливих нервів периферичної нервової системи. Цей спосіб збереження паразитарного геному в організмі людини призводить до того, що у міжрецидивний період герпетичної інфекції імунна система, яка завжди розпізнає тільки циркулюючі в організмі біологічні чужорідні антигени і не має доступу до внутрішньоклітинних просторів «не бачить» ДНК герпесвірусів і не реагує на них, а значить, проблема «виявлення» і вивчення герпесвірусів залишається актуальною [19].

Порушення в імунній системі відіграють істотну роль в персистенції вірусу і в патогенезі рецидивуючого герпесу. При порушеннях імунного статусу герпетична інфекція набуває більш важкого характеру з частими і довгими рецидивами, що пов'язано з недостатністю імунітету або з надлишковою імунною відповіддю. Так само, за даними літератури, сама герпетична інфекція може зумовити пригнічення імунітету [21].

Питання ефективної терапії герпесвірусної інфекції залишається в центрі уваги лікарів різних спеціальностей через щорічне збільшення кількості хворих з важким перебігом хвороби та частим переходом у хронічний процес. Сучасна медицина не використовує методи лікування, які дозволяють повністю елімінувати віруси герпесу з організму людини. Гостро стоїть також питання про резистентність вірусів до традиційної противірусної терапії. Сьогодні ведеться пошук ефективних і безпечних препаратів в умовах їх тривалого застосування [15].

Одним із найбільш перспективних засобів, що проявляє виражену пряму противірусну дію на ДНК-вмісні віруси, є вітчизняний лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна).

Діюча речовина препарату (флавоноїди) пригнічує синтез ДНК вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів: ДНК-полімерази та тимідинкінази.

Встановлено, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) є індуктором синтезу ендогенних α - і γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусів і бактеріальної інфекції, нормалізує імунний статус. За умови щоденного прийому, відповідно до доз і схем застосування, препарат не має

імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи, що дозволяє у разі потреби застосовувати препарат протягом тривалого часу.

Препарат також попереджає накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (пригнічує вільнорадикальні процеси) і є модулятором апоптозу, що викликає загибель інфікованих клітин.

У клінічних дослідженнях показано, що при місцевому застосуванні лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії або вагінальні тампони з розчином препарату) відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви і шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим і C₃-компонент комплементу), сприяє швидкому і ефективному виведенню збудників [2, 6, 17]. Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) попереджає рецидиви захворювання і подовжує період ремісії [1, 20].

Ефективність і безпека застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в лікуванні ГВІ показана в опублікованих результатах проведених метааналізів і систематичних оглядів клінічних спостережень [1, 3, 4, 14, 20].

Мета дослідження

Оцінити клінічну ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні герпесвірусної (ВПГ-1, ВПП-2) і мікст-інфекції у дорослих шляхом метааналізу клінічних досліджень.

Матеріали і методи дослідження

Інформація про клінічні дослідження стосовно вивчення ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ (моно- і мікст-інфекції) у дорослих пацієнтів була отримана за допомогою інформаційно-пошукової системи в мережі Інтернет.

При проведенні пошуку виявлено 23 публікації результатів клінічних досліджень ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів дорослої категорії з ГВІ (моно- та мікст-інфекції).

Згідно з критеріями включення, в метааналіз відібрано 16 публікацій, результати контрольованих клінічних досліджень ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ та мікст-інфекції за участю 1 336 пацієнтів старше 18 років за період з 2003 по 2015 роки, 7 досліджень були виключені з метааналізу.

Перелік відібраних і включених у метааналіз публікацій наведено в таблиці 1.

Програмне забезпечення: для забезпечення більш високого ступеня достовірності результатів використано одночасно дві спеціальні програми RevMan і SPSS.

Таблиця 1. Перелік відібраних публікацій, що демонструють ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ та мікст-інфекції у категорії дорослих пацієнтів

Автор	Рік	Загальна кількість пацієнтів	Показання до застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®	Результати клінічних випробувань
1. Публікації, що відображають ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ННВ-інфекції, спричиненої HSV-1 та HSV-2, у дорослих				
Петруня А. М. [24]	2003	47	Кератит, спричинений герпесвірусною інфекцією	Позитивна динаміка клінічних показників, подовження безрецидивного періоду, зниження частоти рецидивів

Лісовий В. Н. [19]	2006	54	Генітальний герпес	Значне зниження реплікації вірусів, нормалізація імунологічних показників
Риков С. О. [26]	2010	134	Кератит, спричинений герпесвірусною інфекцією	Стабілізація інфекційного процесу, покращення зорових функцій, зменшення частоти рецидивів
Клименко П. М. [15]	2012	40	Урогенітальний герпес	Підвищення ефективності терапії, прискорення настання фази ремісії, зниження частоти рецидивів
Корнацька А. Г. [16]	2015	30	Генітальний герпес	Значне зменшення клінічних проявів захворювання, зниження частоти рецидивів
Гопчук О. М. [9]	2006	70	Генітальний герпес	Позитивний терапевтичний ефект, зниження частоти рецидивів
Сундуков А. В. [30]	2008	52	Генітальний герпес	Значне зменшення клінічних проявів захворювання, зниження частоти рецидивів, подовження міжрецидивного періоду
Запольський М. Є. [12]	2012	88	Багатоформна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусною інфекцією	Поліпшення функції імунної системи, зниження частоти рецидивів
2. Публікації, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у лікуванні мікст-інфекцій у дорослих				
Ромашенко О. В. [27]	2005	60	Запальні захворювання статевих органів у жінок, спричинені мікст-інфекцією	Підвищення ефективності терапії, зниження частоти рецидивів захворювання
Рак Л. М. [25]	2013	64	Запальні захворювання придатків матки, спричинені мікст-інфекцією	Підвищення ефективності терапії, зниження частоти рецидивів захворювання
Бенюк В. О. [7]	2015	70	Урогенітальна змішана інфекція	Значне зменшення клінічних проявів захворювання, зниження частоти рецидивів
Сидоренко Е. В. [29]	2010	195	Хронічний пієлонефрит, спричинений мікст-інфекцією	Підвищення ефективності комплексної терапії, зниження частоти рецидивів захворювання
Колесник М. О. [18]	2014	150	Гострий та хронічний пієлонефрит, спричинений мікст-інфекцією	Підвищення ефективності комплексної терапії, зниження частоти рецидивів захворювання
Шведюк С. В. [32]	2003	22	Урогенітальний хламідіоз у поєднанні з генітальним герпесом	Підвищення ефективності терапії, зниження частоти рецидивів захворювання

Гринкевич Т. М. [11]	2005	120	Генітальний герпес	Значне зменшення клінічних проявів захворювання, зниження частоти рецидивів
Баєв А. І. [5]	2011	140	Змішані ППСШ	Клінічне покращення, нормалізація імунологічних та біохімічних показників

Критерії включення

Дослідження, включені в метааналіз, відповідали таким критеріям:

1. Контрольні дослідження, що передбачають наявність контролю або контрольної групи та сфокусовані на вивченні клінічної ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ (ВПГ-1, ВПП-2) та мікст-інфекції (ВПГ, бактерії, найпростіші, гриби) у пацієнтів старше 18 років.

2. Обов'язкове підтвердження клінічного діагнозу.

3. Опубліковані дані про оцінку ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® є повними. Дослідження, які не відповідали заявленим критеріям, з метааналізу виключали.

Усім пацієнтам до початку лікування та після закінчення було проведено ретельне обстеження, що включало загальноприйняті клінічні та лабораторні дослідження, ультразвукове дослідження, дослідження показників клітинного та гуморального імунітету. Як основний метод діагностики були використані методи імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Метааналіз наступних клінічних досліджень проводили за статистично значущими показниками:

1. Динаміка клінічних симптомів і проявів ГВІ у дорослих пацієнтів на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®:

- частота випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ;
- частота елімінації ВПП-1 і ВПП-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ.

2. Динаміка клінічних симптомів і проявів мікст-інфекції (ВПГ, бактерії, найпростіші, грибки) у категорії дорослих пацієнтів на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®:

- частота випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекцією;
- частота випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією;
- частота випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією.

3. Профілактика виникнення рецидивного захворювання після завершення курсу лікування:

- частота виникнення рецидивів офтальмогерпесу;
- частота виникнення рецидивів генітального герпесу;
- частота виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією;
- частота виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями.

Результати клінічних досліджень за даними показникам представлені в табл. 2–10.

Таблиця 2. Частота випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ

Автор, рік	Основна група		Контрольна група	
	Кількість хворих на лікуванні лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД® і мали позитивну динаміку клінічних симптомів	Загальна кількість пацієнтів
Шведюк С. В., 2003	9	11	8	11
Гопчук О. М., 2006	29	35	20	35
Лісовий В. Н., 2006	27	30	17	24
Клименко П. М., 2012	19	30	5	10
Запольський М. С., 2012	31	32	16	26
Корнацька А. Г., 2015	35	35	35	35
Всього	150	173	101	141

За показником «Частота випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ» на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® досліджено 314 пацієнтів, з яких 173 склали основну групу, а 141 – контрольну.

Таблиця 3. Частота елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких спостерігалася помітне виведення ВПГ-1 і ВПГ-2	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД® і мали помітну елімінацію ВПГ-1 і ВПГ-2	Загальна кількість пацієнтів
Гопчук О. М., 2006	29	35	20	35
Лісовий В. Н., 2006	27	30	17	24
Всього	56	65	37	59

За показником «Частота елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ» на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® досліджено 124 пацієнти з ГВІ, з яких 65 склали основну групу, а 59 – контрольну.

Таблиця 4. Частота випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗИД® і мали позитивний ефект від лікування	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД® і мали позитивний ефект від лікування	Загальна кількість пацієнтів
Ромащенко О. В., 2005	25	30	19	30

Баєв А. І., 2011	72	80	43	60
Рак Л. М., 2013	28	32	21	32
Бенюк В. О., 2015	34	35	33	35
Всього	159	177	116	157

За показником «Частота випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями» на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® досліджено 334 пацієнти з запальними захворюваннями геніталій, зумовлених мікст-інфекціями, з них 177 склали основну групу, а 157 – контрольну.

Таблиця 5. Частота випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнок, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, у яких спостерігалось помітне покращення стану мікрофлори піхви	Загальна кількість пацієнок	Кількість пацієнок, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® та мали помітне покращення стану мікрофлори піхви	Загальна кількість пацієнок
Ромашенко О. В., 2005	25	30	18	30
Гопчук О. М., 2006	29	35	20	35
Рак Л. М., 2013	27	32	19	32
Всього	81	97	57	97

За показником «Частота випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок із запальним захворюванням геніталій, зумовленими мікст-інфекцією» на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® досліджено 194 пацієнтки з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією, з них 97 склали основну групу, а 97 – контрольну.

Таблиця 6. Частота випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнок, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, у яких виявлена позитивна динаміка локальних змін шийки матки	Загальна кількість пацієнок	Кількість пацієнок, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® та мали позитивну динаміку локальних змін шийки матки	Загальна кількість пацієнок
Ромашенко О. В., 2005	6	30	2	30
Рак Л. М., 2013	18	32	3	32
Всього	24	62	5	62

За показником «Частота випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією» на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® досліджено 124 пацієнтки з захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією, з яких 62 склали основну групу, а 62 – контрольну.

Таблиця 7. Частота виникнення рецидивів офтальмогерпесу

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® і мали рецидив офтальмогерпесу	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® та мали рецидив офтальмогерпесу	Загальна кількість пацієнтів
Петруня А. М., 2003	2	22	5	25
Риков С. О., 2010	4	50	22	50
Всього	6	72	27	75

За показником «Частота виникнення рецидивів офтальмогерпесу» на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® досліджено 147 пацієнтів з герпетичним кератитом і увеїтом, з яких 72 склали основну групу, а 75 – контрольну.

Таблиця 8. Частота виникнення рецидивів генітального герпесу

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® і мали рецидив генітального герпесу	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® і мали рецидив генітального герпесу	Загальна кількість пацієнтів
Шведюк С. В., 2003	2	11	5	11
Гринкевич Т. М., 2005	39	49	45	51
Сундуков А. В., 2008	10	22	24	30
Запольський М. С., 2012	4	32	9	26
Клименко П. М., 2012	2	30	3	10
Всього	57	144	86	128

За показником «Частота виникнення рецидивів генітального герпесу» на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® досліджено 272 пацієнти з генітальним герпесом, з яких 144 склали основну групу, а 128 – контрольну.

Таблиця 9. Частота виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, у яких був рецидив хронічного пієлонефриту	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД® і мали рецидив хронічного пієлонефриту	Загальна кількість пацієнтів
Сидоренко Є. В., 2010	14	85	33	110
Колесник М. О., 2014	0	60	6	90
Всього	14	145	39	200

За показником «Частота виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією» на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® досліджено 345 пацієнтів з хронічним пієлонефритом, з яких 145 склали основну групу, а 200 – контрольну.

Таблиця 10. Частота виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями

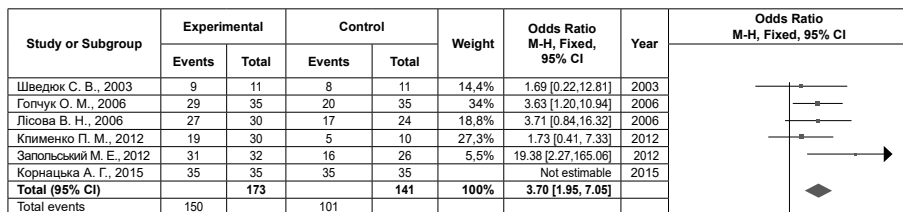
Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість хворих на лікуванні ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких виникли рецидиви запальних захворювань статевих органів	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД® та мали рецидиви запальних захворювань статевих органів	Загальна кількість пацієнтів
Ромашенко О. В., 2005	1	30	5	30
Рак Л. М., 2013	1	32	5	32
Всього	2	62	10	62

За показником «Частота виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями» на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® досліджено 124 пацієнти з рецидивними захворюваннями геніталій, зумовлених мікст-інфекціями, з яких 62 склали основну групу, а 62 – контрольну.

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка клінічних симптомів і проявів ГВІ у дорослих пацієнтів на фоні лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®.

На рис. 1 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® в основній і контрольній групах.



Heterogeneity: $\text{Chi}^2=3.94$; $\text{df}=4$ ($P=0.41$); $I^2=0\%$
Test for overall effect: $Z=3.99$ ($P<0.0001$)

Рис. 1. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ

Значення критерію χ -квадрат ($R=0,41$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0001$) демонструє значущість выбраного ефекту.

Значення співвідношення шансів ($OR=3,70$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® в основній групі в 3,70 раза вища, ніж у контрольній.

За даним показником найвагомішим є дослідження Гопчук О. М. (2006), в якому показано, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії герпесвірусних уражень геніталій, порівняно з традиційними методами, відрізняється більшою клінічною, мікробіологічною та імунологічною ефективністю [9]. В дослідженні, проведеному Запольським М. Е. (2012) відзначається, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® здатне достовірно знизити вміст ЦІК ($p < 0,05$), збільшити вміст ІgG [12]. Корнацька А. Г. (2015) приходять до висновку, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (інтравагінальні тампони з розчином препарату) дозволяє підвищити рівень показників місцевого імунітету (секреторний ІgА, лізоцим, C₃-компонент комплементу) [16].

На рис. 2 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення співвідношення шансів частоти елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявленої за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

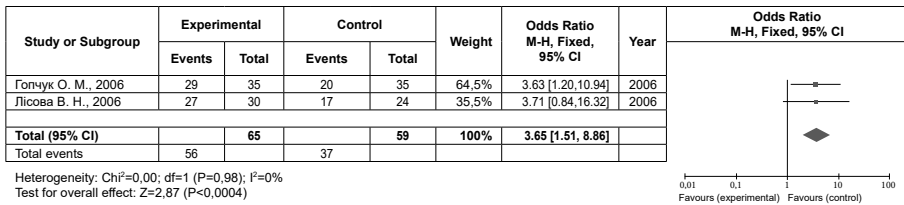


Рис. 2. Результати метааналізу на основі виявлення співвідношення шансів частоти елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявленої за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ

Значення критерію χ^2 ($R=0,98$) і I²-тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,004$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення співвідношення шансів ($OR=3,65$) свідчить про те, що ймовірність частоти елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявленої за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, в основній групі в 3,65 рази вища, ніж в контрольній.

Найбільшу значимість представляє дослідження Гопчук О. М. (2006), в якому показано, що терапія з включенням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® дозволяє достовірно збільшити кількість CD4+ лімфоцитів і НК-клітин до нормальних величин, збільшити кількість ІФН- γ та ІФН- α [9]. В дослідженні, проведеному Лісовим В. Н. і співавт. (2006) відзначено, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® збільшує позитивний ефект проведеної терапії на 15–20% [19].

Динаміка клінічних симптомів і проявів мікст-інфекцій (ВПГ, бактерії, найпростіші, грибки) у дорослих пацієнтів на тлі лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД®.

На рис. 3 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

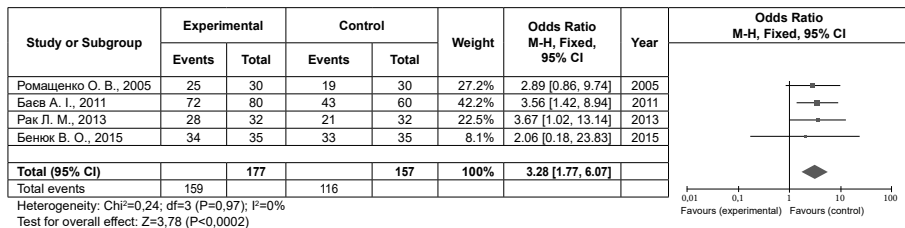


Рис. 3. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями

Значення критерію χ^2 ($R=0,97$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрано модель із фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0002$) демонструє значущість вибраного ефекту. Значення відношення шансів ($OR=3,28$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, викликаних мікст-інфекціями після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®], в основній групі в 3,28 раза вища, ніж у контрольній.

Найбільш вагомим є дослідження Басва А. І. і співавт. (2011), які відзначають найважливіші клініко-імунологічні зміни при застосуванні препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®]: збільшення відносного процентного вмісту CD3, CD4, CD20-лімфоцитів; зменшення вмісту CD8-лімфоцитів і співвідношення CD4/CD8; нормалізація показників основних класів імуноглобулінів А, М і G [5]. Бенюк В. О. (2015) відзначає, що свідченням ефективності терапії із застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®] в інших обстежуваних групах виявилось достовірне збільшення показників місцевого імунітету. Зокрема, рівень секреторного Ig А і рівень лізоциму – підвищилися вже до 14-го дня лікування, залишаючись достовірно високими протягом усього періоду спостереження (для секреторного Ig А: 1 641,9 мкг/л – на скринінгу; 2 154,2 мкг/л – на 14-й день; 2 859,3 мкг/л – до закінчення 4-тижневого спостереження; для лізоциму: 26,7 мкг/л – на скринінгу; 48,2 мкг/л – на 14-й день; 39, 0 мкг/л – до закінчення 4-тижневого спостереження); рівень C₃-компонента комплементу – збільшився в основній групі на 14-у добу лікування і повернувся до вихідного рівня до завершення 4-тижневого періоду спостереження (24,7 мкг/г білка – на скринінгу; 33,0 мкг/г білка – на 14 добу), 24,5 мкг/г білка – до завершення 4-тижневого спостереження [7].

На рис. 4 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення співвідношень шансів частоти випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекціями після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®] в основній і контрольній групах.

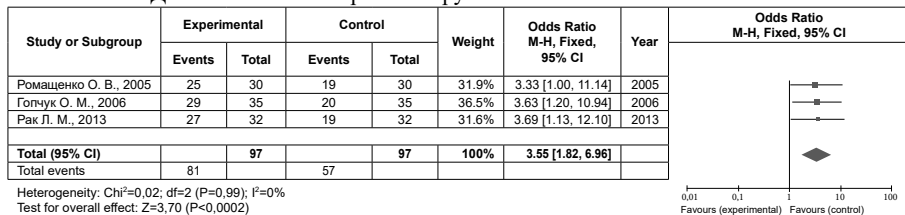


Рис. 4. Результати метааналізу на основі виявлення співвідношень шансів частоти випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекціями

Значення критерію χ^2 ($R=0,99$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель із фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0002$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=3,55$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 3,55 раза вища, ніж у контрольній.

Найбільшу значимість представляє дослідження Гопчук О. М. (2006), в якому відзначається, що включення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® до складу комплексної терапії герпетичної інфекції у жінок сприяє нормалізації мікробіоценозу піхви [9].

На рис. 5 показано Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення співвідношень шансів частоти випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

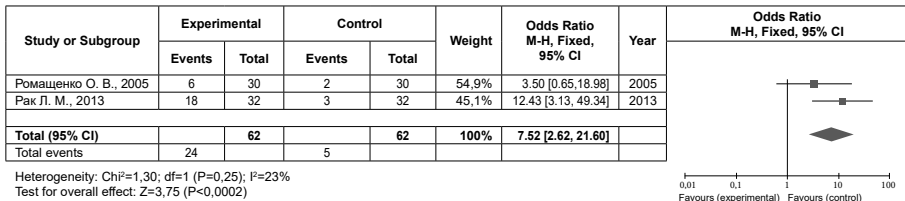


Рис. 5. Результати метааналізу на основі виявлення співвідношень шансів частоти випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекціями

Значення критерію χ^2 ($R=0,25$) і I^2 -тесту ($I^2=23\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0002$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=7,52$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, викликаними мікст-інфекцією, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 7,52 раза вища, ніж у контрольній. За цим показником найбільшу вагу має дослідження Ромашенко О. В. і співавт. (2005), які відзначають, що використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® характеризувало розвиток крайової та мозаїчної епітелізації ерозованої поверхні шийки матки до кінця лікування у 8 (26,2%) хворих, а епітелізації – у 6 пацієток (20%) [27].

Профілактика виникнення рецидивів захворювання після завершення курсу лікування

На рис. 6 показано Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів офтальмогерпесу після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

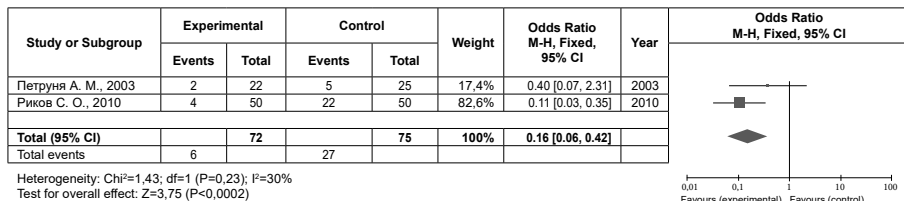


Рис. 6. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів офтальмогерпесу

Значення критерію χ^2 ($R=0,23$) і I^2 -тесту ($I^2=30\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0002$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення шансів ($OR=0,16$) свідчить про те, що ймовірність частоти виникнення рецидиву офтальмогерпесу (кератиту, увеїту) після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 6,25 рази нижча, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Рикова С. О. і співавт. (2010), в якому показано, що включення протівірусного та імуномодулюючого препарату ПРОТЕФЛАЗІД® до комплексної терапії лікування герпетичного кератиту дозволяє скоротити тривалість лікування пацієнтів (в середньому на 4–5 днів) і знизити частоту рецидивів – на 36% [26]. В дослідженні, проведеному Петруня А. М. і співавт. (2003) відзначається, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в комплексній терапії та імунореабілітації хворих рецидивуючим герпетичним кератитом сприяє поліпшенню клінічних показників, зниженню частоти ускладнень даного захворювання, збільшенню тривалості ремісії хвороби та скороченню частоти рецидивів. Автори приходять до висновку, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при герпетичному кератиті можна вважати патогенетично обґрунтованим і доцільним [24].

На рис. 7 показано Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидиву генітального герпесу після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

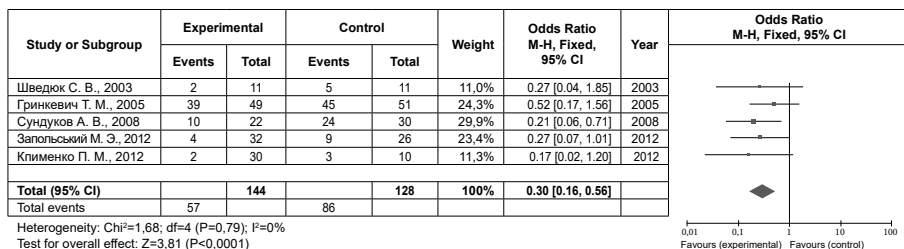


Рис. 7. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів генітального герпесу

Значення критерію χ^2 ($R=0,79$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,0001$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення шансів співвідношення ($OR=0,30$) свідчить про те, що ймовірність частоти виникнення рецидивів генітального герпесу після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 3,33 раза нижча, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу представляє дослідження Сундукова А. В. і співавт. (2008), які відзначають високу ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні генітального герпесу, яка виражалася в значному скороченні термінів захворювання та значному зниженні числа рецидивів [30]. До подібних висновків приходять Шведюк С. В. і співавт. (2003), які відзначили, що при больовому генітальному герпесі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє регресії клінічних симптомів захворювання, нормалізації судинного малюнка слизової сечовипускального каналу, очищенню від нальоту ерозивно-язвових дефектів, зникненню болючості при сечовипусканні [32]. В дослідженні Клименко П. М. і співавт. (2012) показано, що включення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® до схеми лікування дозволило скоротити тривалість рецидивів генітального герпесу в хворих основної групи в 1,5 раза, порівнюючи з контрольною, і знизити кількість рецидивів в 4,5 раза [15].

На рис. 8 показано Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидиву хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

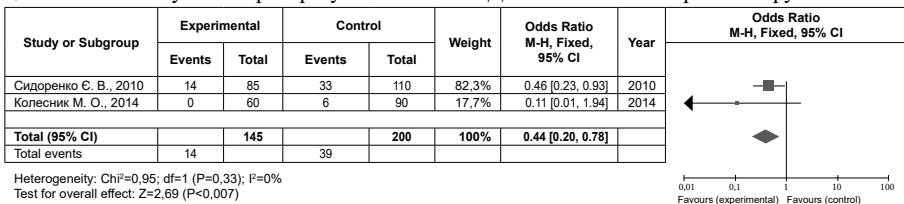


Рис. 8. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидиву хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією

Значення критерію χ -квадрат ($R=0,33$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,007$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,40$) свідчить про те, що ймовірність частоти виникнення рецидиву хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 2,5 раза нижча, ніж у контрольній.

Найбільше значення має дослідження, проведене Сидоренко Є. В. (2010), в якому показано, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє позитивній динаміці клінічного стану, а також функціональній активності імунокомпетентних клітин і стану антиоксидантної системи [29]. Колесник М. О. і співавт. (2014) у своєму дослідженні вважають препарат ПРОТЕФЛАЗІД® необхідним компонентом терапії пацієнтів з хронічним пієлонефритом, на фоні ГВІ, застосування якого попереджує виникнення рецидивів даного захворювання [18].

На рис. 9 показано Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення співвідношень шансів частоти виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекцією, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній і контрольній групах.

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Ромашенко О. В., 2005	1	30	5	30	49,9%	0.17 [0.02, 1.58]	2005	
Рак Л. М., 2013	1	32	5	32	50,1%	0.17 [0.02, 1.58]	2013	
Total (95% CI)		62		62	100%	0.17 [0.04, 0.83]		
Total events	2		10					

Heterogeneity: Chi²=0,00; df=1 (P=0,99); I²=0%
Test for overall effect: Z=2,20 (P<0,03)

Рис. 9. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями

Значення критерію χ^2 ($R=0,99$) і I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних дослідження, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Р-значність критерію Фішера ($P=0,03$) демонструє значущість вибраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,17$) свідчить про те, що ймовірність частоти виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, викликаних мікст-інфекціями, після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі в 5,88 разів нижча, ніж у контрольній.

Найбільше значення мають дослідження Рак Л. М. і співавт. (2013) які відзначили, що частота виникнення рецидивів запальних процесів придатків матки, зумовлених мікст-інфекцією, у пацієнтів контрольної групи становила $15,6 \pm 0,5\%$, а у пацієток, які для лікування використовували препарат ПРОТЕФЛАЗІД® – $3,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), що підтверджує його клінічну ефективність і доцільність застосування в комплексі протизапальної терапії даної категорії пацієток [25]. Дослідження Ромашенко О. В. і співавт. (2005) показали, що включення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® в комплексну терапію запальних захворювань геніталій на фоні ГВІ у жінок супроводжувалося відновленням до рівня норми титрів сироваткового ІФН, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного і гуморального імунітету вже через 3 місяці після закінчення лікування. Через 6 місяців після закінчення лікування показники імунітету у пацієнтів, в схему терапії яких був включений препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, не відрізнялися від контрольних [27].

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості був проведений таким чином, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані, виходячи з індивідуального дослідження. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження суттєво не пов'язане з об'єднаними даними, що вказує на статистично достовірні результати.

Оцінка необ'єктивності публікацій

Воронкоподібна діаграма (Funnel plot) була використана для оцінки необ'єктивності публікацій, включених до дослідження (рис. 10–18). Практично всі значення SE на рис. 10–18 знаходяться в межах воронки, що свідчить про відсутність систематичних помилок.

Проведений метааналіз дозволив збільшити доказову базу ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні категорії дорослих пацієнтів з герпесвірусною (ВПГ-1, ВПГ-2) та мікст-інфекціями. Було відібрано 16 публікацій результатів клінічних досліджень ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® за участі 1 336 дорослих пацієнтів з ГВІ (моно- та мікст-інфекції) за період з 2003 по 2015 роки. Метааналіз наступних клінічних досліджень проводили за статистично значущими показниками:

1. Динаміка клінічних симптомів і проявів ГВІ у дорослих пацієнтів на фоні лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®:

- частота випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ;
- частота елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ.

2. Динаміка клінічних симптомів і проявів мікст-інфекції (ВПГ, бактерії, найпростіші, грибки) у дорослих пацієнтів на фоні лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®:

- частота випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями;
- частота випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією;
- частота випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією.

3. Профілактика виникнення рецидивного захворювання після завершення курсу лікування:

- частота виникнення рецидивів офтальмогерпесу;
- частота виникнення рецидивів генітального герпесу;
- частота виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією;
- частота виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями.

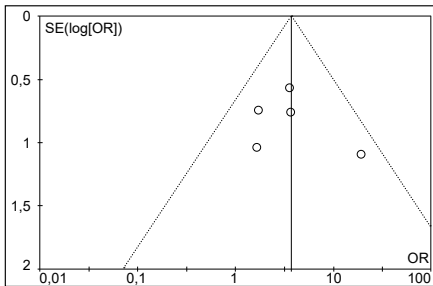


Рис. 10. Funnel plot для показника «Частота випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ»

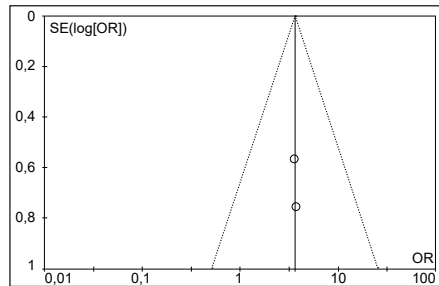


Рис. 11. Funnel plot для показника «Частота елімінації ВПГ-1 і ВПГ-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ»

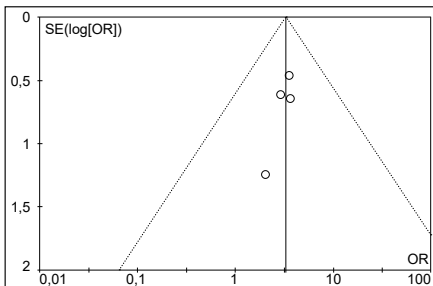


Рис. 12. Funnel plot для показника «Частота випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями»

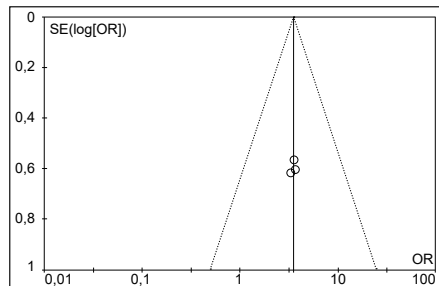


Рис. 13. Funnel plot для показника «Частота випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекціями»

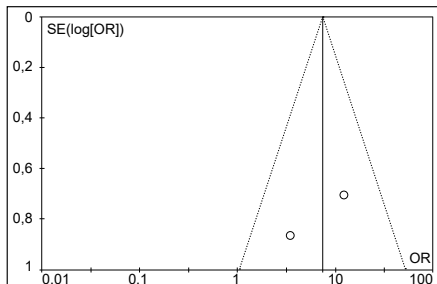


Рис. 14. Funnel plot для показника «Частота випадків позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок з запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією»

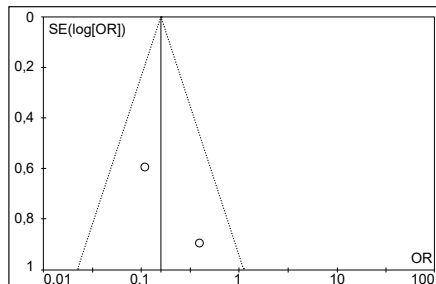


Рис. 15. Funnel plot для показника «Частота виникнення рецидивів офтальмогерпесу»

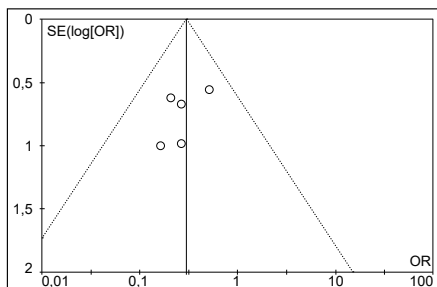


Рис. 16. Funnel plot для показника «Частота виникнення рецидивів генітального герпесу»

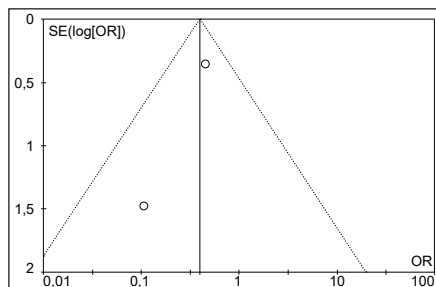


Рис. 17. Funnel plot для показника «Частота виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, зумовленого мікст-інфекцією»

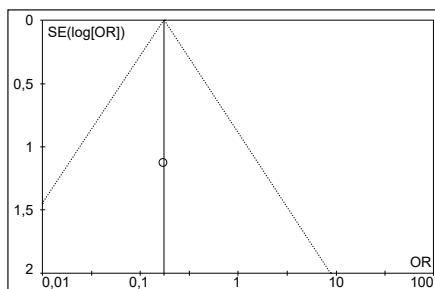


Рис. 18. Funnel plot для показника «Частота випадків виникнення рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекцією»

Заклучення

Виконаний метааналіз підтверджує ефективність і доцільність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у клінічній практиці, на основі таких отриманих результатів:

1. При застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у пацієнтів старше 18 років з ГВІ (ВПГ-1, ВПП-2) спостерігали позитивну динаміку клінічних симптомів захворювань на фоні лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®:

- ймовірність частоти випадків позитивної динаміки клінічних симптомів у хворих з ГВІ після застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® в основній групі в 3,70 раза вища, ніж у контрольній;

- ймовірність частоти елімінації ВПП-1 і ВПП-2, виявлена за допомогою ПЛР у хворих з ГВІ в основній групі, була в 3,65 раза вища, ніж у контрольній.

2. При застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у пацієнтів старше 18 років з мікст-інфекцією (ВПП, бактерії, найпростіші, грибки) спостерігали позитивну динаміку клінічних симптомів захворювання:

- ймовірність частоти випадків позитивного ефекту лікування запальних захворювань геніталій, обумовлених мікст-інфекціями в основній групі була в 3,28 раза вища, ніж у контрольній;

- вірогідність частоти випадків поліпшення стану мікрофлори піхви у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекціями в основній групі була в 3,55 раза вища, ніж у контрольній;

- ймовірність частоти позитивної динаміки локальних змін шийки матки у жінок із запальними захворюваннями геніталій, зумовленими мікст-інфекцією в основній групі була в 7,52 раза вища, ніж у контрольній.

3. Застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у пацієнтів старше 18 років сприяло профілактиці виникнення рецидивів захворювання після завершення курсу лікування:

- ймовірність виникнення рецидивів офтальмогерпесу в основній групі була в 6,25 раза нижча, ніж у контрольній;

- ймовірність частоти виникнення рецидивів генітального герпесу в основній групі була в 3,33 раза нижча, ніж у контрольній;

- ймовірність виникнення рецидивів хронічного пієлонефриту, викликаного мікст-інфекцією в основній групі, була в 2,5 раза нижча, ніж у контрольній;

- вірогідність виникнення частоти рецидивів запальних захворювань геніталій, зумовлених мікст-інфекціями в основній групі була в 5,88 раза нижча, ніж у контрольній.

Проведений метааналіз результатів клінічних досліджень свідчить про високу ефективність і безпеку застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® для лікування пацієнтів старше 18 років з герпесвірусною (ВПГ-1, ВПП-2) та мікст-інфекціями. Застосування лікарського засобу в терапії різних клінічних форм ГВІ сприяє позитивній динаміці основних клінічних симптомів захворювань, елімінації ВПП-1, ВПП-2, профілактиці виникнення рецидивних захворювань (офтальмогерпес, генітальний герпесу) після завершення курсу лікування. Терапія мікст-інфекції (ВПП, бактерії, найпростіші, грибки) із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® сприяє позитивній динаміці захворювань, поліпшенню стану мікрофлори піхви і позитивній динаміці локальних змін шийки матки у жінок з рецидивними захворюваннями геніталій, а також профілактиці виникнення рецидивів захворювань геніталій і хронічного пієлонефриту.

Враховуючи хорошу переносимість, високий профіль безпеки, комплексну дію на збудники вірусних інфекцій, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® можна рекомендувати як ефективний і безпечний противірусний засіб для лікування захворювань, зумовлених ГВІ (ВПГ-1, ВПГ-2) і мікст-інфекцій у категорії дорослих пацієнтів.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Kaminsky V. V., Litus O. I., Grynevych O. Y., et al.: PROTEFLAZID®: efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review). *Science and Education Studies*, 2015; V3, 2 (16): 705–727.
2. Kaminsky V., Chernyshov V., Grynevych O., et al.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections. *Polski Merkurusz Lekarski*, 2017; Tom XLII, 249: 51–56.
3. Kramarev S., Mikhailov V., Grynevych O., et al.: Meta-Analysis of clinical trials results of efficacy and safety of the drug Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in children. *Asian Journal of Scientific and Educational Research*, 2016; January-June 1 (19): 766–783.
4. Ventskivsky B., Grynevych O., Mikhailov V., et al.: Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results. *American Journal of Science and Technologies*, 2016; January-June, 1 (21): 983–1002.
5. Басв А. І., Алієва А. Т., Кузієва Г. Д. та ін.: Обґрунтування застосування Протефлазид® у комплексній терапії мікст – ППСШ (1–4). *Питання дерматології та венерології*, 2011; 3–4 (47–48): 24–37.
6. Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А. та ін.: Терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазид® при змішаній уrogenітальній вірусно-бактеріальній інфекції. *Здоров'я жінки*, 2016; 2 (108): 162–166.
7. Бенюк В. О.: Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид®, супозиторії виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид®, краплі виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок з уrogenітальною вірусно-бактеріальною інфекцією (2 фази). (Звіт). Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. К., 2015; 72.
8. Глей А. І.: Протефлазид® у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр. *Сучасні інфекції*, 2005; 3–4: 121–124.
9. Гопчук О. М.: Корекція порушень менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2006; 1: 187–190.
10. Гошко Е. Л., Рибалко С. Л., Матяш В. І. та ін.: Вивчення інтерферогенної та імуномодулюючої активності Протефлазиду у хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи. *Лабораторна діагностика*, 2005; 4 (34): 30–35.
11. Гринкевич Т. М.: Сучасні методи лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку: Автореф. дис. к-та мед.наук: спец. 14.10.10 «Акушерство та гінекологія». К., 2005; 20.
12. Запольський М. Е.: Багатоморфна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусом. *Епідеміологія та патогенетично обґрунтована терапія. Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія*, 2012; 8 (57): 1–5.
13. Камілов Х. М., Йулдошева М. Н., Касимова М. С. та ін.: Оцінка ефективності препарату Протефлазид® у комплексному лікуванні герпетичних увейтів. *Офтальмологія*, 2012; 2 (9): 62–64.
14. Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й.: Протефлазид® у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування. *Здоров'я жінки*, 2014; 6 (92): 160–164.
15. Клименко П. М., Гурженко Ю. Н., Лукман І. Мухамад та ін.: Застосування препарату Протефлазид® для лікування хворих з уrogenітальним герпесом. *Здоров'я чоловіка*, 2012; 4: 82–85.

16. Корнацька А. Г.: Порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату Протефлазид® сулозиторії виробництва ТОВ «Фармекс Груп» та препарату Протефлазид®, краплі виробництва ПАТ «Фітофарм» у пацієнок із загостренням герпетичної інфекції (2 фаза) (Звіт). ПАГ НАНМ України, К. 2015; 83.
17. Корнацька А. Г., Ревенько О. Е., Гриневич О. Й. та ін.: Терапевтична ефективність та безпека сулозиторіїв та крапель Протефлазид® у пацієнок із загостренням герпетичної інфекції. *European Journal of Scientific Research*, 2016; 1(13): 507–522.
18. Колесник М. О., Дряньська В. С., Драннік Г. М. та ін.: Вплив імунокорекції на стан цитокінової ланки I SLPI у хворих на пієлонефрит. *Український журнал нефрології та діалізу*, 2014; 1 (41): 19–29.
19. Лісовий В. Н., Яковлева Е. В.: Препарат Протефлазид® у терапії хворих на генітальний герпес. *Здоров'я чоловіка*, 2006; 1: 128–131.
20. Матяш В. І., Гриневич О. Й., Панасюк О. Л. та ін.: Протефлазид®: специфічна активність при інфекціях, спричинених вірусами герпесу в умовах доклінічного вивчення та ефективність/безпека застосування у клінічній практиці (систематичний огляд). *Yale Review of Education and Science*, 2015; 1 (16): 423–462.
21. Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В.: Механізм імуноспрямованої дії Протефлазиду під час вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності герпесвірусної етіології. *Здоров'я жінки*, 2007; 1 (29): 111–114.
22. Нікіфорова Т. О., Пюрик В. Ф., Дикий О. Б. та ін.: Клініко-імунологічна ефективність Протефлазиду у хворих на Епштейна-Барр-вірусну інфекцію. *Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Тернопіль*, 2004; 158.
23. Панасюк О. Л.: Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду (Звіт). *Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, К.*, 2007; 89.
24. Петруня А. М., Вороніков С. В.: Ефективність Протефлазиду у комплексній терапії хворих на рецидивуючий герпетичний кератит. *Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології»*, Київ – Луганськ – Харків; 2003: 309–314.
25. Рак Л. М., Юзько О. М.: Застосування індукторів ендогенних інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки. *Здоров'я жінки*, 2013; 7 (83): 138–140.
26. Риков С. О., Знаменська М. А.: Сучасні погляди на етіологію та лікування герпетичних кератитів. *Новини медицини та фармації*, 2010; 324: 1–4.
27. Ромащенко О. В., Руденко А. В., Рибалко С. Л.: Клініко-мікробіологічна, імунологічна оцінка ефективності використання Протефлазиду у комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2005; 1: 89–93.
28. Рижко П. П., Рощенко Л. В.: Лікування герпесвірусної інфекції із застосуванням препарату Протефлазид у дерматовенерологічній практиці. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія Спецвипуск*, 2012; 1: 1–3.
29. Сидоренко С. В.: Фактори міжклітинної кооперації імунної системи та можливості імунокорекції у хворих на хронічний пієлонефрит: Автореф. дис.к-та мед.наук: спец. 14.03.08 «Імунологія та алергологія». К., 2010; 24.
30. Скринь А. В.: Звіт про результати клінічних випробувань препарату Протефлазид® у терапії герпесвірусних інфекцій (Звіт). *МДМСУ. М.* 2008; 16.
31. Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Вальчук І. В.: Ефективність монотерапії препаратом Протефлазид® при лікуванні хворих на хронічну EBV-вірусну інфекцію в стадії реактивації. *Імунологія та алергологія*, 2008; 1: 3–9.

32. Шведюк С. В., Шеданія І. Е., Балкарова А. Л.: Протефлазид® у лікуванні уrogenітального хламідіозу, що поєднується з генітальним герпесом. Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології», 2003, Київ – Луганськ – Харків; 376–380.

Подяка. Автори статті висловлюють особливу вдячність Михайлоєу В. С., Лесніковій Д. В., Яценко Л. А. – спієробітникам НДІ статистичних досліджень (Київ, УКРАЇНА) за їх допомогу в організації та проведенні дослідження.

Посилання: Matyash V., Grynevych O., Broun T. Proteflazid®: treatment of herpesvirus and mixed infections. Meta-analysis of clinical trials results // Polski Mercuriusz Lekarski. – 2018. – V X88LIV. – №263. – P. 236–247.

4.2. ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУПОЗИТОРІЇВ ПРОТЕФЛАЗИД® ПРИ ЗМІШАНІЙ УРОГЕНІТАЛЬНІЙ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНІЙ ІНФЕКЦІЇ

В. О. Бенюк¹, О. Й. Гриневиц², І. А. Усевич¹, І. С. Сікачова¹, Д. В. Шепетько²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

ТHERAPEUTIC EFFICACY OF PROTEFLAZID® (SUPPOSITORY) AMONG THE PATIENTS WITH GENITOURINARY VIRAL-BACTERIAL INFECTION

V. O. Benyuk¹, O. Y. Grynevych², I. A. Usevych¹, I. S. Sikachova¹, M. V. Shepetko²

¹National Medical University named after O. O. Bogomołtsa, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

Abstract

The article reports of Phase II clinical trial results for PROTEFLAZID® (suppository), among the patients with genitourinary viral;bacterial infection. It had been shown high therapeutic efficacy PROTEFLAZID® (suppository) with comparable values for PROTEFLAZID® (drops in the form of vaginal tampon with the drug solution). Presented data allowed to draw conclusion that PROTEFLAZID® (suppository) can be recommended for implementation in clinical practice as a drug with high efficacy and good tolerability for the treatment of genitourinary viral;bacterial infection.

Key words: PROTEFLAZID® (suppository); PROTEFLAZID® (drops); *Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L., flavonoids; viral-bacterial mixed infection, Herpes genitalis, Chlamydia.

Вступ

Відповідно до оцінок експертів ВООЗ, щорічно в розвинених країнах реєструють 20 млн нових випадків інфікування вірусом герпесу [1, 5]. Хламідіоз – також одне з найбільш превалуючих захворювань, що передаються статевим шляхом. Стосовно захворюваності по Україні зведених статистичних даних немає, але по США реєструється понад 4 млн нових випадків інфікування на рік [2]. Наявність хламідійної інфекції підвищує ризик зараження ВІЛ-інфекцією та іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом (Siewert K. та співавтори, 2005; Workowski K.A., Berman S.M., 2006).

За цих обставин особливу актуальність набуває питання створення нових та вдосконалення наявних методів патогенетичної терапії при лікуванні змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій уrogenітального тракту. Зустрічаються повідомлення про виникнення резистентних форм герпетичної інфекції та персистуючої хламідійної інфекції [3, 7]. Тому раціональна етіотропна та імунореабілітаційна терапія з впливом на місцевий імунітет слизових оболонок є необхідними етапами, що дозволяють надійно запобігти хронізації захворювання та персистенції інфекції. Одним із таких нових вітчизняних препаратів, що отримали в останні роки широкий попит у фахівців та населення, став лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®.

Вибір лікарської форми у вигляді супозиторіїв не випадковий, оскільки це дозволяє успішно застосовувати ПРОТЕФЛАЗИД® за місцем розвитку інфекційного процесу при терапії пацієнтів різного віку та функціонального стану.

Вибір препарату для лікування був зумовлений наступними характеристиками лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Діюча речовина препарату (флавоноїди) інгібує синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів РНК-, ДНК-полімераз, тимідинкінази та зворотної транскриптази; має імунотропні властивості. Встановлено, що діюча речовина сприяє активації синтезу ендогенних альфа-та гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекцій. У клінічних дослідженнях доведено, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим і C₃-компонент комплементу). При генітальному герпесі препарат запобігає виникненню нових елементів висипу, знижує ймовірність дисемінації та вісцеральних ускладнень, прискорює загоєння ушкоджень. При вагінозах, вагінітах та запальних захворюваннях шийки матки сприяє відновленню місцевого імунітету та більш швидкій та ефективній елімінації збудника. ПРОТЕФЛАЗІД® має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин. Препарат є модулятором апоптозу, посилюючи дію апоптозіндукуючих факторів, а саме: активуючи каспазу 9, сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин і первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) пройшов апробацію під час клінічних досліджень переносимості (І фаза). Крім того, безпека та ефективність застосування діючих речовин препарату доведена у процесі широкого клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з 2001 року.

Вибір препарату базисної терапії проведено на основі Наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 р., а також №286 від 07.06.2004 р., які регламентують надання допомоги при дерматовенерологічній патології. Згідно з даними наказів, лікувальна програма, що застосовується під час хламідійної інфекції, включає прийом препарату азитроміцин у стандартних дозуваннях. Рекомендації щодо доповнення етіотропної терапії імунокоригуючими препаратами при лікуванні герпесвірусної патології та хламідіозу є в програмах лікування, застосовуваних колегами за кордоном [4, 8].

Мета дослідження

Оцінка ефективності комбінації препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) з препаратом Азімед – таблетки, покриті оболонкою, по 500 мг; порівнюючи з комбінацією лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) з препаратом Азімед – таблетки покриті оболонкою по 500 мг у пацієнок з урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією.

Таблиця 1. Розподіл випробуваних за показниками гінекологічного анамнезу

Показник	Основна група, n=35		Контрольна група, n=35		Значимість відмінностей*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Пологи	10	28,6	14	40,0	0,4500
Аборти	15	42,9	12	34,3	0,6234
Невиношування вагітності	9	25,7	7	20,0	0,7759
Порушення менструального циклу	2	5,7	1	2,9	1,000
Примітка * – оцінка виконана за допомогою критерію χ^2 квадрат з поправкою на безперервність Йтеса в комбінації з точним критерієм Фішера.					

Матеріали та методи

Завдання дослідження:

- вивчити терапевтичну ефективність досліджуваного препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у пацієнок з урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією;
- вивчити терапевтичну ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у пацієнок з урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією;
- порівняти результати лікування в основній та контрольній групах з метою оцінки ефективності лікування.

У дослідженні взяли участь 70 жінок віком від 18 до 51 року, які були поділені, згідно зі схемою рандомізації, на дві групи – основну та контрольну в співвідношенні 1:1. Пацієнтки обох груп, як базисну терапію, отримували препарат Азімед – таблетки покриті оболонкою по 500 мг. Препарат приймали per os за схемою: 1 день лікування – 1,0 г, 2–5-й день лікування – по 0,5 г на день.

Додатково пацієнткам I (основної) групи був призначений досліджуваний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 14 діб на фоні базисної терапії.

Пацієнткам II (контрольної) групи призначали референтний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у формі вагінальних тампонів із розчином препарату. Для приготування розчину 3,0 мл (72–75 капель) препарату розвели в 20 мл фізіологічного розчину хлориду натрію. Час експозиції вагінальних тампонів – 30–40 хв, проводити процедури слід було 2 рази на добу протягом 14 діб.

Контроль показників проводили до початку дослідження, після закінчення курсу терапії та через 4 тижні після закінчення лікування. Висновок про ефективність формували на підставі оцінки результатів дослідження мазків-зіскребків з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки методом ПЛР на наявність хламідійної ДНК та ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 до моменту завершення курсу лікування та періоду спостереження. Препарат вважали ефективним при відсутності ДНК *Chlamydia trachomatis* у матеріалі, взятому з осередку ураження, при дворазовому лабораторному контролі методом ПЛР, а також при зниженні рівня ДНК ВПГ на один пункт і більше.

Результати дослідження та їх обговорення

На етапі скринінгу оцінювали дані гінекологічного анамнезу та відповідність пацієнтів критеріям включення в дослідження. Розподіл пацієнок за показниками гінекологічного анамнезу представлено в табл. 1.

У гінекологічному анамнезі переважали аборти, невиношування вагітності, порушення менструального циклу. Статистично значимих відмінностей серед обстежених груп не виявлено.

Включені у дослідження 70 жінок протягом 10 діб отримали курс терапії. Після закінчення курсу лікування та через 4 тижні після завершення курсу лікування повторно проводили виявлення хламідійної ДНК і ДНК ВПГ у мазках з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки, а також визначення маркерів ВПГ (IgG, IgM).

Оцінка частки піддослідних у кожній із груп, у яких при дворазовому лабораторному контролі визначали ДНК *Chlamydia trachomatis* в мазках-зіскребках з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки, представлена на рис. 1.

ДНК хламідій на скринінгу виявляли у 100% пацієнтів кожної з груп, що було критерієм відбору для участі у дослідженні. Після закінчення 14-денного курсу лікування хламідійна ДНК не визначалася в жодному з випадків у кожній із груп.

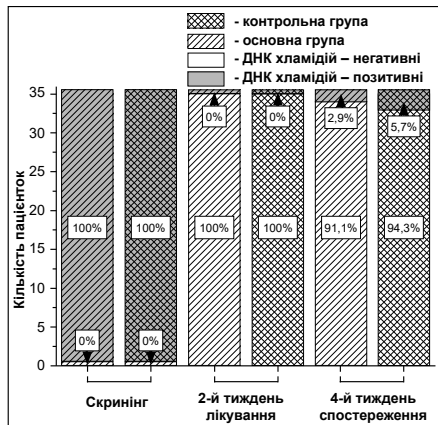


Рис. 1. Виявлення ДНК хламідій в динаміці

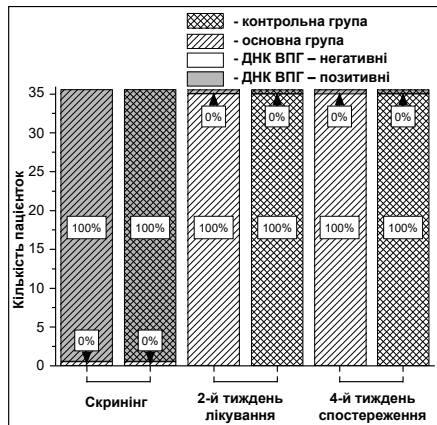


Рис. 2. Виявлення ДНК ВПГ в динаміці

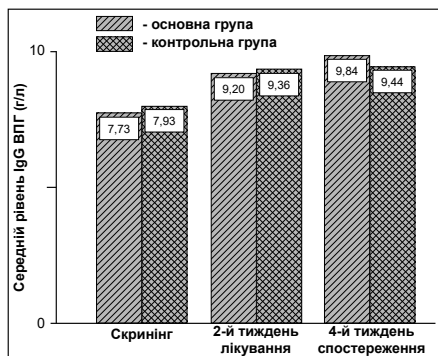


Рис. 3. Динаміка показника «IgG», г/л

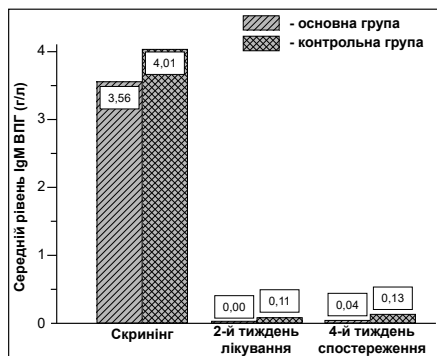


Рис. 4. Динаміка показника «IgM», г/л

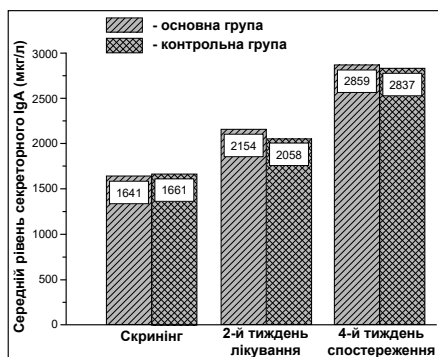


Рис. 5. Динаміка показника «Секреторний ІgА», мкг/л

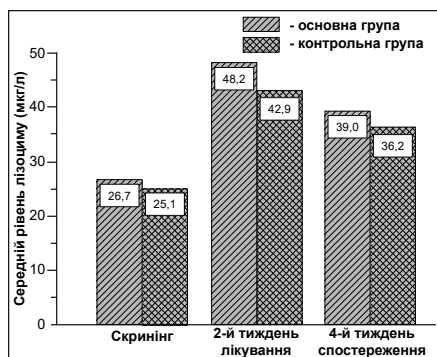


Рис. 6. Динаміка показника «Лізоцим», мкг/л

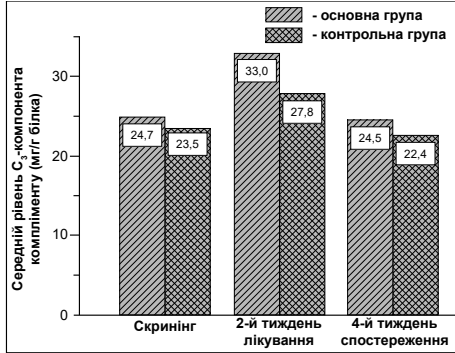


Рис. 7. Динаміка показника «С₃-компонент комплементу», мг/г білку

У всіх обстежених жінок обох груп до лікування в мазках-зіскобах з епітелію шийки матки виявлено ДНК ВПГ (що також відповідає критеріям відбору).

До моменту закінчення курсу лікування, а також після закінчення 4-тижневого періоду спостереження, не було виявлено ДНК ВПГ у жодному з випадків (рис. 2).

За наведеними даними зроблено висновок про значне зниження рівня ДНК-маркерів *Chlamydia trachomatis* та ВПГ в обох групах.

Дані оцінки IgG, IgM ВПГ у динаміці в групах приведені на рис. 3 та рис. 4.

Наведені дані дозволяють відзначити значне зниження рівня серологічних маркерів IgM ВПГ та підвищення рівня IgG ВПГ в обох групах.

Після закінчення курсу лікування та через 4 тижні після завершення курсу лікування повторно виконували визначення показників місцевого імунітету (секреторний IgA, лізоцим, С₃-компонент комплементу). Дані оцінки показників місцевого імунітету в динаміці наведено на рис. 5–7.

В обох групах спостерігається значне підвищення рівня секреторного IgA і рівня лізоциму на 2-му та 4-му тижні, порівнюючи зі станом на скринінгу. Рівень С₃-компонента комплементу значно збільшився до закінчення курсу лікування в основній групі та повернувся до вихідного рівня до закінчення спостереження. У контрольній групі значних змін рівня С₃-компонента комплементу не було.

Висновок про ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), порівнюючи з лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у формі вагінальних тампонів з розчином препарату, у пацієток з урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією зроблено відповідно до підходу, заснованого на довірчих інтервалах. Результати обчислень наведено в табл. 2.

На підставі поданих даних, лікування було визнано ефективним у 34 (97,1%) пацієток основної групи та у 33 (94,3%) пацієток контрольної групи.

Протягом дослідження у пацієток не було зареєстровано серйозних побічних реакцій чи явищ. Не відзначалось жодного випадку, коли через небажане явище пацієтка достроково припинила участь у дослідженні.

Таблиця 2. Межі 95% довірчого інтервалу для різниці часток позитивних результатів

Статистичний показник	Значення
Імовірність помилки першого роду, α	0,025
Процентна точка стандартного нормального розподілу, α	1,96
Зона ефективності, δ (%)	=20%
Частка позитивних наслідків для основної групи, %	97,1
Розмір основної групи	35
Частка позитивних наслідків для контрольної групи, %	94,3
Розмір контрольної групи	35
Різниця часток, %	2,8
Стандартна помилка різниці	5,523
Нижня межа 95% ДІ	=16,53
Верхня межа 95% ДІ	5,13

Порівнювані препарати не мали негативного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і температуру тіла: після завершення клінічного дослідження у хворих обох груп не відмічено негативних змін цих показників, порівнюючи з вихідним рівнем до лікування. Лабораторні показники також не зазнавали негативних змін у жодному з випадків. Не було відзначено жодного випадку загострення наявних хронічних захворювань, не було зафіксовано анафілактичних реакцій, реакцій уповільненого типу чи критичних коливань гемодинамічних та основних лабораторних показників. На підставі поданих даних проведена оцінка переносимості досліджуваних препаратів (табл. 3).

Таблиця 3. Результати оцінки переносимості досліджуваних препаратів

Переносимість	Основна група, n=35		Контрольна група, n=35	
	Частота	Частка, %	Частота	Частка, %
Добра	35	100, 0	35	100, 0
Задовільна	0	0	0	0
Незадовільна	0	0	0	0

Необхідно загострити увагу на певних моментах даного дослідження. Зокрема, у дослідженні ДНК хламідій на скринінгу виявлялася у 100% піддослідних кожної з груп, що було критерієм відбору випробуваних для участі у дослідженні. Після закінчення 14-денного курсу лікування хламідійна ДНК не визначалася в жодному з випадків у кожній із груп. Знову виявлені хламідійні ДНК при останньому обстеженні пацієнток після 4-тижневого спостереження (у 1 пацієнтки основної групи та у 2 – контрольної) можуть свідчити про повторне їх інфікування.

Спостереження динаміки показників місцевого імунітету в обстежених групах показали позитивні зміни показників секреторного IgA, лізоциму, C₃-компонента комплементу, що свідчить про отриманий позитивний вплив проведеного лікування на стан місцевого імунітету. Подібні зміни виявляються у дослідженнях інших авторів [6]. Водночас у контрольній групі зазначена динаміка була менш виражена. Цей факт, мабуть, свідчить про більш виражений вплив на стан місцевого імунітету препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі випуску – свічки, порівнюючи з крапельною формою.

Висновки

1. Досліджуваний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) високоефективний у пацієнок з урогенітальною вірусно-бактеріальною інфекцією змішаної етіології (віруси простого герпесу та хламідіоз). Відповідно до критеріїв, прийнятих у протоколі дослідження, ефективність лікування становила 97,1%.

2. На підставі отриманих у процесі дослідження даних зроблено висновок, що досліджуваний препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) не поступається ефективності лікарському засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у формі вагінальних тампонів з розчином препарату в умовах місцевого застосування.

3. В обох групах відбулося значне, порівнюючи з вихідним, зменшення вірусного навантаження ДНК ВПГ (виявлено у всіх пацієнтів на етапі скринінгу). Після завершення 14-денного курсу лікування, а також після завершення 4-тижневого періоду спостереження, ДНК ВПГ в мазках-зіскребках з епітелію слизової оболонки піхви/шийки матки не було виявлено в жодному з випадків.

4. В обох групах відбулося суттєве, порівнюючи з вихідним, зменшення частоти виявлення хламідійної ДНК. Після закінчення 14-денного курсу лікування хламідійна ДНК не визначалася в жодному з випадків, після закінчення 4-тижневого періоду спостереження хламідійна ДНК визначалася у 1 пацієнтки основної групи та у 2-х – групи контролю.

5. Додаткове свідчення ефективності проведеної терапії в обох групах – достовірне збільшення показників місцевого імунітету. Зокрема, рівень секреторного IgA і рівень лізоциму підвищилися вже до 14-го дня лікування, залишаючись достовірно високими протягом всього періоду спостереження (для секреторного IgA: 1 641,9 мкг/л – на скринінгу; 2 154,2 мкг/л – на 14 день; 2 859,3 мкг/л – до закінчення 4-тижневого спостереження, для лізоциму: 26,7 мкг/л – на скринінгу; 48,2 мкг/л – на 14 день; 39,0 мкг/л – до закінчення 4-тижневого спостереження); рівень C₃-компонента комплементу збільшився в основній групі до 14-го дня лікування та повернувся до вихідного рівня до закінчення 4-тижневого періоду спостереження (24,7 мкг/г білка – на скринінгу; 33,0 мкг/г білка – на 14 день; 24 мкг/г білка – до закінчення 4-тижневого спостереження для C₃-компонента комплементу).

6. В обох групах підслідних відбулося зменшення рівня серологічних маркерів IgM ВПГ після завершення 14-денного курсу лікування з 3,56 до 0,00, а після завершення 4-тижневого періоду спостереження – 0,11 в основній та з 4,01 до 0,01 та 0,13 відповідно у контрольній групі.

7. **На підставі представлених даних можна рекомендувати препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) як ефективний та безпечний протівірусний засіб для лікування пацієнок з урогенітальною змішаною вірусно-бактеріальною інфекцією.**

Перелік використаних літературних джерел:

1. Adler M. W. Sexually transmitted diseases control in developing countries // *Genitourin. Med.* – 1996. – V. 72 (2). – 83–88.
2. Alexander L. L., Ireiman K., Clarc P. A national survey practitioner chlamydia knowledge and treatment practices of female patients // *Nurse Practitioner.* – 1996. – V. 21 (5), №48. – P. 51–54.
3. Bacon T. M., Levin M. J., Leary J. J., et al. Herpes simplex virus resist ance to acyclovir and penciclovir after 2 decades of antiviral therapy // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2003. – V. 16, №1. – P. 114–128.
4. Leung D. T, Sacks S. L. Current Recommendations for the treatment of genital herpes // *Drugs.* – 2000. – V. 60 (6). – P. 1329–1352.

5. Looker K. J., Garnett G. P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 // *Sexually Transmitted Infections*. – 2005. – V. 81. – P. 103–107.
6. Глазкова Л. К., Герасимова Н. М. Стан факторів неспецифічного захисту організму жінок при хламідіозі // *Вісник дерматології та венерології*. – 1998. – №1. – С. 7.
7. Гомберг М. А., Соловйов А. М., Черноус А. Д. Обґрунтування імунотерапії при лікуванні рецидивуючого уrogenітального хламідіозу // *ІПСШ 2000*. – №2. – С. 30–35.
8. Рекомендації з лікування герпесу щодо статевих органів (адаптовано з Guidelines for Management of Genital Herpes в Новій Зеландії. 7th Ed. – 2004) // *Здоров'я жінки*. – 2006. – №3 (27). – С. 167–172.

Посилання: Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А., Сікачова І. С., Шепетько М. В. *Терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазид® при змішаній урогенітальній вірусно-бактеріальній інфекції* // *Здоров'я жінки*. – 2016. – №2 (108). – С. 162–166.

4.3. МЕТААНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ФЛАВОНОЇДІВ ПРИ ВІРУСНИХ ТА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

С. О. Крамарьов¹, О. Й. Гриневич², О. Б. Тонковід³, О. В. Виговська¹

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²Держінформнауки України, Київ, УКРАЇНА

³НМАПО ім. П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

META-ANALYSIS OF CLINICAL STUDIES ON THE EFFICACY OF FLAVONOIDS IN VIRAL AND VIRAL-BACTERIAL DISEASES IN CHILDREN

S. O. Kramarev¹, O. Y. Grynevych², O. B. Tonkovid³, O. V. Vygovskaya¹

¹National medical university named after O. O. Bogomołtsa, Kiev, UKRAINE

²State Agency for Science, Innovation and Informatization of Ukraine, Kiev, UKRAINE

³National medical academy of postgraduate education named after P. L. Shupyk, Kiev, UKRAINE

Abstract

In the work shows a metaanalysis of clinical studies of the effect of flavonoids on the effectiveness of reducing fever and intoxication syndrome during viral and viral-bacterial diseases in children. A meta-analysis involving 2,699 children, confirms the efficacy and safety of drugs that contain flavonoids: PROTEFLAZID[®], FLAVOVIR[®], Flavozid[®] (Ukraine) and proves an anti activity of these drugs.

Key words: PROTEFLAZID[®], FLAVOVIR[®], Flavozid[®], meta-analysis, viral diseases, children, intoxication syndrome, fever.

Вступ

Вірусні та вірусно-бактеріальні захворювання – найпоширеніша та найактуальніша патологія дитячого віку, яка посідає чільне місце у структурі дитячих хвороб. Захворювання характеризуються поліорганным тропізмомом, викликають ураження практично всіх органів та систем організму дитини: органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, нервової систем тощо. Причому у дітей, порівнюючи з дорослими, спостерігається більш важкий перебіг захворювань, з частим розвитком серйозних ускладнень та хронізації патології.

Лікування вірусних та вірусно-бактеріальних захворювань має бути комбінованим, етіопатогенетичним, сприяти профілактиці рецидивів та ускладнень, бути ефективним, безпечним та враховувати особливості дитячого організму.

До лікарських засобів з комбінованою дією, що володіють одночасно противірусною та імунорегуючою активністю, доведеною ефективністю та безпекою, належать препарати, які містять флавоноїди диких злаків *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.: ПРОТЕФЛАЗІД[®] та ФЛАВОВІР[®] (НВК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА).

Доклінічні та клінічні дослідження, проведенні в різних науково-дослідних інститутах та клініках, довели наявність у препаратів, що містять флавоноїди, прямої противірусної, імунотропної, апоптозмодулюючої та антиоксидантної дій. Така фармакодинаміка препаратів зумовлює доцільність їхнього призначення при лікуванні гострих, латентних та хронічних форм вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій.

Мета роботи

Для підтвердження ефективності зниження флавоноїдами інтоксикаційного синдрому та лихоманки при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей та формування доказової бази, провести метааналіз клінічних досліджень та віддалених результатів застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД®, ФЛАВОВІР® та Флавозід® за такими параметрами: діти без обмежень за віком, інфекційні захворювання вірусної та вірусно-бактеріальної етіології, наявність інтоксикаційного синдрому та лихоманки.

Таблиця 1. Ідентифікатор публікацій, нозологія, кількість включених у метааналіз дітей, згідно з результатами дослідження

№	Ідентифікатор	Нозологія	Кількість дітей
1	Крючко Т. О., 2002	Нейроінфекція	20
2	Шаповалова І. А., 2003	Ангіна	220
3	Нікіфорова Т. А., 2004	Епштейна-Барр вірусна інфекція	26
4	Глей А. І., 2005	Інфекційний мононуклеоз	27
5	Усачова Є. В., 2005	Інфекційний мононуклеоз	38
6	Чернишова Є. Є., 2005	Герпесвірусна інфекція	199
7	Герасімов С. В., 2006	Герпетичний гінгівостоматит	38
8	Крючко Т. О., 2006	Герпесвірусна інфекція	62
9	Герасімов С. В., 2007	Герпетичний гінгівостоматит	36
10	Юліш Є. І., 2007	Рецидивуючий обструктивний бронхіт	105
11	Харченко Ю. П., 2007	Інфекційний мононуклеоз	60
12	Крамарьов С. О., 2007	Герпесвірусна інфекція	80
13	Крамарьов С. О., 2007	Епштейна-Барр вірусна інфекція	35
14	Крючко Т. О., 2008	Герпесвірусна інфекція	58
15	Крамарьов С. О., 2008	Епштейна-Барр вірусна інфекція	35
16	Прохорова М. П., 2008	ГРВІ	35
17	Юліш Є. І., 2008	Герпесвірусна інфекція	350
18	Волосовець О. П., 2008	ГРВІ	35
19	Юліш Є. І., 2009	ГРВІ	80
20	Сінченко П. І., 2009	ГРВІ	120
21	Турлібеков С. С., 2011	Цитомегаловірусна інфекція	48
22	Шамсієв Ф. М., 2011	Гостра пневмонія	169
23	Юліш Є. І., 2011	Герпесвірусна інфекція	130
24	Крамарьов С. О., 2011	Епштейн-Бар вірусна інфекція	60
25	Юліш Є. І., 2011	Герпесвірусна інфекція	130
26	Залізюк А. А., 2011	Негоспітальна пневмонія	120
27	Крамарьов С. О., 2012	Герпесвірусна інфекція	80
28	Токарчук Н. І., 2012	ГРВІ та грип	50
29	Юліш Є. І., 2013	Герпесвірусна інфекція	140
30	Крамарьов С. О., 2014	Інфекційний мононуклеоз	243
Всього			2699

Матеріали та методи дослідження

У метааналіз було включено 30 клінічних досліджень за участю 2 699 дітей віком від 3-х днів до 18 років, за період з 2002 до 2014 року. Відібрані 30 публікацій результатів когортних клінічних досліджень відповідали критеріям пошуку. При первинному відборі не всі дослідження відповідали класичним вимогам метааналізу у зв'язку з відсутністю групи порівняння, частина досліджень була представлена як когортні дослідження без групи порівняння. У зв'язку з цим для оцінки ефективності препаратів, що містять флавоноїди, у дітей з лихоманкою та інтоксикаційним синдромом у метааналіз були включені лише дослідження з групою порівняння. На підставі відібраних досліджень складено ідентифікатор публікацій, який включає основного автора, рік публікації, нозологію, кількість дітей, приймаючих препарати, що містять флавоноїди (табл. 1). Базуючись на оцінках ефективності впливу флавоноїдів на температуру тіла та інтоксикаційний синдром у дітей при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях, отриманих в окремих дослідженнях, нами проведено узагальнення та кількісну оцінку клінічних ефектів у вигляді метааналізу з оцінкою статистичної значущості результатів. Для статистичного аналізу використано ліцензійну версію статистичного пакету Stat 12.

Результати досліджень та їх обговорення

Для оцінки частоти нормалізації температури тіла протягом періоду спостереження відібрано п'ять досліджень, які відповідали критеріям аналізу. Ці дослідження включали дітей із такими видами патології: Епштейна-Барр вірусна інфекція (ЕБВ-інфекція), інфекційний мононуклеоз та герпесвірусна інфекція. Враховуючи різні нозології та тяжкість захворювання, важливим аспектом була нормалізація температури тіла на контрольних точках спостереження. В дослідженні зареєстровано поступове зниження лихоманки без істотної зміни спрямованості динаміки. Статистично значущі відмінності щодо нормалізації лихоманки на контрольних точках спостереження між основною та контрольною групами виявлено не у всіх дослідженнях. У дослідженні Никифорової Т. А. та співавт. (2004) показана тенденція до більш високої частоти нормалізації температури на фоні прийому флавоноїдів проти контрольної групи – відношення шансів $OR=3,5$ (95% CI: 0,7–17,8), $p=0,126$ [14]. У дослідженні Крамарьова С. О. та співавт., проведеному в 2012 р., при герпесвірусній інфекції результати в групах можна порівняти: $OR=1$ [10]. У дослідженні Крамарьова С. О. та співавт., проведеному у 2014 р., при інфекційному мононуклеозі виявлено статистично значущі відмінності та більш сприятливі результати в основній групі: $OR=10,4$ (95% CI: 1,2–84,4), $p=0,012$ [8]. Оцінка гетерогенності моделі: $I^2=0,0\%$, $p=0,430$, що свідчить про гомогенність ефектів збільшення частоти усунення лихоманки серед різних досліджень. Інтегральна оцінка відносин шансів свідчить про статистично значуще підвищення ймовірності нормалізації температури у дітей на фоні прийому препаратів флавоноїдів у 4,64 раза, порівнюючи з контрольною групою базової терапії: $OR=4,64$ (95% CI: 1,5–14,3). Отримані гетерогенні результати свідчать про чутливість частоти нормалізації температури тіла до параметрів тяжкості та нозології захворювання, але не виявлено залежність від дозування та лікарської форми препарату (рис. 1).

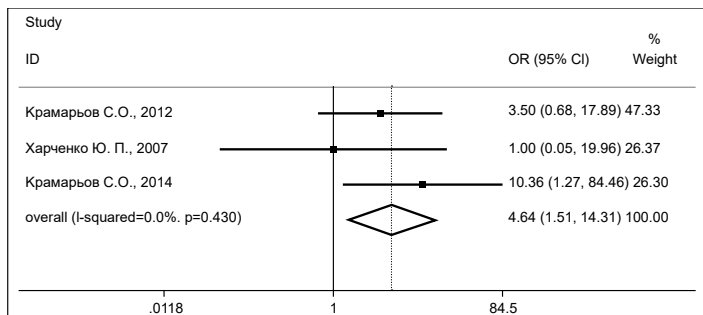


Рис. 1. Метааналіз ймовірності усунення лихоманки на етапі завершення дослідження або контрольних точках спостереження (оцінка відношення шансів у дітей з вірусними захворюваннями)

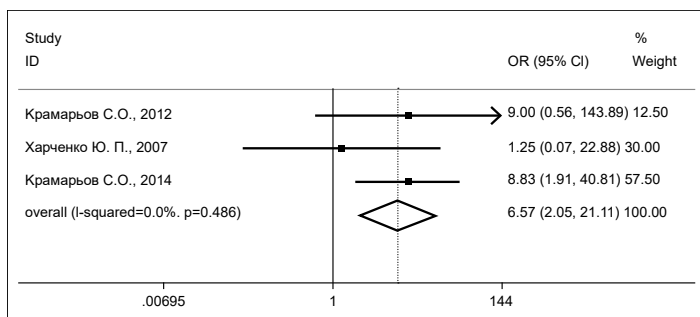


Рис. 2. Метааналіз ймовірності усунення синдрому інтоксикації (оцінка відношення шансів OR) у дітей з вірусними захворюваннями

За результатами експертної оцінки первинних результатів досліджень за критерієм частоти виявлення синдрому інтоксикації на контрольних точках спостереження було відібрано п'ять досліджень: два когортні та три порівняльні. У метааналіз включено тільки порівняльні дослідження, які свідчать про суттєве підвищення ймовірності усунення синдрому інтоксикації у дітей при прийомі досліджуваних препаратів, порівнюючи з контрольною групою: Крамарьов С. О. і співавт. (2012) – OR=9,0 (95% CI: 0,6–143,9), $p>0,05$ [10]; Крамарьов С. О. та співавт., (2014) – OR=8,8 (95% CI: 1,9–40,8), $p<0,01$ [8]; Харченко Ю. П. та співавт. (2007) OR=1,25 (95% CI: 0,1–22,9), $p>0,05$ [25]. Інтегральна оцінка свідчить про суттєве підвищення (відношення шансів OR=6,6 (95% CI: 2,0–21,1), $p<0,01$ ефективності терапії, що проявляється у купіруванні синдрому інтоксикації у дітей при прийомі флавоноїдів. Оцінка гетерогенності моделі: $I^2=0,0\%$, $p=0,486$, що свідчить про гомогенність ефектів підвищення частоти усунення синдрому інтоксикації з різних досліджень (рис. 2). Когортні клінічні дослідження без групи порівняння підтверджують ефективність флавоноїдів щодо усунення синдрому інтоксикації у дітей: Крамарьов С. О. та співавт. (2008) зазначають, що нормалізація за 14 днів зареєстрована у 55,0% хворих з хронічною ЕБВ-інфекцією [11]; Крамарьов С. О. та співавт. (2014) – нормалізація на 14 день виявлена у 73,3% хворих на інфекційний мононуклеоз [8]. Крючко Т. А. та співавт. (2006) зареєстрували покращення загального стану

більш ніж у третини хворих завдяки зниженню інтенсивності симптомів інтоксикації вже на п'яту добу лікування флавоноїдами [12]. Січненко П. І. та співавт. (2009) виявили на тлі проведеного лікування флавоноїдами зменшення інтоксикації у 90% хворих дітей вже на 2–3 день лікування [21]. У дослідженні Зализюк А. А. (2011) [7] у групі дітей, які отримували флавоноїди, спостерігалось скорочення інтоксикаційного синдрому (6,67+0,32 діб, проти 10,7+0,8 діб у групі порівняння, $p < 0,05$) (рис. 2).

Істотно частіше зустрічається інформація щодо порівняльного аналізу тривалості лихоманки та інтоксикаційного синдрому у дітей на фоні прийому досліджуваних препаратів. Метааналіз тривалості лихоманки включав 10 досліджень з таких нозологій: грип, ГРВІ, ангіна, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекції. У всіх представлених нижче дослідженнях відзначалося скорочення тривалості лихоманки на фоні прийому препаратів флавоноїдів порівняно з контрольною групою (базова терапія). Середній час скорочення тривалості лихоманки становив 3,1 дня зі значними коливаннями за окремими дослідженнями: Крамарьов С. О. та співавт. (2012) – $\Delta = -1,4$ дня [10], Герасимов С. В. та співавт. (2006) – $\Delta = -5$ днів [6]; Турлібеков С. С. (2011) – $\Delta = -2,5$ дня [24]; Герасимов С. В. (2007) – $\Delta = -2$ дні [2]; Харченко Ю. П. та співавт. (2007) – $\Delta = -5$ днів [25]; Юліш Є. І. (2008) – $\Delta = -1,29$ дня [19]; Юліш Є. І. та співавт. (2009) – $\Delta = -6,4$ дня [15]; Токарчук Н. І. та співавт. (2012) – $\Delta = -4,6$ дня [23]; Шаповалова І. А. (2002) $2 \Delta = -1,3$ дня [27]; Крамарьов С. О. та співавт. (2014) – $\Delta = -1,4$ дня [8]. Оцінка гетерогенності моделі: $I^2 = 93,5\%$, $p = 0,0001$, що свідчить про гетерогенність ефектів скорочення тривалості лихоманки з різних досліджень.

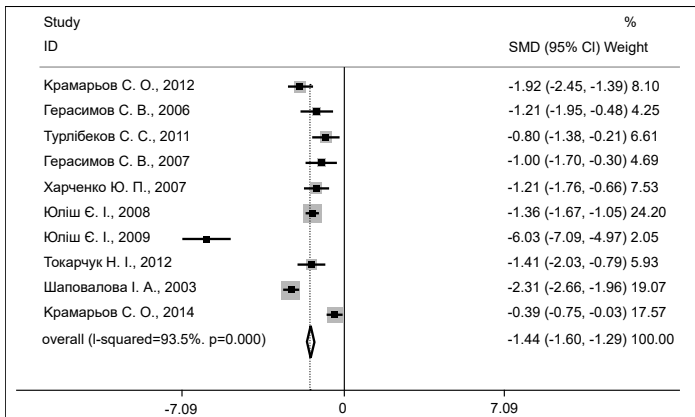


Рис. 3. Метааналіз тривалості лихоманки у дітей основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®, ФЛАВОВІР® та Флавозід®), порівнюючи з контрольною групою (стандартизована середня різниця дітей з вірусними та вірусно-бактеріальними захворюваннями)

Показник «розмір ефекту» (effect size) став основою аналізу зміни кількісних показників та їх порівняльної оцінки. У літературі цей показник зустрічається під назвою «стандартизована різниця середніх» (SMD). Стандартизована різниця середніх використовується як результативна статистика в метааналізі, коли дослідження оцінюють результат, але вимірювання представлені в різних одиницях або мають різний абсолютний розмір динаміки та варіабельності показників. У такому разі необхідно стандартизувати результати досліджень

в єдиному масштабі, перш ніж вони можуть бути об'єднані. Стандартизована середня різниця відображає величину ефекту, отриману внаслідок втручання (прийом препарату) у кожному дослідженні з урахуванням варіабельності результатів при порівнянні з контрольною групою, тобто оцінку найбільш значущого скорочення тривалості лихоманки у основній групі (рис. 3).

Інтегральний розмір стандартизованої різниці за тривалістю лихоманки становить $SMD=-1,4$ (95% CI: -1,6 – -1,3), $p<0,001$. Згідно Кокрановських рекомендацій (Paul D Ellis / The Essential Guide to EFFECT SIZES, – UK, Cambridge, 2010. – P. 41), якщо абсолютна величина стандартизованої різниці (величина ефекту) перевищує 0,8, ми можемо говорити про суттєвий ефект – суттєвому перевищенні ефективності в основній групі зі скорочення тривалості лихоманки, порівнюючи з контрольною групою. Суттєва неоднорідність результатів (коефіцієнт гетерогенності $I^2=93,5\%$) може бути зумовлена різними параметрами досліджень (тяжкістю патологічного процесу, різними діагнозами тощо, рис. 3).

Крім тривалості лихоманки, важливе клінічне значення має тривалість інтоксикаційного синдрому. За цим параметром відібрано шість когортних порівняльних клінічних досліджень, які включали такі нозології: грип, ГРВІ, негоспітальна пневмонія, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекція. Середній час скорочення тривалості синдрому інтоксикації порівнюючи з контрольною групою становить 3,1 дня зі значними коливаннями з окремих досліджень: у дослідженні Крамарьова С. О. та співавт. (2012) – $\Delta=-3,3$ дня [10], Юліша Є. І. та співавт. (2009) – $\Delta=-6,4$ дня [15]. Оцінка гетерогенності моделі: $I^2=96,0\%$, $p=0,0001$, що свідчить про гетерогенність ефектів скорочення тривалості інтоксикаційного синдрому з різних досліджень.

Стандартизована величина ефекту скорочення тривалості синдрому інтоксикації в основній групі на фоні прийому випробуваних препаратів становить $SMD=-1,84$ (95% CI: -2,1 – -1,6), $p=0,0001$. За всіма представленими дослідженнями величина більш вираженого ефекту зниження тривалості синдрому інтоксикації в основній групі є статистично значущою ($p<0,05$) (рис. 4).

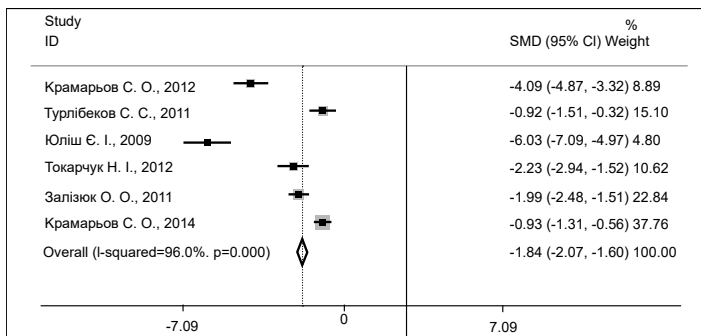


Рис. 4. Метааналіз тривалості синдрому інтоксикації у дітей основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®, ФЛАВОВІР® та Флавозід®), порівнюючи з контрольною групою (стандартизована середня різниця дітей з вірусними та вірусно-бактеріальними захворюваннями)

Лабораторними критеріями прояву лихоманки та інтоксикації є зміна показників гемограми – лейкоцитоз і лімфопенія. Нормалізація цих показників може слугувати

оцінкою переважаючої ефективності флавоноїдів. Проведений попередній аналіз дозволить виділити три дослідження, у яких можна зіставити частоту нормалізації рівня лейкоцитів та лімфоцитів при інфекційному мононуклеозі (Усачова Є. В. та співавт., 2005 [4]), цитомегаловірусній інфекції (Турлібеков С. С., 2011 р. [24]) та ЕБВ-інфекції (Нікіфорова Т. О. та співавт., 2004 [14]). На кінець дослідження в основній групі спостерігався високий рівень нормалізації зазначених показників: Нікіфорова Т. О. та співавт. (2004) – 92,9% хворих [14], Турлібеков С. С. (2011) – 91,3% [24], Усачова Є. В. та співавт. (2005) – 88,2% [4]. У групі порівняння відновлення нормального рівня лейкоцитів і лімфоцитів реєструвалося значно рідше (58,3%, 72,0%, 52,4% відповідно). Оцінка гетерогенності моделі: $I^2=6,40\%$, $p=0,343$, що свідчить про гомогенність ефектів підвищення частоти нормалізації рівня лейкоцитів та лімфоцитів за різними дослідженнями (рис. 5).

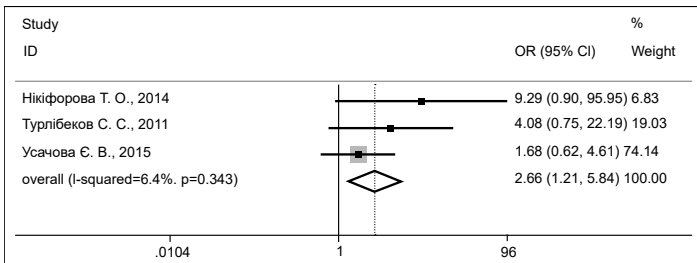


Рис. 5. Метааналіз частоти нормалізації кількості лейкоцитів та лімфоцитів (оцінка відношення шансів OR) у дітей з герпесвірусними інфекціями

Отримані результати свідчать про суттєве підвищення ефективності лікування при включенні в схему терапії флавоноїдів, що на момент завершення дослідження проявляється у підвищенні ймовірності нормалізації рівнів лейкоцитів і лімфоцитів в основній групі в 2,7 раза, порівнюючи з контрольною групою (відношення шансів $OR=2,66$ (95%CI: 1,2–5,8), $p=0,015$) (рис. 5).

При включенні флавоноїдів у схему вірусної терапії та вірусно-бактеріальних захворювань велике значення має не тільки підвищення безпосередньої клінічної ефективності лікування. Актуальним аспектом є віддалені результати лікування та частота рецидивів. Для оцінки частоти рецидивів необхідний тривалий період спостереження, що частіше зустрічається при когортних клінічних дослідженнях без групи порівняння. Проведений аналіз віддалених результатів лікування загалом підтверджує перевагу ефективності схем лікування з включенням флавоноїдів (ПРОТЕФЛАЗІД®, ФЛАВОВІР® та Флавозід®). У дослідженні Гляя А. І., 2005 р. ($n=27$) відзначається відсутність рецидивів у період спостереження протягом півроку [3]. У дослідженні Чернишової Є. Є., 2005 р. ($n=199$) купірування гострих явищ інфекції відмічено у 67% дітей, рецидивуючий перебіг хронічної герпесвірусної інфекції переведено в латентний перебіг у 64% дітей [26]. У всіх дітей, що спостерігались, в 2,5 раза зменшилися кількість і тривалість повторних респіраторних захворювань, а також частота їх ускладнень [26]. Юліш Є. І. та співавт., 2007 р. ($n=199$) зазначили, що на фоні застосування препаратів флавоноїдів у дітей з герпесвірусною інфекцією явища інтоксикації зазвичай зникали на першу та другу добу від початку лікування [17]. У дітей з респіраторним хламідіозом і мікоплазмозом

ознаки інтоксикації зникали переважно на другу добу від початку лікування, протягом шести місяців показано повну відсутність рецидивів обструктивного бронхіту у половини дітей з групи з активним перебігом інфекції та у 2/3 пацієнтів другої групи з латентним перебігом. Флавоноїди у комплексному лікуванні дітей сприяють усуненню гострих ознак інфекції у 67% хворих та переведенню рецидивуючого перебігу захворювання в латентне у 64% [17]. Крючко Т. А. та співавт., 2008 р. (n=58) рекомендують застосування флавоноїдів як протирецидивне лікування герпесвірусної інфекції, результати спостереження демонструють, що у 17% хворих не було зареєстровано рецидивів захворювань, у 27,8% хворих не було рецидивів протягом першого року і відзначали 1–2 рецидиви протягом другого року, у 41,4% хворих відзначався один рецидив на рік [13]. У дослідженні Крамарьова С. О., 2008 р. (n=35) відзначалося достовірне зниження наступних клінічних симптомів: інтоксикації, порушення функції ЦНС, апетиту, лихоманки, уражень носоглотки ($p < 0,05$) через три місяці від початку лікування [1]. Дані Волосовця О. П., 2007 р. (n=35) свідчать про високу ефективність лікування у 30 (85,7%) хворих та помірну ефективність у 5 (14,3%) хворих з герпесвірусною інфекцією [20]. Юліш Є. І. та співавт., 2011, 2013 р. (n=243) через три місяці терапії у інфікованих герпесвірусами часто і довго хворіючих дітей (ЧДХД) відзначали достовірне (майже у 1,5 раза) зниження захворюваності на ГРВІ протягом року і в 1,4 раза зменшення частоти ускладнень, спостереження (до 12 місяців) ЧДХД, які отримували флавоноїди, показало зниження частоти ГРВІ майже втричі, скорочення тривалості епізоду захворювання – в 1,5 раза, частоти ускладнень – на 35% поряд із нормалізацією показників імунітету [28, 29]. У дослідженні Крамарьова С. О. та співавт., 2014 р. у дітей зменшилися кількість і тривалість повторних респіраторних захворювань, а також частота їх ускладнень після лікування флавоноїдами [8].

Побічних явищ при застосуванні лікарських засобів в описаних дослідженнях не зареєстровано. Також при клінічному застосуванні препаратів не спостерігалось явищ, що вимагають зниження дозування флавоноїдів.

Висновки

1. **Метааналіз 30 клінічних досліджень за участю 2 699 дітей з вірусними, вірусно-бактеріальними захворюваннями з наявністю гіпертермічного та інтоксикаційного синдромів свідчить про ефективність та безпеку застосування флавоноїдів (лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД[®], ФЛАВОВІР[®] та Флавозід[®]) у дітей.**

2. Порівняльний аналіз підтвердив переважну ефективність застосування вказаних лікарських засобів за всіма досліджуваними характеристиками – купіруванням лихоманки, інтоксикаційного синдрому, нормалізації рівнів лейкоцитів та лімфоцитів, зниження частоти рецидивів.

3. Побічні явища не виявлено.

4. Не виявлено симптомів підвищення температури тіла на фоні застосування препаратів, що містять флавоноїди.

5. Не наголошувалося на температурних реакціях, що вимагають коригування дозування препаратів.

6. Не зареєстровані клінічно значущі відхилення лабораторних показників на фоні застосування схем терапії досліджуваних препаратів.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Використання препарату «Флавозід» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей / Крамарьов С. О., Виговська О. В., Палатна Л. О. [та ін.] // Суч. педіатрія. – 2008. – Т. 20, №3. – С. 111–114.
2. Герасимов С. В. Етіотропне лікування Флавозідом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку / С. В. Герасимов // Перинатол. та педіатрія. – 2007. – Т. 30, №2. – С. 75–78.
3. Глей А. І. Протефлазід у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр / А. І. Глей // Суч. інфекції. – 2005. – №3/4. – С. 121–124.
4. Досвід використання препарату Протефлазід при інфекційному мононуклеозі у дітей / О. В. Усачова, О. М. Фірюліна, О. В. Анікіна, Самойленко // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – №4. – С. 192–194.
5. Ефективність препарату Флавозід у дітей з ГРВІ, ускладненою бронхообструктивним синдромом / М. П. Прохорова, О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Н. Г. Бічкова // Експеримент. і клін. медицини. – 2008. – №4. – С. 129.
6. Ефективність Протефлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку / С. В. Герасимов, В. Н. Чирун, Н. В. Вітковська [та ін.] // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006 – Т. 26. – №2. – С. 142–144.
7. Зализюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку: автореф. дис. ... спец. 14.01.10 «Педіатрія» / А. А. Зализюк. – Х., 2011. – 20 с.
8. Крамарьов С. О. Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей / С. О. Крамарьов // Суч. педіатрія. – 2014. – Т. 59, №3. – С. 1–8.
9. Крамарьов С. О. Досвід використання препарату Флавозід при Епштейна-Барр вірусною інфекцією у дітей / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська // Суч. педіатрія. – 2011. – Т. 39, №5. – С. 1–6.
10. Крамарьов С. О. Звіт про проведення клінічного дослідження ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з герпесвірусними інфекціями / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська // Клін. імунол. Аллергол. Інфектол. – 2012. – Т. 53, №4. – С. 1–8.
11. Крамарьов С. О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції ції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська // Суч. педіатрія. – 2008. – Т. 19, №2. – С. 103–108.
12. Крючко Т. О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. та педіатрія. – 2006. – Т. 27. – №3. – С. 60–63.
13. Крючко Т. О. До питань профілактики поствірусного синдрому втомлюваності у дітей з герпетичною інфекцією / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. та педіатрія. – 2008. – Т. 33, №1. – С. 111–115.
14. Нікіфорова Т. О. Клініко-імунологічна ефективність Протефлазиду у хворих на Епштейна-Барр-вірусну інфекцію / Т. О. Нікіфорова, В. Ф. Пюрік, О. Б. Дикий, Т. З. Кобрін // Матеріали наук.-практ. конф. та пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, 2004. – С. 158.
15. Нові підходи до профілактики та терапії гострих респіраторів інфекцій у дітей раннього віку, які проживають у будинках дитини / Юліш Є. І., І. В. Баличевцева, С. Г. Гадецька [та ін.] // Суч. педіатрія. – 2009. – Т. 25, №3. – С. 15–19.
16. Досвід застосування Протефлазиду в комплексній терапії нейроінфекції у дітей / Т. А. Крючко, І. Н. Несіна, Є. С. Кошлакова, Ю. А. Костейко // Імунол. та алергол. – 2002. – №3. – С. 60.
17. Особливості терапії рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами / Юліш Є. І., І. В. Баличевцева, С. Г. Гадецька, С. І. Вакулєнко // Суч. педіатрія. – 2007. – Т. 16, №3. – С. 175–178.

18. Оцінка ефективності та переносимості препарату «Флавозід» у дітей з гострою респіраторною вірусною інфекцією з розвитком обструктивного синдрому: звіт. – К., 2008. – 25 с.
19. Оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з герпесвірусними інфекціями: звіт. – К., 2008. – 76 с.
20. Оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з герпесвірусними інфекціями: звіт. – К., 2007. – 50 с.
21. Січненко П. І. Застосування імунофлазиду у лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку / П. І. Січненко, Н. П. Куроп'ятник // Актуальні питання клінічної медицини. – Суми: СумДУ, 2009. – С. 88.
22. Стан імунного статусу та ефективність Протефлазиду у комплексній терапії дітей з бронхолегеневою патологією, асоційованою з TORCH-інфекцією / Ф. М. Шамсієв, Н. Х. Мірсаліхова, К. І. Алімова, Д. П. Таджиханова // Суч. педіатрія. – 2011. – Т. 36, №2. – С. 39–41.
23. Токарчук Н. І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності. / Токарчук Н. І., Л. С. Старинець // Суч. педіатрія. – 2012. – Т. 41, №1. – С. 123–127.
24. Турлібеков С. С. Протефлазід у комплексній терапії вродженої цитомегаловірусної інфекції / С. С. Турлібеков // Валеологія. Астана. – 2011. – №2. – С. 164–166.
25. Харченко Ю. П. Застосування препарату Флавозід при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченко, Г. А. Шаповалова // Суч. педіатрія. – 2007. – Т. 17, №4. – С. 115–118.
26. Чернишова О. Є. Лікування та реабілітація дітей з різним перебігом герпесвірусної інфекції / О. Є. Чернишова // Внутрішньоклітинні інфекції та стан здоров'я дітей у XXI столітті: матеріали наук.-практ. конф. – Донецьк, 2005. – С. 9.
27. Шаповалова І. А. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії та імунореабілітації підлітків з ангінами змішаної вірусно-бактеріальної етіології / І. А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: зб. наук. пр. – Вип. 5 (44). – До., Луганськ; X., 2002. – С. 106–113.
28. Юліш Є. І. Тривалий субфебрилітет у дітей. Можливі причини та підходи до терапії / Юліш Є. І., О. Є. Чернишова // Суч. педіатрія. – 2011. – Т. 35. – №1. – С. 67–72.
29. Юліш Є. І. Персистуючі герпесвірусні інфекції та їх роль у захворюваності дітей з групи часто і довго хворюючих / Юліш Є. І., С. Я. Ярошенко // Здоров'я дитини. – 2013. – Т. 50, №7. – С. 145–150.

Посилання: Крамарьов С. О., Гриневич О. Й., Тонковід О. Б. та ін. *Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей* // Сучасна педіатрія. – 2014. – №5(61). – С. 1–7.

4.4. ПРОТЕФЛАЗИД® ТА МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ, СПРИЧИНЕНИХ ПАПІЛОМАВІРУСАМИ ЛЮДИНИ, ГЕРПЕСВІРУСАМИ ТА ЗМІШАНИМИ СЕЧОСТАТЕВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

В. В. Камінський¹, В. П. Чернишов², О. Й. Гриневиць³, В. О. Бенюк⁴, А. Г. Корнацька², М. Н. Шалько¹, І. А. Усевич⁴, О. О. Ревенько², М. В. Шепетько³, Л. М. Соломаха³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, УКРАЇНА

³ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

⁴Національний медичний університет імені академіка О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID® AND LOCAL IMMUNITY IN DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS, HERPESVIRUS AND MIXED UROGENITAL INFECTIONS

V. V. Kaminskiy¹, V. P. Chernyshov², O. Y. Grynevych³, V. O. Benyuk⁴, A. H. Kornatska², M. N. Shalko¹, I. A. Usevych⁴, O. O. Revenko², M. V. Shepetko³, L. M. Solomakha³

¹Shupyk National Medical Academy for Post-graduate Education, Kyiv, UKRAINE

²State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

³Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

⁴Bogomolets National Medical University, Kyiv, UKRAINE

Abstract

Reporting of clinical trials results for PROTEFLAZID® in the drug formulation suppositories and vaginal swabs soaked in the solution of the drug to the local immunity of the female reproductive tract. The trials involved 216 women with viral sexually transmitted diseases: Cervical Dysplasia associated with papillomavirus infection (HPV) (Group 1); Herpes genitalis type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-1) (Group 2); mixed infection – HSV-1, HSV-2 and chlamydia (Group 3). Treatment results have confirmed that PROTEFLAZID® contributes to sustainable performance improvement of basic factors of local immunity – sIgA, lysozyme and C₃-complement component in the cervical mucus for all three groups of women.

Key words: local immunity, papillomavirus, herpes, mixed infection, PROTEFLAZID®.

Вступ

Місцевий імунітет захищає шкіру і слизові оболонки організму людини від ушкоджувальної дії вірусів, бактерій, токсинів, алергенів, паразитів, найпростіших та інших шкідливих факторів. Вроджений імунітет забезпечують місцеві бар'єрні властивості шкіри і слизових оболонок, продукцією ними антимікробних речовин, нормальною мікрофлорою органу або тканини, фагоцитарною реакцією, а також видаленням ушкоджуючого агента механічним шляхом або шляхом ферментативного розщеплення. Слизові характеризуються розвиненою лімфоїдною тканиною, високою насиченістю імунокомпетентними клітинами. Імунна система слизової жіночих репродуктивних шляхів може значно протистояти проникненню патогенів, аlogenної сперми та імунологічно чужорідного плоду. Велике значення має як вроджений, так і набутий імунітет.

Епітеліальні клітини слизової оболонки є не тільки фізичним бар'єром проти патогенів та інфекційних агентів, але вони також виділяють широкий спектр захисних факторів,

таких як лізоцим, лактоферин, пероксидаза, дефензини, компоненти комплементу, а також цитокіни та хемокини, які приваблюють і активують імунні клітини [1]. Місцевий імунітет сечостатевої системи відрізняється від інших звичайних слизових системною організацією. Антитіла в жіночому репродуктивному тракті можуть вироблятися локально резидентними плазматичними клітинами, а також походити з плазми крові, що відображає їх структурну гетерогенність. Крім того, на розподіл і властивості імунних клітин впливають гормональні фактори [13]. Порівняно з іншими слизовими секретами, наприклад, у ректальних мазках, секрети жіночих репродуктивних шляхів містять відносно високий рівень імуноглобулінів. Основним типом імуноглобулінів, які беруть участь у місцевому імунітеті, особливо в підтримці нормальної мікрофлори, є секреторний імуноглобулін А (sIgA). Зв'язуючись з мікроорганізмами, він перешкоджає їх прилипанню до поверхні клітини; і разом з факторами неспецифічного імунітету захищає слизові оболонки від мікроорганізмів і вірусів. Цей імуноглобулін має додатковий секреторний компонент, який синтезується епітеліальними клітинами слизових оболонок. Він приєднує дві молекули IgA під час проходження останніх через епітеліальні клітини. Інтегральний sIgA є значно більш стійким до протеолітичних ферментів навіть у шлунковому вмісті. Більшість слизових виділень (кишкові мазки, слизи, слина, молоко) демонструють домінування рівня sIgA серед інших імуноглобулінів [4, 7].

Лізоцим синтезується нейтрофілами, міститься в цервіко-вагінальній рідині і в більшій концентрації в цервікальному слизовому корку [3, 6, 8, 16]. Будучи ферментом класу гідролаз, він має властивість лізувати пептидоглікан (мурейн) на клітинній стінці грампозитивних бактерій, таких як стрептококи. Крім того, лізоцим може знищувати бактерії за допомогою неферментативних механізмів. Окрім антибактеріального ефекту, відзначено здатність лізоциму блокувати впровадження вірусів у клітину та подальшу реплікацію [2, 12].

Активация C_3 -компонента комплементу підтримує фагоцитоз, посилює проникність судин, хемотаксис лейкоцитів і з'єднання антиген-антитіло. Характерною особливістю реакції активації комплементу є те, що кожен продукт попередньої реакції є каталізатором подальшої стадії активації, завдяки чому відбувається багаторазове посилення впливу первинного стимулу. Відразу після активації системи комплементу шляхом залучення фагоцитів утворюються опсонізуючі компоненти, які покривають патогени або імунні комплекси. Їх присутність на поверхні фагоцитуючих клітин посилює їх прикріплення до опсонізованих бактерій і активує процес поглинання. C_3 є центральним компонентом системи комплементу та білком гострої фази. Це найважливіша частина системи захисту від чужорідних агентів; він складається приблизно на 70% з усіх білків системи комплементу. Компонент C_3 -комплементу бере участь в обох шляхах, а саме в класичному та альтернативному шляху активації комплементу. При класичному шляху його утворення активується IgG і IgM, при альтернативному – токсинами, в тому числі ендотоксином і IgA. Активация C_3 підтримує фагоцитоз, посилює проникність судин, посилює скорочення гладкої мускулатури, хемотаксис лейкоцитів і з'єднання антиген-антитіло. Поряд з іншими органами він синтезується епітеліальними клітинами слизової жіночої репродуктивної системи. Вміст C_3 знижується за рахунок його споживання при класичному та альтернативному шляхах активації системи комплементу, зокрема локально при тривалих інфекціях жіночої статевої сфери [13].

Підсумовуючи важливість факторів місцевого імунітету, слід підкреслити, що зниження рівня sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу у жіночих статевих шляхах свідчить про незахищеність епітелію слизової оболонки, ослаблення місцевої резистентності та призводить до активації різноманітних інфекційних агентів. Останні, зі свого боку, зумовлюють порушення

вагінальної мікробіоти (біоценозу) та виникнення різноманітних уражень слизових оболонок статевих шляхів жінки з типовою клінічною картиною у кожному конкретному випадку.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® застосовується у рідкій формі (екстракт у вигляді крапель) або у формі супозиторіїв, містить флавоноїди, отримані із суміші (1:1) трав *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L. Діюча речовина препарату (флавоноїди) пригнічує синтез ДНК та РНК вірусів в інфікованих клітинах шляхом пригнічення активності вірусоспецифічних ферментів РНК- та ДНК-полімераза, тимідинкінази, зворотної транскриптази; має імунотропні властивості. За даними деяких авторів, препарат ПРОТЕФЛАЗІД® є ефективним засобом при інфекційних захворюваннях жіночих статевих органів [9, 10, 17–23].

Мета дослідження

Вивчити стан місцевого імунітету в репродуктивному тракті жінок із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, спричиненими вірусом папіломи людини, вірусами герпесу (1, 2 типу) та змішаною інфекцією (віруси герпесу+хламідії). Порівняти динамічні зміни показників sIgA, лізоциму та C₃-компонента комплементу при лікуванні двома формами лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®: у традиційній формі тампонів, змочених розчином препарату, та в новій лікарській формі – супозиторії.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з жовтня 2013 р. по грудень 2014 р. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини; на базі реабілітаційного відділення репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», а також кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О. О.Богомольця на базі денного стаціонару Київського міського клінічного пологового будинку №3.

За дизайном дослідження характеризується як відкрите, контрольоване, рандомізоване з паралельним дизайном. У дослідженні взяли участь 216 жінок із захворюваннями, що передаються статевим шляхом. Рандомізацію стратифікували відповідно до лікування вагінальними супозиторіями, що містять препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, і вагінальними тампонами, змоченими розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®. Супозиторії ПРОТЕФЛАЗІД® отримували 108 пацієнок, 108 пацієнкам також вводили тампони, змочені розчином препарату ПРОТЕФЛАЗІД®. Критерії включення в дослідження: 1 група – 76 хворих на дисплазію шийки матки та ВПЛ (вірус папіломи людини); 2 група – 70 пацієнтів, інфікованих вірусом простого герпесу 1 і 2 типів (ВПГ-1, ВПГ-2); 3 група – 70 пацієнтів зі змішаними уrogenітальними інфекціями, такими як герпетична інфекція (HSV-1, HSV-2) та хламідіоз (*Chlamidia*). Пацієнтки всіх трьох груп були розподілені на 2 підгрупи: підгрупу А склали пацієнтки, які отримували вагінальні супозиторії з препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®, а підгрупу Б – пацієнтки, які отримували вагінальні тампони з розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® (3 мл препарату в 20 мл ізотонічного розчину). Обидві форми препарату ПРОТЕФЛАЗІД® застосовували 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнок 1 та 3 групи та протягом 10 днів – у пацієнок 2 групи. Пацієнтки обох підгруп 2 групи також приймали ацикловір, таблетки по 200 мг по 1 таблетці 5 разів на добу протягом 5 днів. Пацієнтки обох підгруп 3 групи також приймали азитроміцин таблетки по 500 мг за схемою: 1 день лікування – 1,0 г, 2–5 день лікування – 0,5 г на добу. Контролем слугували показники номінально здорових жінок (хвора на диспансерному спостереженні у стані відносно повної ремісії захворювань, спричинених ВПЛ, та ВПГ-1, ВПГ-2) (n=10).

Методика оцінки місцевого імунітету

Слиз із цервікального каналу збирали цитошійкою в пробірку Епендорфа, поміщали в морозильну камеру при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і зберігали до проведення дослідження. Перед дослідженням, після розморожування та додавання буферного розчину, супернатант екстрагували та збирали за допомогою перемішування та центрифугування. У підготовлених зразках цервікального слизу методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали вміст sIgA, C_3 -компонента комплементу та лізоциму. Для визначення концентрації sIgA та лізоциму використовували набори фірми «Immundiagnostik AG» (Німеччина), а для визначення концентрації C_3 -компонента комплементу – набори фірми «Assaypro LLC» (США). Оптичну густину вимірювали на планшетному аналізаторі «Multiscan PLUS» за довжини хвилі 450 нм.

Кількісний вміст sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу у цервікальному слизу нормалізували за загальним білком у пробах. Білок визначали методом біуретової реакції з використанням набору «LiquickCor – TOTALPROTEIN 60» («CORMAY», Польща). Оптичну густину вимірювали на планшетному аналізаторі «Multiscan PLUS» за довжини хвилі 450 нм.

Обчислення результатів проводили за допомогою програми Excel (пакет Microsoft Office). Результати концентрацій sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу виражали в нг/мл з подальшим перерахуванням у мг/л. Були отримані результати щодо загального білку у г/л з подальшим перерахунком у мкг/г білку.

Статистика

Визначали середнє арифметичне (M), медіану, стандартне відхилення (SD) і стандартну помилку (SE). Відмінності в динаміці лікування підраховували за допомогою двобічного точного критерію Фішера та критерію Манна-Уїтні. Зміни при $p < 0,05$ вважали достовірними.

Результати

Базові показники sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу у підгрупах А та Б (застосування препарату у формі супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® та тампонів, змочених розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®) у хворих І групи з певним захворюванням «Дисплазія епітелію шийки матки» інфекція, спричинена вірусом папіломи людини (ВПЛ) відрізнялися незначно або мали тенденцію до зниження, порівнюючи з показниками номінально здорових жінок. Після курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® рівні sIgA, лізоциму та C_3 -компонента комплементу достовірно підвищилися в обох групах, а після лікування залишалися на підвищених рівнях, порівнюючи з вихідними та аналогічними показниками в групі номінально здорових жінок (рис. 1а, 1б, 1с).

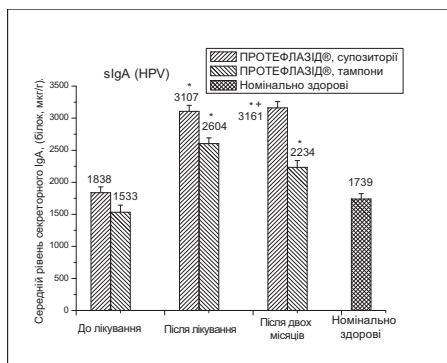


Рис. 1а

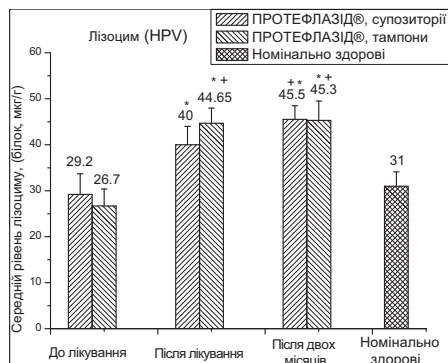


Рис. 1б

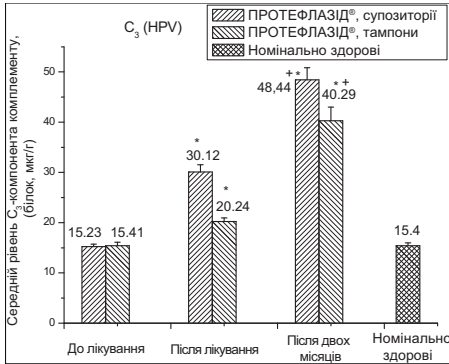


Рис. 1с

Рис. 1. Динаміка sIgA (1а), лізоциму (1б) та C₃-компонента комплементу (1с) у хворих на «дисплазію епітелію шийки матки, спричинену ВПЛ-інфекцією», до та після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®, який призначали у формі вагінальних супозиторіїв та вагінальних тампонів, змочених розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗИД® (середнє±SE).

* – $p < 0,05$ проти рівня до лікування.

+ – $p < 0,05$ проти умовної норми.

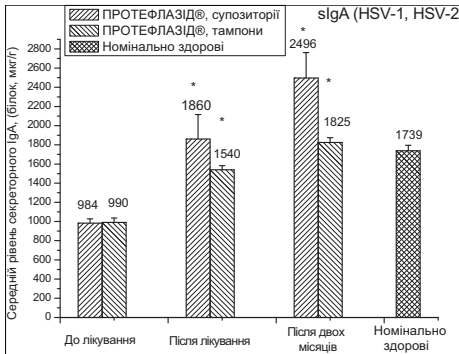


Рис. 2а

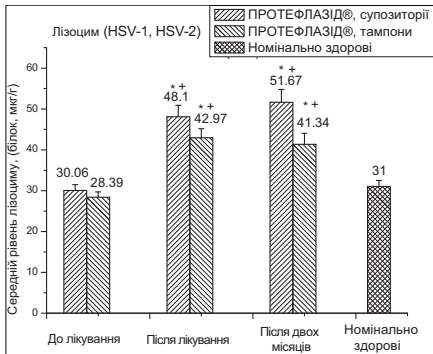


Рис. 2б

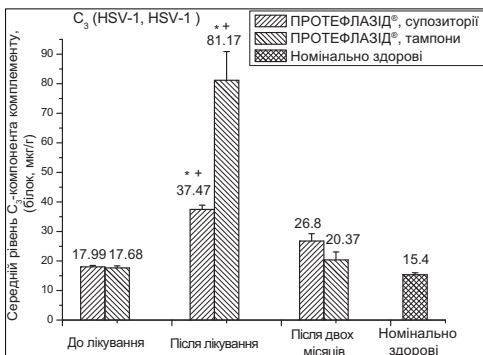


Рис. 2с

Рис. 2. Динаміка sIgA (2а), лізоциму (2б) та C₃-компонента комплементу (2с) у хворих на «Генітальний герпес (ВПГ-1, ВПГ-2) у фазі загострення» до та після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®, призначеним у вигляді вагінальних супозиторіїв та вагінальних тампонів, змочених розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗИД® (середнє±SE).

* – $p < 0,05$ проти рівня до лікування.

+ – $p < 0,05$ проти загальноприйнятої норми.

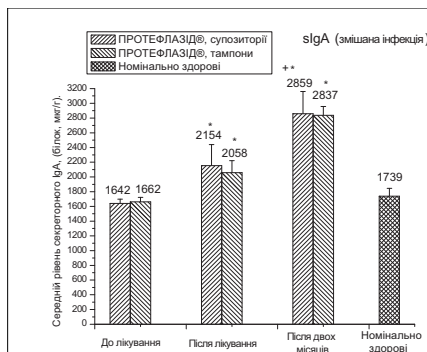


Рис. 3а

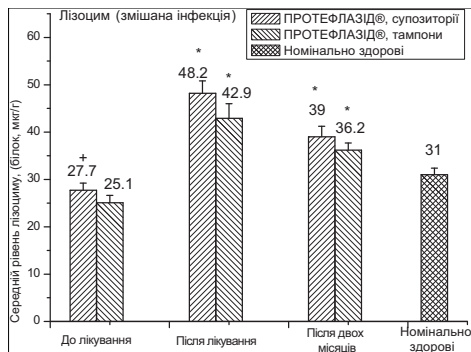


Рис. 3б

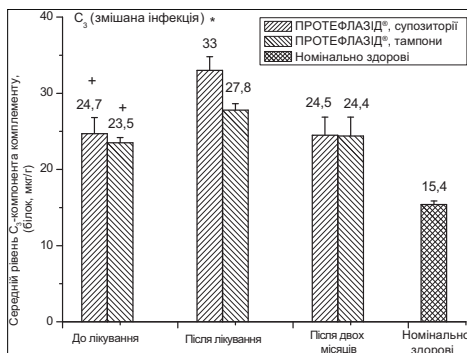


Рис. 3в

Рис. 3. Динаміка sIgA (3а), лізоциму (3б) та С₃-компонента комплементу (3в) у хворих на «Урогенітальну вірусно-бактеріальну інфекцію (віруси простого герпесу та хламідії)», до та після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®, що призначається у формі вагінальних супозиторіїв та вагінальних тампонів, змочених розчином екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® (середнє±SE).

* – $p < 0,05$ проти рівня до лікування.

+ – $p < 0,05$ проти загальноприйнятої норми.

Вихідні значення sIgA у підгрупах А та Б (до лікування) у хворих 2 групи з діагнозом «Генітальний герпес (ВПГ-1, ВПГ-2) у фазі загострення» були нижчими, порівнюючи із загальноприйнятою нормою. Після лікування показники sIgA значно підвищилися в обох групах; а в підгрупі А, де застосовувався препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв, приріст був ще більш вираженим. Слід зазначити, що значне підвищення рівня sIgA після лікування дозволило досягти рівня умовної норми. Через 2 місяці після закінчення лікування рівень sIgA залишався високим. Збільшення показників було більш вираженим у підгрупі, де використовували супозиторії (рис. 2а). Вихідний рівень лізоциму в підгрупах А і Б пацієнток 2 групи був дещо нижчим за умовну норму; він значно підвищувався одразу після лікування в обох групах, залишаючись на стабільно високому рівні після закінчення лікування (рис. 2б). Рівень С₃-компонента комплементу до лікування був дещо вищим за норму, а після лікування значно підвищився, причому це підвищення було більш суттєвим у підгрупі Б. Через два місяці після лікування рівень С₃-компонента комплементу знизився майже до вихідного рівня, залишаючись дещо вищим у підгрупі А (рис. 2с). Порівняно зі звичайним стандартом рівень лізоциму значно підвищився одразу після лікування та через два місяці після лікування, тоді як після лікування відмічено підвищення рівня С₃-компонента комплементу, порівнюючи з умовно нормальними рівнями.

У підгрупах А та Б 3 групи у хворих із діагнозом «Урогенітальна вірусно-бактеріальна інфекція (віруси простого герпесу та хламідії)» рівень sIgA був нижчим за загальноприйнятий рівень до лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®. Після лікування рівень sIgA значно підвищився. Через два місяці після лікування рівень sIgA підвищився більшою мірою, причому рівень sIgA в підгрупі А був значно вищим за умовно нормальний рівень (рис. 3а). Рівень лізоциму до лікування в підгрупах А і Б був дещо нижчим за умовну норму. Після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® рівень лізоциму достовірно підвищився в обох групах. Через 2 місяці після лікування рівень лізоциму залишався вищим, ніж до лікування (рис. 3б). Рівень C₃-компонента комплементу до початку лікування був достовірно вищим за загальноприйняту норму, тобто відбулася активація системи комплементу внаслідок того, що загострення інфекції викликано змішаною інфекцією, в якій присутній не тільки вірус простого герпесу, а й були виявлені хламідії. Проте спостерігаються менші показники справжніх протинфекційних факторів неспецифічного захисту, таких як sIgA та лізоцим. Така дисрегуляція природних факторів захисту відображає відсутність адекватної конфронтації із загостренням інфекції. Після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® рівень C₃-компонента комплементу в обох групах (А і Б) підвищився, але підвищення було достовірним лише в підгрупі А, де препарат ПРОТЕФЛАЗІД® застосовували у формі супозиторіїв. Через 2 місяці після лікування рівень C₃-компонента комплементу повернувся до вихідного (рис. 3с).

Обговорення результатів

Наші дослідження підтвердили відсутність реакції місцевої імунної системи при захворюваннях, асоційованих з ВПЛІ-інфекцією, генітальним герпесом та мікст-інфекцією (віруси герпесу та хламідії) майже у всіх обстежених пацієнток. Це пов'язано з тим, що рівні sIgA, лізоциму та C₃-компонента комплементу у цервікальному слизу до лікування були близькими або мали тенденцію до менших, ніж аналогічні показники у номінально здорових жінок. Нижчі значення показників відзначені у жінок із генітальним герпесом. Така ситуація характерна для повільного хронічного запального процесу, коли виявлений дисбаланс місцевих факторів захисту важко відновити в процесі лікування. Отримані результати свідчать про те, що інфекційний процес супроводжується пригніченням імунозахисних властивостей вагінального слизу у жінок, про що свідчить значне зниження секреторного імуноглобуліну А та лізоциму. Зниження концентрації sIgA в цервікальному слизу у жінок тісно пов'язане з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів. Відповідно, інфекційні фактори, поряд з іншими екзогенними факторами, такими як зниження резистентності нормальної мікрофлори піхви, гормональні зміни, спричиняють низьку опірність жінки проти інфекційних агентів і сприяють загостренню персистуючої інфекції.

Жінки з порушеннями вагінальної екосистеми стають більш сприйнятливими до захворювань, що передаються статевим шляхом [14]. Кілька механізмів протидіють поширенню інфекційних агентів, найважливішими з яких є цілісність слизової оболонки, захисний слиз, кислотність, коменсальні бактерії, місцевий і системний імунітет. Імунна відповідь слизової оболонки статевих шляхів відіграє важливу роль у запобіганні інвазії та проліферації мікроорганізмів. Вагінальні епітеліальні клітини та резидентні макрофаги розпізнають зміни гомеостазу тканин і активують нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини та природні клітини-кілери [5, 11, 15]. У випадках, коли безпосередня вроджена імунна система не в змозі боротися з поширенням інфекції, вона посилає сигнали набутому імунітету для активації Т- і В-лімфоцитів [5, 11]. У клінічній практиці зазвичай проводять типування мікроорганізмів, які беруть участь у процесі вагінальної інфекції, ігноруючи при

цьому стан піхви відповідно до імунної відповіді і насамперед стан вродженого імунітету слизової оболонки. Тим часом імунітет слизової оболонки є першим її захистом і значною мірою відображає стан вагінального гомеостазу.

Наше дослідження показало, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, значно покращує такі показники місцевого імунітету, як sIgA, лізоцим і C₃-компонент комплементу у цервікальному слизі. Покращення є стійким і зберігається протягом тривалого часу після лікування. Крім того, препарат сприяє корекції deregulovanih факторів природного захисту під час загострення мікст-інфекцій, коли через зниження рівня sIgA та лізоциму може спостерігатися активація C₃-компонента комплементу. Після лікування препаратом, зокрема при застосуванні супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД®, спостерігалось підвищення всіх трьох компонентів природного захисту, а співвідношення між ними вирівнювалися до оптимальних значень, за яких може реалізуватися найбільш значний протиінфекційний захист.

Зв'язок між макро- та мікроорганізмами у вагінальному гомеостазі є складним. Важко уявити, що один захисний фактор може запобігти виникненню та розвитку інфекції в організмі господаря. Реально протистояти інфекції може тільки комплекс захисних факторів, властивих організму, перебуваючи в активному стані. Тобто «агрегація» (в даному випадку процес об'єднання компонентів в одну систему) і мобілізація факторів захисту реально можуть протистояти локальному поширенню інфекції. Цим можна пояснити позитивний ефект лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при місцевому застосуванні для лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, коли після курсу лікування препаратом суттєво зростає рівень таких основних факторів захисту, як sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу в цервікальному слизі.

Висновки

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв та вагінальних тампонів, змочених розчином препарату, суттєво та стабільно покращує вміст та співвідношення основних факторів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу), посилюючи таким способом антиінфекційний захист цервікального слизу в жіночій репродуктивній системі в цілому, при лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, та інфекцій, спричинених вірусами папіломи людини, вірусами герпесу та змішаними урогенітальними інфекціями (віруси герпесу+хламідії).

Перелік використаних літературних джерел:

1. Amjadi F., Salehi E., Medhdizadeh M. et al.: Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv. Biomed. Res.*, 2014; 3: 1–15.
2. Cole A. M., Cole A. L.: Antimicrobial polypeptides are key anti-HIV-1 effector molecules of cervicovaginal host defense. *Am J Reprod Immunol*, 2008; 59: 27–34.
3. Cole A. M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006; 306: 199–230.
4. Crowley-Nowick P. A., Bell M., Edwards R. P. et al.: Normal uterine cervix: characterization of isolated lymphocyte phenotypes and immunoglobulin secretion. *Am J Reprod Immunol*, 1995; 34: 214–247.
5. Fahey J. V., Sentman C. L., Pioli P. A. et al.: Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*, 2005; 206: 306–335.
6. Hein M., Valore E. V., Helmig R. B. et al.: Antimicrobial factors in cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 137–44.

7. Jackson S., Mestecky J., Moldoveanu Z. et al.: Appendix I: collection and processing of human mucosal secretions. – in – *Mucosal Immunology*, 3rd edn. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Academic Press, 2005: 1647–1659.
8. Janeway C. A., Jr, Medzhitov R.: Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol*, 2002; 20: 197–216.
9. Kaminsky V. V., Litus A. I., Grynevych O. Y. et al.: Proteflazid®: Efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review). *Science and Education Studies*, 2015; 2(16): 705–727.
10. Kornatska A., Revenko O., Grynevych O. Y. et al.: Therapeutic efficacy and tolerability profiles of Proteflazid®, suppository and drops among the patients with herpesvirus infection in the exacerbation phase. *European Journal of Scientific Research*, 2016, 1(9): 506–522.
11. Ledger W. J., Witkin S. S.: Vaginal immunity. – in – Ledger W. J., Witkin S. S. (eds.): *Vulvovaginal infections*, Washington, ASM Press, 2007; 12–15.
12. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P. L. et al.: Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nona peptide, HL9, with anti-HIV activity. *Biochemistry*, 2005; 44: 4648–4655.
13. Russell M. W., Mestecky J.: Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes and infection*, 2002; 4: 667–677.
14. Sewankambo N., Gray R. H., Wawer M. J. et al.: HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet*, 1997; 350: 546–550.
15. Soehnlein O., Lindbom L.: Phagocyte partnership during the onset and resolution on inflammation. *Nature Rev. Immunol*, 2010; 10: 427–439.
16. Swart P. J., Kuipers E. M., Smit C. et al.: Antiviral activity of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol*, 1998; 443: 205–12.
17. Баєв А. І., Кузієва Г. Д., Вуйко І. В.: Обґрунтування застосування Протефлазиду в комплексній терапії мікст – ППСШ (Повідомлення 4). *Питання Дерматології та Венерології*, 2011; 3–4 (47–48): 34–37.
18. Баєв А. І., Кузієва Г. Д., Сілаєв Д. В. та ін: Обґрунтування застосування Протефлазиду в комплексній терапії мікст-ППСШ (Повідомлення 3). *Питання Дерматології та Венерології*, 2011; 3–4 (47–48): 31–33.
19. Бенюк В. О., Гриневич О. Й., Усевич І. А. та ін: Терапевтична ефективність супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗИД® при змішаній уrogenітальній вірусно-бактеріальній інфекції. *Здоров'я жінки*, 2016, 2 (106): 162–166.
20. Вовк І. Б., Ревенько О. А., Данилюк О. І.: Використання флавоноїдів у комплексному лікуванні жінок із запальними захворюваннями геніталій вірусно-бактеріальної етіології. *Здоров'я жінки*, 2002; 4(12): 43–45.
21. Годлевська Н. А., Старовер О. В.: Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид® у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*, 2012; 3(69): 80–83.
22. Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І. та ін: Протефлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини. *Здоров'я жінки*, 2015 року; 3 (99): 128–138.
23. Ромащенко О. В., Руденко О. В.: Протефлазид у комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 2002; 3: 89–94.

Посилання: Kaminskyi V., Chernyshov V., Grynevych O., Benyuk V., Kornatska A., Shalko M., Usevych I., Revenko O., Shepetko M., Solomakha L. *Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2017. – №XLII (249). – P. 51–56.*



Розділ 5

5.1. ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ: СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТЕФЛАЗИД®

В. І. Матяш¹, О. Й. Гриневич², Л. О. Ященко³

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
імені Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

³Інститут продовольчих ресурсів, Київ, УКРАЇНА

VIRAL HEPATITIS: STATISTICAL ANALYSIS OF CLINICAL RESEARCH ON THE EFFECTIVENESS OF USING THE DRUG PROTEFLAZID®

V. I. Matyash¹, O. Y. Hrynevych², L. O. Yashchenko³

¹SI «L.V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology
and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine», Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

³Institute of Food Resources, Kyiv, UKRAINE

Abstract

A search for information on clinical studies devoted to the study of the effectiveness and safety of the use of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of viral hepatitis (B, C) was carried out on the Internet using information and search systems. As a result of the search, 8 scientific publications of the results of clinical studies on the effectiveness of the use of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of viral hepatitis B and C in the adult category of patients (scientific works published in the period from 2000 to 2004 years). The conducted statistical analysis of the results of clinical studies shows: under the influence of the treatment of hepatitis with the drug PROTEFLAZID®, regression of cytolytic and cholestatic syndromes, restoration of protein synthetic and hemostatic functions of the liver, reduction of hepato- and splenomegaly, restoration of liver structure, reduction of the number of antigens and the intensity of viral replication in the blood is noted. Taking into account the good tolerability, high safety profile, complex effect on many stages of the development of viral hepatitis, the drug PROTEFLAZID® (drops) can be recommended as an effective and safe antiviral agent for the treatment of viral hepatitis (B, C).

Key words: PROTEFLAZID® (drops), hepatitis B, hepatitis C, adult patients, treatment, meta-analysis, t-criteria.

Вступ

Вірусні гепатити (В, С) за своєю соціально-економічною та медичною значимістю займають одне з основних місць у патології людини. Вони характеризуються глобальним поширенням, неухильною тенденцією до зростання захворюваності, переважно хронічними формами і високим рівнем у структурі смертності у світі. Вірусні гепатити, крім гострих респіраторних захворювань, ВІЛ інфекції та, у низці регіонів, туберкульозу, становлять групу кризових інфекцій сьогодення [1, 2].

Безжовтушні, субклінічні форми гострого та хронічного ВГВ (ХГВ), як і цироз, рак печінки, позапечінкові прояви, зумовлені вірусом гепатиту В (НВВ), переважно залишаються нерозпізнаними та не реєструються як інфекційні хвороби. За результатами проведених в Україні сероепідеміологічних досліджень встановлено, що сумарна частота

виявлення HBsAg та анти-HBc серед пацієнтів лікувальних закладів різного профілю здебільшого становить 28,6%, серед донорів крові – 15,3%, а серед медпрацівників – 32,2%.

За даними глобальної епідеміології, вірусом гепатиту С (HCV) наразі інфіковано від 500 до 700 млн людей, що становить приблизно 10% населення земної кулі. На хронічний гепатит С (ХГС) хворіє близько 200 млн людей. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що Україна належить до регіонів з високим розповсюдженням HCV-інфекції. Наразі HCV інфіковано до 3% населення України. Прогноз перебігу вірусних гепатитів, диференціальна діагностика, діагностика гострих та хронічних вірусних гепатитів, цирозу печінки, як і адекватна терапія, й зараз залишаються недостатньо вивченими.

Терапія хронічних гепатитів становить досить великі труднощі. За фактичними даними в основі розвитку вірусних гепатитів полягає пролонгована персистенція вірусних агентів, що виникає в результаті функціональних дефектів факторів клітинного та гуморального імунітету, блокади специфічних ефекторних реакцій та системи інтерфероногенезу [1, 2].

У зв'язку з цим, досить актуальною є розробка нових лікарських засобів для профілактики та лікування вірусних гепатитів.

Більшість лікарських засобів, що застосовуються при вірусних інфекціях, являють собою синтетичні та напівсинтетичні пурин-піримідинові антиметаболіти, зокрема, дієоксинуклезидні аналоги, мішенню для яких є вірусні ферменти – транскриптаза та протеаза. У літературі зустрічаються лише поодинокі згадки про застосування вірусних інгібіторів іншої структури.

Актуальною проблемою став пошук нових хімічних сполук комбінованої дії, що мали б інгібіторні властивості щодо вірусів і не мали б імуносупресорної дії. Найбільш перспективними у цій галузі є речовини рослинного походження, які у своєму складі мають просторово розташовані феноли з групою флавоноїдів та флавоноїдноподібних речовин, більшість з яких у рослинах представлені у вигляді глікозидів.

ПРОТЕФЛАЗІД® є противірусним лікарським засобом, який у своєму складі містить суму флавоноїдних глікозидів, виділених з диких злаків: *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.

Флавоноїди, що входять до складу препарату, мають поліфармакологічну дію:

- а) пряму противірусну дію: пригнічують реплікацію ДНК та РНК вірусів. Механізм проти-вірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів: полімераза та тимідинкінази;
- б) імунотропну дію: є індуктором синтезу ендогенних альфа- та гама-інтерферонів, що сприяє підвищенню неспецифічної резистентності організму до вірусної та бактеріальної інфекцій;
- в) антиоксидантну дію: інгібують перебіг вільнорадикальних процесів, цим перешкоджають накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюють антиоксидантний статус клітин, що зменшує інтоксикацію;
- г) апоптозмодуючу дію: посилюючи дію апоптозіндукуючих речовин та активуючи каспазу 9, сприяють елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® призначений для місцевого та загального застосування. Препарат попереджує рецидиви захворювання та пролонговує період ремісії.

Мета роботи

Провести статистичний аналіз результатів клінічних досліджень за допомогою метааналізу та з використанням t-критерію з метою оцінки ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії пацієнтів із вірусними гепатитами В та С.

Матеріали та методи

Метааналіз – статистичний аналіз, що узагальнює дані кількох схожих досліджень в єдиний результат і дозволяє оцінити ефективність лікування або діагностики на значно більшій вибірці, ніж у окремому дослідженні. У метааналізі можуть бути математично об'єднані два і більше досліджень, метою яких була перевірка тієї самої гіпотези [1, 3].

Для визначення статистичної значущості об'єданого відношення шансів використовували Z-критерій Фішера. У метааналізі звичайний спосіб оцінки однорідності набору даних окремого дослідження проводили за допомогою тесту на гетерогенність. Критерій χ -квадрат використовували для оцінки неоднорідності між дослідженнями. $P < 0,05$ вказувала на статистично значиму гетерогенність. Також оцінювали кількісно ефекти неоднорідності за допомогою I^2 -тесту, який являє собою співвідношення варіабельності досліджень. Якщо у критерію χ -квадрат $P < 0,05$ або результату I^2 -тесту більше, ніж 50%, то це вказує на існування неоднорідності серед досліджень і, у такому разі, для метааналізу обирається модель випадкових ефектів (метод DerSimonian-Laird). В іншому випадку використовуються модель фіксованих ефектів (метод Mantel-Haenszel).

Аналіз результатів здійснювали за допомогою графіка Forest plot. Заголовок діаграми інформує про те, яке саме порівняння (Comparison) відображається на діаграмі, а також який саме тип результату (Outcome) оцінюється в кожному із досліджень. Вертикальна лінія посередині ($OR=1$) відповідає ситуації, коли лікування не відрізняється від контролю. Відмітка кожного конкретного дослідження (Blob) має більший розмір, ніж статистична вага (Weight%) цього дослідження у загальному пулі. Горизонтальні лінії («вуса») біля позначки кожного дослідження відображають довірчий інтервал (95% CI) дослідження. Позначка ромбика (Diamond shape) – це об'єднаний результат, причому довжина ромбика відображає об'єднану оцінку 95% CI. Нижня горизонтальна шкала оцінює ефект лікування, порівнюючи з контролем. Зона зліва від вертикалі «1» відповідає зниженню співвідношення шансів при лікуванні порівняно з контролем. Зона праворуч від вертикалі «1» відповідає підвищенню співвідношення шансів під час лікування, порівнюючи з контролем.

Також доцільно проводити аналіз чутливості для того, щоб оцінити якість та послідовність результатів шляхом пропуску кожного дослідження під час аналізу. Funnel plot («графік-воронка», обсяг вибірки) використовується з метою оцінки необ'єктивності публікацій. Чим вужчим є довірчий інтервал для конкретного дослідження, тим точніше його оцінка ефекту лікування – тим вище розташовується на діаграмі позначення цього дослідження. Відхилення від лійкоподібного розподілу вказує на наявність систематичної помилки у вибірці досліджень.

Якщо кількість пацієнтів зазначена у відсотках, то використовувався t-критерій. Важливість критерію вище ніж 0,05 свідчить про те, що середні не відрізняються один від одного. Значимість критерію нижче ніж 0,05 свідчить про те, що середні істотно відрізняються одна від одної.

Для здійснення метааналізу використовували програмне забезпечення RevMap та для реалізації t-критерію – програмне забезпечення IBM SPSS.

Джерела даних

Дослідження виконано на основі пошуку інформації про клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів (В та С) в Інтернеті за допомогою інформаційно-пошукових систем, а також за звітами та публікаціями.

В результаті пошуку було відібрано 8 публікацій клінічних результатів досліджень ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у дорослої категорії пацієнтів.

Усі наукові праці, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С були опубліковані в період з 2000 по 2004 рік.

Перелік відібраних для статистичного аналізу публікацій, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів представлено у табл. 1.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів

Автор	Загальна кількість пацієнтів	Сфера застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®	Результати клінічних досліджень
Дикий Б. М. [4]	37	Вірусний гепатит В	Зменшення проявів внутрішньопечінкового холестазу, нормалізація ферментного спектра крові, зниження процесів перекисного окислення ліпідів
Нартов П. В. [5]	35	Гострий вірусний гепатит В	Нормалізація рівня активності АЛАТ, істотне зменшення реплікації вірусу гепатиту В
Івахів О. Л. [6]	56	Хронічні вірусні гепатити В і С	Більш швидке настання клінічної та біохімічної ремісії, скорочення терміну перебування пацієнтів у стаціонарі
Матяш В. І., Шевчук В. Б. [7]	45	Вірусні гепатити В і С	Позитивна динаміка відновлення гомеостатичних функцій печінки (детоксикаційної, екскреторної, білковосинтетичної), нівелювання холестатичного та цитолітичного синдромів (зниження рівня білірубіну, активність АЛАТ і АсАТ)
Матяш В. І., Боброва І. А. [8]	40	Гострий і хронічний вірусний гепатит В	Позитивний вплив на клінічний плин захворювань, зменшення інтенсивності цитолітичного синдрому, аутоімунних процесів, активності реплікації вірусу, відновлення структури печінки
Матяш В. І. [9]	45	Вірусні гепатити В і С	Більш швидка регресія показників захворювання, відновлення функціонального стану печінки, її детоксикаційної активності, нівелювання холестатичного й цитолітичного синдромів, гіпербілірубінемії крові, активності АЛАТ.
Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л. [10]	85	Хронічні вірусні гепатити В і С	Позитивний вплив на відновлення структурно-функціонального стану ураженої печінки та її гомеостатичних функцій (детоксикаційної, екскреторної, білковосинтетичної)
Матяш В. І. [11]	120	Вірусні гепатити В і С	Стійкий позитивний ефект із нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антагенемії AgHBe і вірусемії в крові

Відібрано 8 публікацій результатів клінічних досліджень ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні 463 пацієнтів з вірусними гепатитами В і С.

Пацієнтам до початку лікування та після закінчення терапії було проведено ретельне обстеження, що включало загальноприйнятні клінічні та лабораторно-інструментальні методи, зокрема, ультразвукове дослідження печінки та селезінки, дослідження показників клітинного та гуморального імунітетів, доплерографію. Як основні методи діагностики були використані: метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментний аналіз (ІФА).

Результати дослідження

Статистичний аналіз клінічних досліджень, що відображають результати ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у хворих при лікуванні вірусних гепатитів В та С проводили за такими статистично значимими показниками:

I. Динаміка рівня біохімічних показників крові у пацієнтів з гострим та хронічним вірусними гепатитами В та гострим і хронічним гепатитами С на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®: 1. Білірубін загальний, мкмоль/л. 2. Активність АЛАТ у цілісній та розведеній крові, ммоль/л год. 3. Активність АсАТ у цілісній та розведеній крові, ммоль/л год. 4. Білок загальний, г/л. 5. α_1 -глобуліни,%. 6. α_2 -глобуліни,%. 7. γ -глобуліни%. 8. Циркуючі імунні комплекси, од. 9. Протромбіновий індекс, %.

II. Динаміка ехографічних ознак uszkodження печінки у пацієнтів з гострим та хронічним вірусними гепатитами В та гострим та хронічним гепатитами С на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®: 1. Збільшення розмірів печінки, см. 2. Збільшення розмірів селезінки, см. 3. Частота випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців. 4. Частота випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®. 5. Частота випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

III. Частота випадків виявлення серологічних маркерів вірусного гепатиту В: 1. Частота випадків виявлення маркерів HBV (Ag HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця. 2. Частота випадків наявності маркерів HBV (IgM HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців. 3. Частота випадків наявності маркерів HBV (IgM HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців. 4. Частота випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців. 5. Частота випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

Аналіз клінічних досліджень на основі t-критерію.

Результати клінічних досліджень на основі t-критерію представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Оцінка результатів клінічних досліджень ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів на основі t-критерію

№	Показник	Норма	Середнє значення до лікування	Середнє значення після лікування			р-значення
				1 місяць	2 місяці	3 місяці	
1	Білірубін загальний, мкмоль/л	8,5–20,5	140,1	28,55	18,23 (норма)	14,08 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)

2	АлАТ ц, ммоль/л год	0,1–0,68	4,15	1,00	0,63 (норма)	0,61 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)
3	АлАТ р, ммоль/л год	0,1–0,68	8,85	0,5 (норма)	0,2 (норма)	0,18 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)
4	АсАТ ц, ммоль/л год	0,1–0,45	2,48	0,43 (норма)	0,33 (норма)	0,18 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)
5	АсАТ р, ммоль/л год	0,1–0,45	2,23	0,15 (норма)	0,10 (норма)	0,13 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)
6	Білок загальний, г/л	65–85	66,40 (норма)	66,85 (норма)	68,87 (норма)	70,28 (норма)	>0,05
7	α_1 -глобуліни, %	3,6–5,6	4,80 (норма)	4,93 (норма)	5,40 (норма)	5,35 (норма)	>0,05
8	α_2 -глобуліни, %	6,9–10,5	8,57 (норма)	8,87 (норма)	8,60 (норма)	8,55 (норма)	>0,05
9	γ -глобуліни, %	15–22	22,33	21,50 (норма)	22,83	20,40 (норма)	>0,05
10	Циркуючі імунні комплекси, од.	<75	72,9 (норма)	51,7 (норма)	43,3 (норма)	31,1 (норма)	<0,05 (після 1 місяця)
11	Протромбінний індекс, %	78–142	70,05	72,10	76,30	79,38 (норма)	<0,05 (після 2 місяців)
12	Збільшення розмірів печінки, см	0	2,93	2,73	2,37	2,00	<0,05 (після 3 місяців)
13	Збільшення розмірів селезінки, см	0	1,70	1,53	1,40	1,15	>0,05

Джерело: сформовано на основі [11] (досліджено 80 пацієнтів з ГТВ та ХГВ, з яких 40 пацієнтів приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, а решта 40 – приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у поєднанні з плазмаферезом)

Білірубін загальний після 2 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення білірубину загального. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення білірубину загального у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення білірубину загального у дорослих пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АЛАТ у цільній крові після 2 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АЛАТ ц. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АЛАТ ц у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення АЛАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АлАТ у розведеній крові після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – у межах норми. Спостерігається зменшення середнього значення АлАТ р. Значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АлАТ у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення АлАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АсАТ в цілісній крові після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АсАТ ц. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АсАТ ц у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення АсАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АсАТ р після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Спостерігається зменшення середнього значення АсАТ р. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АсАТ у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, суттєво відрізняється від середнього значення АсАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

Рівень загального білка, концентрація α_1 -глобулінів, концентрація α_2 -глобулінів до та після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення зазначених показників у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у пацієнтів до лікування.

Концентрація γ -глобулінів після трьох місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – у межах норми. При цьому, значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення γ -глобулінів у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення γ -глобулінів у пацієнтів до лікування.

Рівень циркулюючих імунних комплексів до та після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення рівня циркулюючих імунних комплексів. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

Протромбіновий індекс після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® – у межах норми. Спостерігається підвищення середнього значення протромбінового індексу. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення протромбінового індексу у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення протромбінового індексу у пацієнтів до лікування після другого місяця лікування.

Розміри печінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® значно зменшилися у розмірах, про що свідчить значимість t-критерію (менше за 0,05).

Розміри селезінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® суттєво не зменшилися, про що свідчить значимість t-критерію (більше за 0,05). Водночас спостерігається динаміка щодо зменшення розмірів селезінки протягом лікування.

Метааналіз клінічних досліджень

Пацієнти у метааналізі розділені на 4 групи:

Група 1 – пацієнти з ГТВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 2 – пацієнти з ХГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 3 – пацієнти з ГГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® і плазмаферез (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 4 – пацієнти з ХГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® і плазмаферез (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група).

Ехографічні ознаки пошкодження печінки

На рис. 1 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

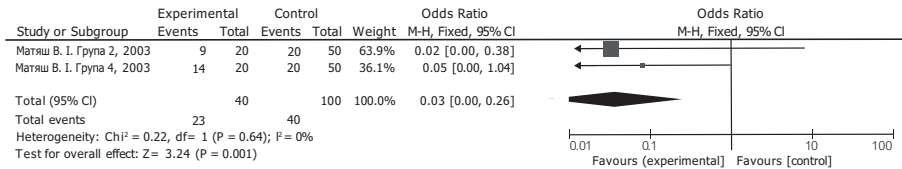


Рис. 1. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,64$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P=0,001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,03$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців у 33,3 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), в якому вказується, що у пацієнтів групи 2 (ХГВ – не приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД®), порівнюючи з групами пацієнтів, які приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, ознаки пошкодження печінки спостерігалися частіше [11].

На рис. 2 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

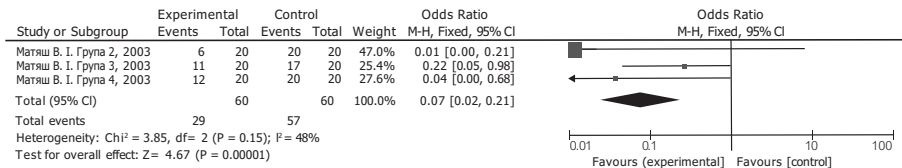


Рис. 2. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,15$) та I^2 -тесту ($I^2=48\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,00001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,07$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної схоженості печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

На рис. 3 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

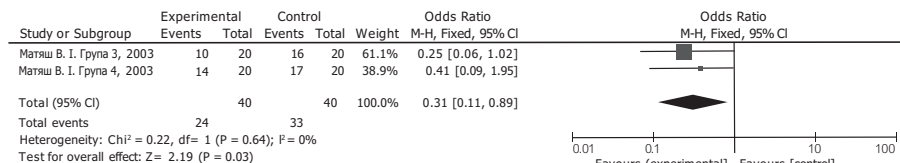


Рис. 3. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,64$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,03$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,31$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у 3,2 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), який вказує, що в групі 3 (20 пацієнтів з ГТВ – приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у поєднанні з плазмаферезом) після 3 місяців лікування спостерігалася нормалізація показників активності трансфераз, відсутність холестатичного синдрому, відновлення структури печінки, зменшення її зернистості [11].

Серологічні маркери вірусного гепатиту В

На рис. 4 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (Ag HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця.

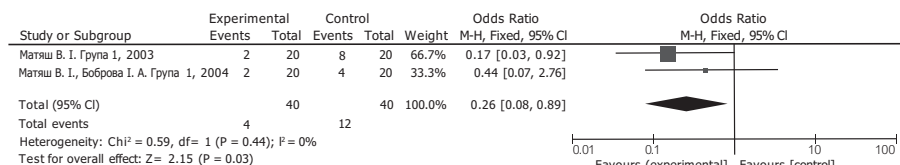


Рис. 4. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (Ag HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,44$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,03$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,26$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (Ag HBe) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця в 3,8 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), в якому зазначається, що при застосуванні пацієнтами з ГГВ препарату ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця спостерігався позитивний терапевтичний ефект у 75% хворих, зокрема – зменшення холестатичного та цитолітичного синдромів, зменшення гепато- та спленомегалії [11].

На рис. 5 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на тлі лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців.

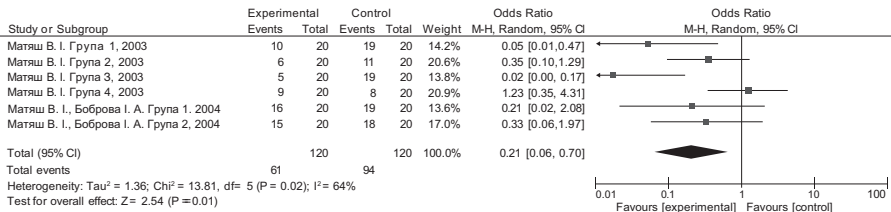


Рис. 5. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців

Значення критерію χ^2 -квадрат ($P=0,02$) та I^2 -тесту ($I^2=64\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з випадковим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,01$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,21$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців у 4,8 рази нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), який вказує, що після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® кількість хворих з антигенами та вірусемією в крові зменшилася на 25% [11].

На рис. 6 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

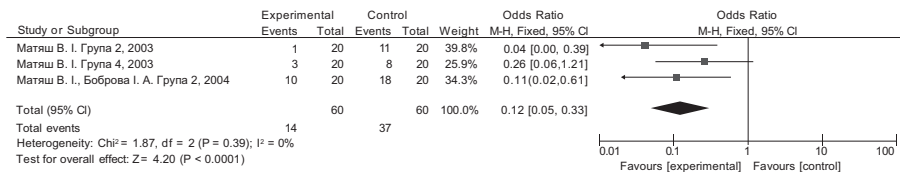


Рис. 6. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

Значення критерію χ^2 -квадрат ($P=0,39$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,0001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,12$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBs) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців у 8,3 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), який вказує, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців зумовлює регрес патологічного процесу в 90% випадків, відсутність антигенемії та вірусемії в крові в 95% випадків [11].

На рис. 7 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців.

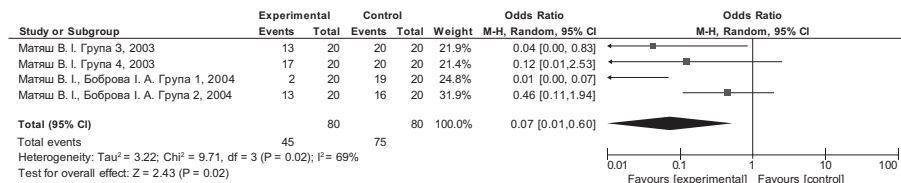


Рис. 7. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,02$) та I^2 -тесту ($I^2=69\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з випадковим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,02$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,07$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. та співав. (2004), які відзначають, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® дозволило зменшити кількість хворих з антигенами та вірусемією в крові на 25% [8].

На рис. 8 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

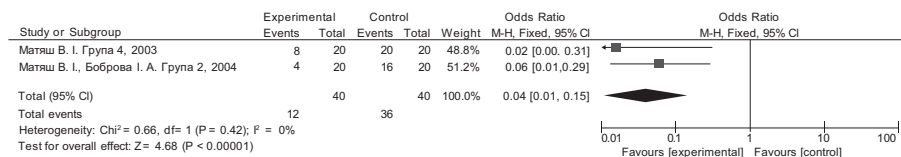


Рис. 8. Результати метааналізу на основі визначення співвідношення шансів частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,42$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,00001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,04$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-НВВ методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 3 місяців у 25 разів нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. та співав. (2004), які вказують, що після 6-місячного курсу лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® спостерігався стійкий позитивний клінічний ефект з нормалізацією трансфераз у крові, зменшенням кількості вірусемії та антигенів у крові у 85% хворих [8].

Аналіз чутливості було проведено таким способом, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження значно не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично надійні результати.

Funnel plot був використаний для оцінки необ'єктивності публікацій, включених до дослідження (рис. 9–16). Майже всі значення ES на рис. 9–16 знаходяться у межах воронки, що свідчить про відсутність систематичної помилки.

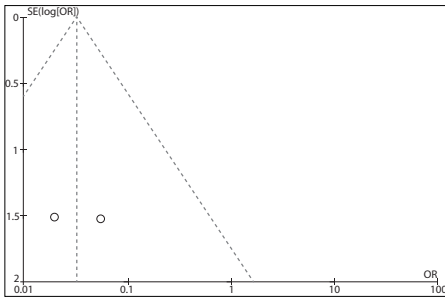


Рис. 9. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 6 місяців»

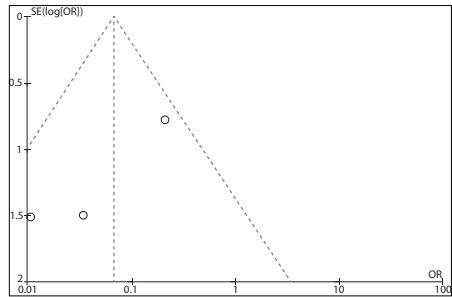


Рис. 10. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®»

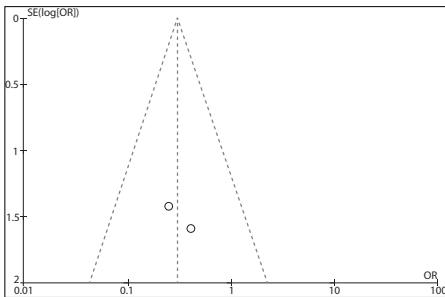


Рис. 11. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®»

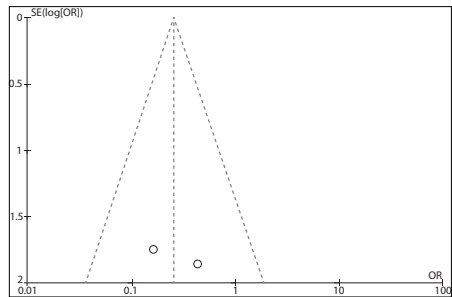


Рис. 12. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків наявності маркерів НВВ (Ag НВс) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 1 місяця»

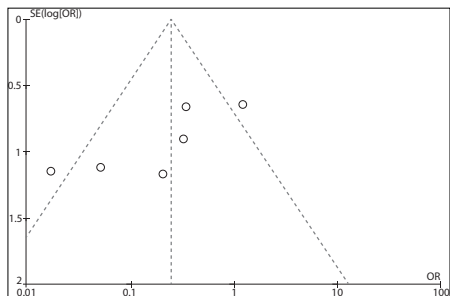


Рис. 13. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 3 місяців»

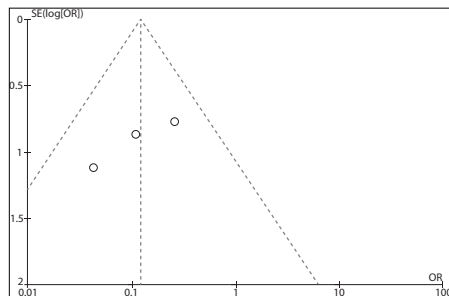


Рис. 14. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 6 місяців»

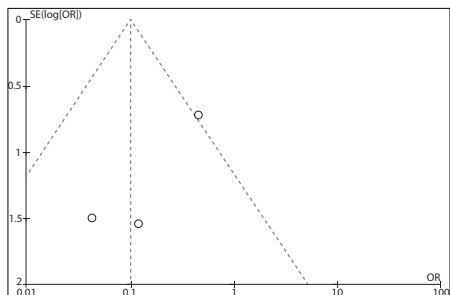


Рис. 15. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків наявності у крові ДНК-НВВ методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 3 місяців»

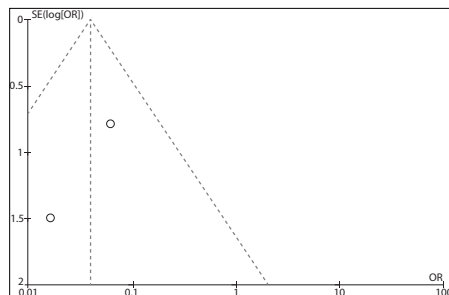


Рис. 16. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків наявності у крові ДНК-НВВ методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® протягом 6 місяців»

Висновки

Статистичний аналіз дозволив збільшити доказову базу ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® для лікування вірусних гепатитів у дорослих пацієнтів.

У статистичному аналізі клінічних досліджень (на основі метааналізу та t-критерію) з метою оцінки клінічної ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні пацієнтів з вірусними гепатитами (В та С) використано 8 досліджень типу «випадок-контроль», в яких прийняли участь 463 дорослих пацієнти (в період з 2000 по 2004 рік).

На основі проведених статистичних досліджень можна стверджувати, що завдяки терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® у пацієнтів:

- білірубін загальний після 2 місяців лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення білірубину загального, яке є статистично значущим вже після 1 місяця лікування.

- АлАТ ц після 2 місяців лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення АлАТ ц, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.
- АлАТ р після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АлАТ р, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.
- АсАТ ц після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення АсАТ ц, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.
- АсАТ р після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Водночас відбувається зменшення середнього значення АсАТ р, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.
- Білок загальний до та після 3 місяців лікування знаходиться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.
- α_1 -глобуліни до та після 3 місяців лікування знаходиться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.
- α_2 -глобуліни до та після 3 місяців лікування знаходиться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.
- γ -глобуліни після 3 місяців лікування знаходиться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.
- Циркуючі імунні комплекси до та після 3 місяців лікування перебувають у межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення рівня циркулюючих імунних комплексів, що є статистично значущим після 1 місяця лікування.
- Протромбіновий індекс після 3 місяців лікування перебуває у межах норми. Відбувається збільшення середнього значення протромбінового індексу, яке є статистично значущим після 2 місяців лікування.
- Розміри печінки після 3 місяців значно зменшуються у розмірах.
- Розміри селезінки після 3 місяців суттєво не зменшуються. Водночас спостерігається динаміка щодо зменшення розмірів селезінки.
- Ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки (за даними УЗД) на фоні лікування протягом 6 місяців у 33,3 раза нижча, ніж до лікування.
- Ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.
- Ймовірність частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 3,2 раза нижча, ніж до лікування.
- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (Ag HBe) на тлі лікування протягом 1 місяця в 3,8 раза нижча, ніж до лікування.
- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBe) на фоні лікування протягом 3 місяців у 4,8 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування протягом 6 місяців у 8,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування протягом 3 місяців у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК-HBV методом ПЛР на фоні лікування протягом 6 місяців в 25 разів нижча, ніж до лікування.

Отже, проведений метааналіз результатів клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів (В та С) свідчить, що завдяки терапії з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® відзначається регрес цитолітичного та холестатичного синдромів, відновлення білковосинтетичної та гемостатичної функцій печінки, зменшення гепато- та спленомегалії, відновлення структури печінки, зменшення кількості антигенів та інтенсивності вірусної реплікації в крові.

Враховуючи хорошу переносимість, високий профіль безпеки, комплексну дію на багато ланок розвитку вірусних гепатитів, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) можна рекомендувати як ефективний та безпечний протівірусний засіб для лікування вірусних гепатитів (В та С) у дорослих.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Михайлов В. С., Леснікова М. В., Ященко Л. А. Звіт про науково-дослідну роботу «Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності і безпеки застосування лікарського препарату Протефлазид® при лікуванні вірусних гепатитів» // ДС статистики України, ДП «НДІ статистичних досліджень», Київ, Україна, 2015. С. 104.
2. Крючко Т. А., Несіна І. М. Терапевтична ефективність протівірусного препарату «Флавозид» у лікуванні хронічних гепатитів вірусної етіології у дітей // Сучасна педіатрія – 2007. – №1 (14). – С. 62–65.
3. Крючко Т. А., Несіна І. М. Ефективність застосування Протефлазиду у комплексній терапії дітей з хронічним гепатитом В // Імунологія та алергологія. – 2002. – №4. – С. 38–40.
4. Дикий Б. М., Пюрік В. Ф., Остяк Р. С., Копчак О. В., Будеркевич Л. І. Застосування ПРОТЕФЛАЗІДУ у комплексному лікуванні хворих на гепатит В // Матеріали науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів України «Управляються інфекції» – 14–15 травня 2003. – Івано-Франківськ.
5. Нартов П. В., Волобуєва О. В. ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні хворих на гострий вірусний гепатит В // Збірник матеріалів НВК «Вірусні гепатити на практиці терапевта, сімейного лікаря та інфекціоніста. Сучасні методи діагностики та терапії». – 11–12 березня 2003. – Харків.
6. Івахів О. Л., Андрійчин М. О., Вишневецька Н. Ю., Борак В. П., Китай Г. П., Надав Л. С. Клінічна ефективність ПРОТЕФЛАЗІДУ та «Циклоферону» при хронічних гепатитах В та С // Матеріали науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів України. – 5–6 травня 2004 року. – Тернопіль.
7. Матяш В. І., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л., Атаманюк В. П. Терапевтична ефективність Протефлазиду при вірусних (С та В) гепатитах // Вісник Вінницького державного університету – 2002. – №6 (2). – С. 313–314.
8. Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Власик Т. Л. Оцінка терапевтичної ефективності Протефлазиду при гострому та хронічному вірусному гепатиті В // Нова медицина – 2004. – №6 (17). – С. 1–6.

9. Відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату ПРОТЕФЛАЗИД® виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» у хворих на вірусні гепатити В та С (II фаза) (Звіт з клінічного дослідження). Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. – К., 2000. – С. 24.
10. Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л., Рибалко С. Л., Атаманюк В. П. Фармакотерапевтичні механізми ПРОТЕФЛАЗИДу при вірусних гепатитах // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб – К. – С. 381–384.
11. Розробка нових методів етіопатогенетичної терапії вірусного гепатиту В, В та С, В та D (Звіт). / Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. – К., 2003. – С. 31.

5.2. ПРОТЕФЛАЗИД®: СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ ЩОДО ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С У ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ; ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕПАТИТІВ В І С У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД)

А. М. Печінка¹, О. Й. Гриневич², Т. А. Крючко³, В. Р. Шагінян⁴, Л. М. Соломаха²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

³Українська медична стоматологічна академія, Полтава, УКРАЇНА

⁴Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: THE SPECIFIC ACTIVITY AGAINST THE HEPATITIS C VIRUS IN PRECLINICAL STUDIES; EFFICACY AND SAFETY IN THE TREATMENT OF HEPATITIS B AND C IN CLINICAL PRACTICE (SYSTEMATIC REVIEW)

A. M. Pechinka¹, O. Y. Grynevych², T. A. Kryuchko³, V. R. Shaginian⁴, L. M. Solomakha²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, UKRAINE

²Scientific & Manufacturing Company «Ecofarm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

³Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, UKRAINE

⁴L. V. Hromashevskiy Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, UKRAINE

Abstract

A systematic review of the literature shows the specific activity of PROTEFLAZID® against the virus of hepatitis C in a pre-clinical study. Confirmed the safety and effectiveness of medications PROTEFLAZID® (drops) and Flavozid® (syrup), in clinical practice in the treatment of hepatitis B and C among children (175) and adults (846 patients, including 262 pregnancy cases). The results of independent research and demonstrated the effectiveness and safety of drugs PROTEFLAZID®.

Key words: PROTEFLAZID®, Flavozid®, hepatitis B and C, efficiency, safety, comparability of treatment results.

Вступ

Хронічні гепатити В і С (ХГВ, ХГС) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медичної науки і практики, що зумовлено їх широким поширенням, тяжкими наслідками захворювання, такими як цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома, зниженням якості життя і, в значному відсотку випадків, інвалідизацією пацієнтів.

На сучасному етапі розвитку медичної науки протоколи лікування хронічних вірусних гепатитів включають два основні напрями, перший з яких передбачає застосування препаратів, що забезпечують активацію механізмів, які блокують реплікацію вірусу, а другий передбачає вплив на патогенетичні механізми розвитку захворювання та його наслідки.

Сучасні стандарти лікування ХГС передбачають комбінацію пегільованого інтерферону- α (PegIFN- α) та рибавіріну (RBV). У 2011 р. були дозволені до застосування для лікування інфекції, викликаной 1-м генотипом вірусу гепатиту С (HCV), теллапревір та

боцепревір. Зазначені препарати є антивірусними засобами прямої дії 1-го покоління, вони належать до групи інгібіторів протеаз і призначаються в комбінації з PegIFN і RBV. Всім пацієнтам перед початком протівірусної терапії необхідно провести кількісне визначення РНК HCV з використанням чутливих молекулярно-генетичних методів (нижня межа визначення < 15 міжнародних одиниць/мл).

Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, специфічна терапія повинна бути невідкладно призначена пацієнтам з вираженим фіброзом печінки та пацієнтам з клінічно вираженими позапечінковими проявами. Для пацієнтів без фіброзу або з мінімальним фіброзом терміни початку специфічної терапії є спірними та можуть бути відкладеними до розробки нових методів лікування [1].

Протівірусна терапія передбачає призначення пацієнтам протівірусних засобів прямої або опосередкованої (непрямої) дії. Специфічна антивірусна активність прямої дії – здатність лікарського препарату пригнічувати репродукцію певних вірусів. Опосередкована протівірусна дія – лікарський засіб може підвищувати активність імунної системи організму. У даному конкретному огляді йдеться про віруси гепатиту В (ДНК-вірус Orthohepadnavirus сімейства Hepadnaviridae) і гепатиту С (РНК-вірус роду Flavivirus сімейства Flaviviridae).

Не припиняється пошук нових терапевтичних стратегій, орієнтованих на підвищення ефективності, пан-генотипічної активності, скорочення тривалості лікування, спрощення прийому препаратів, підвищення переносимості та прихильності пацієнтів до лікування.

Високим терапевтичним вимогам відповідають протівірусні лікарські засоби, діючою речовиною яких є флавоноїди екстракту ПРОТЕФЛАЗІД®. ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) компанії ТОВ «НВК «Екофарм», Україна [2, 3].

Екстракт одержують за технологією спиртового екстрагування (96%-й етанол) рослинної сировини (дикорослі трави – *Calamagrostis epigeios* L. та *Deschampsia caespitosa* L.). Препарат містить виділені із злаків флавоноїди (флавонові та флавонолові глікозиди), представлені у вигляді стійких молекулярних комплексів – трицину, апігеніну, лютеоліну і кверцитину [3].

Мета дослідження

На основі наявних наукових даних показати специфічну активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® проти HCV в умовах доклінічного вивчення. Проаналізувати незалежні клінічні спостереження ефективності та безпеки застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) у клінічних умовах при лікуванні гепатитів В та С.

Матеріали і методи

Наукові публікації з доклінічним та клінічним дослідженням; систематичний аналіз.

Результати і обговорення

Рибалко С. Л. (2004) в умовах доклінічних досліджень *in vitro* з використанням експериментальної моделі HCV-інфекції на клітинах невриноми Гассероного вузла щура (НГУК) вивчала активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® проти HCV. За допомогою методу ПЛР були отримані такі показники: максимальна концентрація препарату, що переноситься, для культури клітин – 19,5 мкг/мл; мінімально активна концентрація препарату щодо HCV – 0,01 мкг/мл, хіміотерапевтичний індекс (ХТІ)

препарату – 1950. Отримані показники дозволили досліднику класифікувати препарат ПРОТЕФЛАЗІД® як високоактивний противірусний засіб прямої дії щодо вірусу гепатиту С [4, 5].

Надалі противірусна активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® була підтверджена на вірусно-клітинній моделі сурогатної HCV-інфекції з використанням вірусу бичачої вірусної діареї (BVDV), який, як і HCV, належить до сімейства Flaviviridae. Дослідження проводили на лінії клітин MT-4 (клітини лімфобластоїдного походження). Як матеріал, що містить HCV, використовували нерозведену плазму крові хворих на гепатит С, що містить РНК HCV у різній концентрації. У процесі досліджень було отримано продукуючі культури клітин MT-4, трансфектовані комплементарною ДНК (кДНК) HCV, що дають стабільну продукцію вірусу гепатиту С. Показано, що препарат у концентрації 0,37 мкг/мл інгібував репродукцію HCV. Максимальна концентрація препарату, що переноситься, склала 825 мкг/мл, а мінімальна активна концентрація – 0,37 мкг/мл, при цьому хіміотерапевтичний індекс склав 2 230 [4, 5].

Аналогічні дані отримано у дослідженнях Старосили Д. Б. (2014). Для дослідження активності препарату ПРОТЕФЛАЗІД® щодо HCV був використаний сурогатний вірус гепатиту С – BVDV і трансфектована до ДНК HCV культура MT-4. Показано, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® в концентрації 0,375 мкг/мл ефективно інгібує експресію РНК HCV та репродукцію сурогатного BVDV [3].

У дослідженнях Порви Ю. І. (2010) вивчено активність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на моделі змішаної інфекції. З цією метою культуру клітин НГУК, попередньо оброблену різними дозами препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, інфікували ВІЛ і потім HCV. Вірусне навантаження визначали методом ПЛР. Зазначено, що за змішаної інфекції ВІЛ+HCV значно збільшується вірусне навантаження HCV (з 2 450 до 4 062 г/екв). При цьому встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® у дозах 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,2 мкг/мл достовірно (100%, 88%, 100%) інгібує репродукцію HCV на моделі моно- та змішаної інфекції ВІЛ+ВГС [5].

Слід зазначити, що спектр прямої противірусної дії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® поширюється і на інші вірусні інфекції, зокрема, спричинені вірусом герпесу 1-го та 2-го типів, вірусом грипу, вірусом Епштейна-Барр, ВІЛ, цитомегаловірусом, папіломавірусом (1, 16, 31, 35, 39, 59 типів) та аденовірусом (серотип 5) [3, 6, 7].

Дані Пальчиківської Л. Г. та співавт. (2013) підтверджують, що мішенню для флавоноїдів служать вірусні ферменти – транскриптаза та протеаза. Показано високу інгібуючу активність діючої речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на синтез РНК вірусу *in vitro* у модельній транскрипційній системі бактеріофага T7 (РНКП T7). ПРОТЕФЛАЗІД® є активним інгібітором транскрипційного комплексу РНКП T7 з показником IC_{50} (концентрація напівмаксимального інгібування) 0,07 мкг/мл. Також представлені дані впливу екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® на синтез ДНК-фрагментів в умовах ПЛР (як модельної системи для скринінгу та селекції агентів, порушують або блокують синтез ДНК). Як і в інгібуванні синтезу РНК, спостерігається концентраційно-залежне пригнічення процесу ампліфікації: значення IC_{50} , при якому чинна речовина повністю пригнічує синтез ДНК, дорівнює 8 мкг/мл. Для уточнення місця блокування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® синтезу ДНК та РНК-вірусів проведено молекулярний докінг процесу фіксації компонентів екстракту до молекулярної моделі транскрипційного комплексу РНКП T7. Авторами показано, що з'єднання утримується завдяки потужним координаційним зв'язкам, які

виникають між атомами кисню, іоном магнію з амінокислотним залишком тирозин 639 транскрипційного комплексу [6].

ПРОТЕФЛАЗІД® демонструє ефективну антивірусну дію проти HCV при низькому рівні токсичності, про що свідчать високі значення показників ХТІ – 680. Слід зазначити, що показник рівня інгібування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® синтезу РНК дуже близький за величиною до показників ефективності пригнічення репродукції вірусів *in vitro* [6].

Одним із механізмів протівірусної дії препарату ПРОТЕФЛАЗІД® є інтерферогенна активність. Дані Завелевич М. П. і співавт. (2003) свідчать про те, що препарат *in vitro* дозалежно стимулює продукцію інтерферону (IFN) у лейкоцитах людини, а також у культурі перещеплених клітин MDBK. Типування свідчить, що препарат є індуктором α - та γ -IFN [8]. Проведені дослідження підтвердили, що ПРОТЕФЛАЗІД® може індукувати IFN як *in vitro*, так і *in vivo*, таким способом опосередковано впливаючи на віруси [2, 3, 7].

На додаток до протівірусної активності діюча речовина препарату ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє і антиоксидантні властивості: підвищує стійкість клітин до вільнорадикального стресу при інфекціях, зменшує негативні наслідки лікарської хіміотерапії, сприяє адаптації організму до несприятливих навколишніх умов. В експерименті *in vitro* доведено, що препарат більш ніж у 2 рази пригнічує інтенсивність вільнорадикальних процесів, індукованих пероксидом водню. На клітинному рівні показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічує генерацію супероксидрадикалу аніону практично до нуля за 24 години від моменту застосування препарату, тобто підтримує антиоксидантний статус клітин [2].

Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє також апоптозмодулюючу активність – сприяє первинній профілактиці виникнення онкологічних захворювань на тлі хронічних (латентних) вірусних інфекцій. Діюча речовина екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє апоптозіндукуючу дію за допомогою активації ініціаторної каспази 9: відновлює здатність клітин, уражених вірусом, до апоптозу, знижуючи активність проліферативних процесів у клітинах, що мутували [7].

За показниками гострої токсичності рослинні протівірусні препарати, що містять флавоноїди, – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сіроп) відносяться до 5-го класу безпечних речовин. В умовах доклінічного вивчення не виявлено тератогенної, мутагенної, ембріотоксичної, цитотоксичної та канцерогенної дій [2, 3, 7].

У клінічній практиці для лікування гепатитів В та С використовуються препарати, що містять екстракт ПРОТЕФЛАЗІД®: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сіроп). Як для дорослих, так і для дітей можна застосовувати обидві лікарські форми, але для лікування вірусних гепатитів у дітей віком до 12 років рекомендовано використовувати дитячу лікарську форму – сіроп Флавозід®.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у дорослих

На передресстраційному етапі вивчення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у відділі інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» під керівництвом д. мед. н. Матяша В. І. (2000) проведено контрольоване (за протоколом, попередньо затвердженим Фармакологічним комітетом МОЗ України) відкрите клінічне дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у 30 хворих на гепатити В і С.

Препарат призначали за схемою: 1-й тиждень – щодня по 5 крапель 3 рази на добу; 2-й та 3-й тиждень – щодня по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень – щодня по 8 крапель 3 рази на добу; протягом 4 місяців без перерви. Всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, призначали дієтотерапію (дієта №5). За показаннями призначали гепатопротектори, спазмолітики, регулятори моторної функції верхніх відділів травного тракту, сорбенти, діуретики, дезінтоксикаційні, а також інші симптоматичні засоби. У процесі проведення дослідження не призначали препарати, що мають протівірусну, антиметаболічну, імунодепресивну, імуномодуляторну дію. Встановлено, що у пацієнтів, які приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), порівнюючи з контрольною групою пацієнтів, у середньому на 7,1 доби раніше зникали порушення загального самопочуття та на 4,8 доби раніше – нудота та диспепсичні порушення. У таких пацієнтів відмічено більш значне зменшення щільності ураженої печінки та її розмірів наприкінці терміну лікування (у 70% хворих, які приймали препарат проти 59,9% у пацієнтів контрольної групи). Про позитивний результат відновлення функції печінки свідчить, зокрема, і той факт, що у пацієнтів, які отримували препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), до кінця термінів лікування активність амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) знизилася в середньому на 80%, а в контрольній групі – на 60%, що вказує на зниження цитолітичного компоненту – показника процесу хронізації при гепатиті. Одночасно зазначено позитивний вплив препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) на відновлення білково-синтетичної функції печінки, про що свідчило швидке підвищення рівня альбуміну в крові у пацієнтів, які отримували цей препарат [9].

На основі аналізу досвіду використання ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у 45 пацієнтів з гострими та хронічними гепатитами В та С Матяш В. І. та співавт. (2002) зробили висновок про те, що препарат є етіопатогенетичним засобом для лікування гепатитів В та С, зокрема їх гострих форм (базисна симптоматична терапія включала плазмаферез, глюкозо-сольові розчини, амінокислоти). Застосування препарату позитивно впливає на відновлення структурно-функціонального стану ураженої печінки, її гомеостатичних функцій (детоксикаційної, екскреторної, білковосинтетичної), зумовлює регрес клінічних синдромів (холестатичного, цитолітичного, диспептичного, астеничного).

Надалі Матяшом В. І. (2003) було виконано науково-дослідну роботу «Розробка нових методів етіопатогенетичної терапії вірусних гепатитів В і С», в якій для лікування 60 пацієнтів з гострим та хронічним гепатитом В, В+С (20 пацієнтів) та В+D (5 пацієнтів) також було застосовано ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та його комбінацію з еферентним методом лікування – дискретним плазмаферезом на фоні симптоматичної терапії. На основі аналізу отриманих результатів встановлено, що за умови безперервного прийому препарату протягом 3 місяців регрес патологічного процесу з відновленням структури печінки спостерігався у 80% пацієнтів з ускладненим перебігом гострого гепатиту В та у 70% хворих хронічним гепатитом В, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) протягом 6 місяців [12]. Одночасне інфікування вірусами гепатиту В і D (HDV) є більш важким, ніж інфікування лише одним вірусом. Оскільки HDV є сателітом HBV, тобто здатним до репродукції тільки в HBV-інфікованих клітинах, можна припустити опосередкований вплив препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на HDV шляхом інгібування репродукції HBV.

Узагальнюючи досвід застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у комплексній терапії ускладнених гострих та хронічних гепатитів В та В+С, Матяш В. І. та співавт. (2004) підтвердили, що препарат на тлі патогенетичної терапії (глюкозо-сольові

розчини, вітаміни, глутаргін, судинні препарати, а в найскладніших випадках – рефортан, плазмаферез) позитивно впливає на регресію клінічних показників хвороби та кінетику відновлення гомеостатичних функцій печінки (детоксикаційної, екскреторної, білковосинтетичної), нівелює холестатичний і цитолітичний синдроми, забезпечуючи більш ефективне зниження рівнів білірубину та активності трансаміназ. Зазначено, що ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) легко переносяться хворими, не викликає негативних побічних ефектів як при гострому, так і хронічному вірусному гепатитах, може з успіхом застосовуватися у пацієнтів із супутньою патологією, зокрема за наявності протипоказань для застосування препаратів інтерферону [13].

З наукового погляду обґрунтованим є одночасне використання для лікування вірусних гепатитів як екзогенного інтерферону, так і препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), який, крім противірусної дії, має здатність індукувати синтез ендогенних α - та γ -IFN. Ефективність такого підходу проілюстрована в роботі Івахів А. Л. та співавт. (2004). У дослідженні, проведеному у Тернопільській медичній академії ім. І. Я. Горбачевського, було вивчено ефективність використання в комплексному лікуванні хворих на ХГВ та ХГС низькомолекулярного індуктора ендогенного IFN циклоферону та його комбінації з препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). Встановлено, що у пацієнтів із ХГС, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і циклоферон, швидше наставала біохімічна ремісія порівняно з хворими, які отримували тільки циклоферон. Зокрема, при виписці зі стаціонару рівень білірубину в сироватці крові у них був у 1,5 раза нижче. У хворих на ХГВ позитивна динаміка біохімічних показників була ще більш вираженою: активність АлАТ знижувалася до 0,9 ммоль/ч·л проти 1,4 ммоль/ч·л групи порівняння. Знижувалася тривалість перебування пацієнтів на лікуванні у стаціонарі (відповідно 16,7 та 28,5 ліжко-дня). Автори підкреслюють, що поєднане використання препаратів концентрованих екзогенних інтерферонів та інтерфероногенів, до яких належить ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), є перспективним напрямом удосконалення терапії хронічних гепатитів В та С [14].

Загалом аналогічні дані щодо ефективності та безпеки використання препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) отримані співробітниками Харківської медичної академії післядипломної освіти (Нартов П. В., Волобуєв О. В., 2003), які використовували препарат на додаток до загальноприйнятої базисної терапії під час лікування 35 хворих на гострий гепатит В. У таких пацієнтів насамперед було відзначено зменшення виразності інтоксикаційного синдрому, покращення апетиту, зникнення загальної слабкості та нудоти. При подальшому диспансерному спостереженні за такими пацієнтами у 80% через 1 міс. спостерігали нормалізацію активності АлАТ, а у 82% – HBV у крові методом ПЛР не визначався [15].

В Івано-Франківській медичній академії дослідження препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) проведено Диким Б. М. та співавт. (2003). У дослідженні 17 хворих (основна група) на фоні традиційної терапії отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, 20 (контрольна група) – традиційну терапію. Встановлено, що за тиждень після призначення препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів із затяжним перебігом гепатиту В зменшувалися прояви астено-вегетативного, диспепсичного, жовтяничного синдромів, а через 2 тижні відзначали суттєве зниження проявів цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів та проявів холестази. Повну нормалізацію біохімічних показників відзначено у 84,4% хворих проти 68,7% у контрольній групі [16].

Слід зазначити, що є дані про ефективне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні гепатиту А (ГА). Зокрема, Савельєв В. Г., Бондарєва В. В. (2005) на базі Запорізького державного медичного університету проводили дослідження за участю 65 хворих з вірусними гепатитами різної етіології. З них із ГА – 30 хворих та 6 хворих – з ГА на фоні ХГС. Встановлено, що прийом препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на фоні базисної терапії гострого ГА викликав у 83,4% хворих більш швидке зниження симптомів інтоксикації, зменшення терміну жовтяниці, поліпшення загального самопочуття. У 76,8% хворих відмічено зменшення як цитолітичного, так і холестатичного синдромів. У 79,6% хворих спостерігали позитивну динаміку рівня білірубину, у 52% хворих відмічено поліпшення функції кишечника і швидше зникнення диспепсичного синдрому. У 18% хворих на ГА, що протікав на фоні ХГС, і у хворих на ХГС, після прийому препарату, було виявлено короткочасне посилення цитолітичного синдрому протягом 5–7 днів, а потім відзначено позитивну динаміку біохімічних показників та зменшення розмірів печінки (за даними УЗД) [17].

Ефективність та безпека застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) у дітей

Значна частина доступних публікацій присвячена аналізу результатів використання препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) при лікуванні гепатитів В та С у дітей. На кафедрі госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) було проаналізовано досвід лікування дітей з гепатитами В та С препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). Зокрема, Крючко Т. А., Несина І. М. (2002) у дослідженні ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії дітей з хронічним гепатитом В відзначили регресію клінічних симптомів, нормалізацію біохімічних показників, зменшення запальних явищ у паренхімі, відновлення фізіологічної структури печінки в короткі терміни у групі дітей, які отримували препарат, порівняно з контрольною групою дітей [18]. У подальших дослідженнях було показано, що у дітей, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), швидше реєструвалася вірусологічна ремісія, достовірно підвищувалася концентрація α - та γ -IFN, що є показником стимуляції власних захисних механізмів [19–21].

Абдалаал Мохамед М. А. (2006) показав ефективність комплексної терапії з включенням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), мембраностабілізатора Тіотриазоліну до базисної етіопатогенетичної терапії (ентеросгель, гепабене, галстена, дієта №5) у дітей з хронічним гепатитом С. Первинна вірусологічна ремісія, відновлення клініко-лабораторних показників, стабілізація фібропластичних змін та корекція гемодинамічних розладів у печінці відзначалися у 57,1% хворих, які отримували препарат. У даній роботі показано не тільки його позитивний вплив на динаміку клінічних симптомів захворювання, але, що особливо показово, покращення кровотоку в печінці та суттєве підвищення рівня IFN, особливо α -IFN, після завершення курсу лікування, що свідчить про пригнічення процесу реплікації HCV [22, 23].

Під керівництвом професора Крючко Т. А. (2008) було проведено контрольоване (за протоколом, попередньо затверджено Державним експертним центром МОЗ України) відкрите дослідження з оцінкою ефективності та переносимості препарату Флавозід® (сироп) у дітей з ХГВ та ХГС, до якого було включено 71 пацієнта у віці від 3 до 16 років. Флавозід® (сироп) призначений для застосування пацієнтами дитячого віку від

народження. Препарат призначався згідно з рекомендаціями та віковими дозами на лі базисної терапії, яка включала патогенетичні та симптоматичні засоби, гепатопротектори, антиоксиданти, ентеросорбенти, препарати, що покращують мікро- та лімфоциркуляцію. У 27,7% пацієнтів було встановлено реплікативну фазу інфекційного процесу, 72,3% – інтегративну. При інтегральній оцінці клінічної ефективності шляхом визначення парної різниці між клінічними індексами до та через 3 міс. лікування встановлено, що вона становила 6,52 а через 6 міс. – 8,74 при $p < 0,05$, що свідчить про високу ефективність застосування препарату. На це вказують і результати аналізу змін біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки, зокрема відмічено зниження рівнів загального, прямого та непрямого білірубину, активності АЛАТ та АсАТ у сироватці крові. Про те, що швидше поліпшення стану хворих відбувалося за допомогою здатності препарату Флавозід® (сироп) стимулювати синтез ендогенних α - та γ -IFN, свідчать і отримані авторами дані про більш високий рівень у пацієнтів, які отримували цей препарат. Зокрема, у хворих, до складу терапії яких входив препарат Флавозід®, в кінці лікування рівень α -IFN підвищувався більш ніж у 3 рази, тоді як у пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, – лише в 1,5 рази. Загалом таку ж закономірність отримано під час аналізу рівнів γ -IFN, а також вірусного навантаження у пацієнтів різних груп. Під час проведення дослідження не було відзначено жодних ні об'єктивних, ні суб'єктивних проявів побічних реакцій під час використання препарату Флавозід® (сироп) у дітей різних вікових груп [24, 25].

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у вагітних

Гепатит В є реальною загрозою для життя вагітної жінки, плода та новонародженого. Погіршення стану у 2-й половині вагітності може ускладнитися гострою печінковою недостатністю з енцефалопатією та комою з високою летальністю (летальність поза вагітністю становить 0,4–2%, у вагітних – у 3 рази вище). Не встановлено впливу HCV на гестаційний процес при вагітності, проте в окремих дослідженнях показано зростання частоти передчасних пологів у HCV-позитивних жінок до 29% (загальні показники частоти – 6–10% від усіх пологів). Лікування вірусних гепатитів під час гестації пов'язано з певними труднощами, зумовленими насамперед існуючими обмеженнями щодо застосування деяких лікарських засобів у цей період. Отримані дані про високу ефективність та безпеку застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) в процесі лікування гострих та хронічних гепатитів В і С стали підставою для використання цього лікарського засобу у пацієнок під час вагітності. Препарат не протипоказаний до застосування у вагітних, оскільки не має тератогенної, мутагенної та ембріотоксичної дії, тому використання противірусних та імунomodуючих властивостей лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® може забезпечити зниження частоти перинатальних ускладнень [26].

Міцода Р. М. (2005–2007) проаналізував досвід застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у вагітних жінок з гепатитами В та С, зокрема у пацієнок з активною реплікацією збудників. Для корекції порушень, викликаних HBV і HCV, препарат використовували (оскільки не має тератогенної дії) на додаток до базової терапії (глутаргін, дуфалак, ентеросгель, аскорутин) більш ніж у 100 жінок. У групі жінок, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, майже в 3 рази зменшилася частота патологічної крововтрати під час пологів, нижчою була частота анемії вагітних, в 2,2 рази – передчасних пологів і значно рідше спостерігалися запальні ускладнення в післяпологовому періоді.

Цей факт пояснюється наявністю у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) імуномодулюючих властивостей: внаслідок застосування препарату покращується стан як загального, так і місцевого імунітету. Як наслідок – підвищується здатність організму чинити опір інфекційним агентам у післяпологовому періоді [27–29].

Отриманий позитивний досвід використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) став підставою для його включення до схем профілактики та лікування акушерських ускладнень при вірусних гепатитах.

З іншого боку, за даними Міцоди Р. М. (2006), призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) жінкам з реплікативною активністю HBV або HCV під час гестації знижувало загальну кількість асфіксій, гіпореклексій та гострого ішемічного ураження центральної нервової системи в ранньому неонатальному періоді плода [30].

Аналогічні дані, які підтверджують ефективність та безпеку застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у вагітних, хворих на гострий і хронічний гепатит В, отримані і фахівцями НДІ акушерства та гінекології Узбекистану. Зокрема, Заржова З. Ш. (2008) показала, що застосування препарату у вагітних дозволило знизити народження дітей з патологією у 2 рази, покращити період адаптації та знизити ризик передачі HBV дітям [31]. З іншого боку, Заріповий З. Ш. та співавт. (2008) показали, що прийом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) вагітними з хронічним гепатитом В призводить до поліпшення кровообігу, зниження дистрофічних змін як материнської, так і плодової частини плаценти. При морфологічному дослідженні відзначено розширення судин та зникнення набрякових явищ у стромі плацентарної тканини, що зменшує частоту акушерської та перинатальної патології [32].

Проблема перебігу гестаційного процесу у жінок із гепатитом В в анамнезі вивчалася фахівцями Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Пехньо Н. В. (2005), як і попередні автори, наголошує, що плацентарна недостатність посідає чільне місце серед причин, що зумовлюють високі показники перинатальної патології плода у вагітних із гепатитом В в анамнезі. Показано, що включення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) до загальноприйнятого комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо корекції плацентарної недостатності позитивно вплинуло на стан мікроциркуляції в організмі вагітних. Відзначено покращення стану судин мікроциркуляторного русла в динаміці вагітності (зниження кількості патологічних відхилень у всіх трьох ланках – судинній, внутрішньосудинній та периваскулярній), а також перебігу вагітності та пологів, свідченням чого є зменшення частоти виникнення загрози переривання вагітності з 22% у жінок, які не приймали препарат, до 10% у групі, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, анемії – з 38 до 18%, передчасного розриву плодових оболонок – з 46 до 20%, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – з 40 до 22%. Застосування лікарського засобу також дозволило запобігти розвитку декомпенсованої плацентарної недостатності з формуванням у 86% випадків компенсованої та у 14% – субкомпенсованої форми плацентарної недостатності та вдвічі (з 40 до 20%) знизити рівень перинатальної патології плода у вагітних, інфікованих HBV [33].

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що дані, отримані у клінічній практиці, узгоджуються з результатами досліджень на доклінічному етапі і підтверджують специфічну активність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® щодо гепатитів В і С.

У таблиці, наведеній нижче, представлені основні результати 23 клінічних спостережень.

Таблиця. Результати клінічних досліджень ефективності та безпеки лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) при лікуванні гепатитів В та С у дітей, вагітних та дорослих у період з 2000 р.

№	Автор, рік, джерело	Кількість пацієнтів: всього в дослідженні	Ефективність застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД®/Флавозід®
При лікуванні гепатитів В і С у дорослих			
1	Матяш В. І., 2000 [9]	45/30	<p>На фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® активно знижувався рівень білірубіну з 293,7±6,7 до 43,8±4,5 мкмоль/л, у контрольній (базисна терапія) – з 278,8±7,3 до 66,7±3,9 мкмоль/л ($p<0,05$).</p> <p>Нормалізація рівня білірубіну в досліджуваній групі наступала в середньому на 8,2±0,4 дня раніше, ніж у контрольній, більш інтенсивно знижувалася ($p<0,05$) активність АЛАТ до 4-го тижня – майже в 1,5±0,2 раза (з 22,6±1,4 до 3,2±0,5 ммоль/год – основна група, з 21,1±1,5 до 4,9±0,6 ммоль/год – контрольна). Підвищення рівня альбуміну у крові з 47,1±0,7% до 52,9±0,5% – основна група, із 47,6±0,6 до 49,1±0,7% – контрольна група. Елементи фіброзу в печінці в досліджуваній групі зустрічалися вдвічі рідше, ніж у контрольній; на 4–6 тижнів раніше у пацієнтів досліджуваної групи зменшувалися розміри печінки на 2,8±0,2 см).</p>
2	Матяш В. І. та співавт., 2002 [10]	45/25	<p>ПРОТЕФЛАЗІД® протягом місяця призводив до зменшення астеничних, вегетативних та диспептичних явищ у 60,0% пацієнтів (у контрольній – базисна терапія у 45,0%). Відновлення задовільного стану у пацієнтів наставало у середньому на 7,1 дня раніше, ніж у контрольній групі. Зниження рівня гіпербілірубінемії наприкінці 4-го тижня спостерігалось у 20,0% пацієнтів (контрольна – 15,0%) у середньому в 6,8 раза (контрольна – 4,2 раза).</p> <p>На 2-му місяці лікування АЛТ знизилася майже на 80% у досліджуваній групі та лише на 60% у контрольній (в 1,5 раза). Зменшення диспротеїнемії, зниження рівня гамма-фракції з 22,3 до 19,0% (у контрольній – з 21,9 до 20,3%), підвищення рівня альбуміну – до 52,7% (у контрольній – до 49,1%).</p> <p>Явища хронізації, фіброзного переродження паренхіми печінки спостерігались у 20,0% пацієнтів досліджуваної та 30,0% контрольної групи. Перкуторне зменшення меж печінки на 2,8 см спостерігалось на 6,9 дня раніше у досліджуваній групі.</p>

3	Матяш В. І. та співавт., 2002 [11]	85/85	<p>Нормалізація кількості білірубину в крові на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1-го місяця при гострому HBV спостерігалася у 86,0% пацієнтів, активності АлАТ – у 82,0%. Відзначено нормалізацію протеїнового спектру крові:</p> <p>зменшення диспротеїемії, зниження вмісту глобуліну і, зокрема, його гамма-фракції, з $22,3 \pm 0,3$ до $19,0 \pm 0,2\%$ при хронічному перебігу, з $21,9 \pm 0,2$ до $20,3 \pm 0,3\%$ – при гострому перебігу, і, відповідно, підвищення кількості альбуміну – з 49,1 до 52,7% спостерігалася у 76,0% пацієнтів протягом 2-го місяця – 90,4%.</p> <p>Зменшення розмірів печінки на $2,8 \pm 0,2$ см та її густини протягом 1-го місяця спостерігалася у 98,8%. При гострому перебігу явище помірного фіброзного переродження паренхіми печінки було лише у 28,0% пацієнтів. Протягом 2–4 тижнів у 91,6% пацієнтів спостерігалася зменшення астенічних, вегетативних та диспептичних явищ дискінезій шлункового тракту.</p>
4	Дикий Б. М., 2003 [16]	37/17	<p>Після тижневого застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів основної групи зменшилися астено-вегетативний, больовий, диспепсичний та жовтяничний синдроми, у подальшому фіксували зменшення розмірів та щільності печінки (у контрольній групі – базисна терапія – на 10–12 днів пізніше). Після 2 тижнів лікування відмічено достовірне зниження показників цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, а також проявів холестазу: зменшення активності ферментів АлАТ, АсАТ зафіксовано в 1,5 раза, величини тимолової проби – на 20–24%, вмісту в крові гамма на 19–23%, загального білірубину – у 1,4 раза; вміст дієнового кон'югату та малонового діальдегіду був значно нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи, – відповідно $2,46 \pm 0,18$ ммоль/л та $19,26 \pm 0,56$ ммоль/л, порівнюючи з $2,98 \pm 0,22$ ммоль/л та $21,79 \pm 0,74$ ммоль/л. Повна нормалізація біохімічних показників в основній групі настала у 84,4% пацієнтів, у контрольній – у 68,7%.</p>
5	Матяш В. І., 2003 [12]	120/80	<p>На фоні прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 міс. регрес патологічного процесу при ускладненні перебігу гострого HBV спостерігався у 80,0% пацієнтів та у 100% – при комбінації ПРОТЕФЛАЗІД® з плазмаферезом. Регрес патологічного процесу при хронічному HBV при застосуванні препарату протягом 6 місяців спостерігався у 70,0% пацієнтів та у 90,0% – при комбінації ПРОТЕФЛАЗІД® із плазмаферезом. Стейкий терапевтичний ефект за даними нормалізації трансферазної активності, відсутності антигенемії та вірусемії за хронічного HBV спостерігався у 55,0% пацієнтів при монотерапії препаратом, та у 75,0% – при комбінації ПРОТЕФЛАЗІД® з плазмаферезом.</p>

6	Нартов П. В., Волобуєв О. В., 2003 [15]	35/5	<p>У пацієнтів, які отримували препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, порівнюючи з контрольною групою (базисна терапія), у більш короткі терміни наступало поліпшення стану пацієнтів – проходила загальна слабкість, нудота, покращувався апетит, нормалізувалися розміри печінки, зменшувалась жовтяничність шкірних покривів. У тих, хто приймав препарат, зміна рівня пов'язаного та вільного білірубіну відбувалася значно раніше. Зокрема, перед випискою з стаціонару рівень загального білірубіну становив $27,1 \pm 2,0$ ммоль/л, в осіб контрольної групи – $48,6 \pm 1,3$ ммоль/л. Скорочуються терміни перебування в стаціонарі: при легкому перебігу – $22,4 \pm 0,4$ (контроль – $27,9 \pm 2,2$), при середньотяжкому перебігу захворювання – $28,1 \pm 1,9$ (контроль – $36,1 \pm 3,3$).</p>
7	Івахів О. Л., 2004 [14]	56/30	<p>ПРОТЕФЛАЗІД® у моно- та комплексній терапії з циклофероном прискорював зникнення клінічних проявів хвороби (нудота, поганий апетит, загальна слабкість), нормалізував розмір печінки.</p> <p>При ХГС у пацієнтів швидше наставала біохімічна ремісія: при виписці зі стаціонару рівень білірубіну в сироватці крові був значно нижчим – $25,8$ проти $36,6$ мкмоль/л у групі контролю (базисна терапія); відзначено більш значну тенденцію до нормалізації активності АЛТ – відповідно $1,3$ ммоль/л та $1,5$ ммоль/л/год.</p> <p>У пацієнтів із ХГВ позитивна динаміка біохімічних показників була ще більш вираженою: вміст білірубіну в сироватці крові при виписці становив $24,6$ ммоль/л проти $34,8$ мкмоль/л у пацієнтів контрольної групи, активність АЛТ була значно нижчою – відповідно $0,9$ ммоль/ч·л проти $1,4$ ммоль/ч·л.</p> <p>Відзначено скорочення перебування пацієнтів у стаціонарі – середній ліжко-день становив $16,7 \pm 1,4$ проти $28,5 \pm 2,6$ у пацієнтів контрольної групи.</p>

8	Матяш В. І., 2004 [13]	40/20	<p>Гостра форма гепатиту В. ПРОТЕФЛАЗІД® протягом одного місяця: зменшував вираженість холестатичного та цитолітичного синдромів, зокрема трансферазної активності – на 43,7%, кількості загального білірубіну – на 65,3%, зменшував розміри печінки на 32,3%. Поліпшення загального стану спостерігали у 88% пацієнтів. Протягом 3 місяців: нормалізувалися показники активності трансфераз у 80% пацієнтів і був відсутній холестатичний синдром; зменшувалась гепато- та спленомегалія на 62%, відновлювалася структура печінки; зменшувалося число пацієнтів з антигенами та вірусемією у крові на 25%.</p> <p>ХГВ. Протягом одного місяця: зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема трансферазної активності – на 37,8%, кількості загального білірубіну – понад 80% до нормального рівня у 2/3 пацієнтів; зменшення гепато- та спленомегалії – на 23,8%; помірне поліпшення загального стану, зокрема діяльності шлунково-кишкового тракту; зменшення вираженості астеновегетативного синдрому. Протягом 6 місяців: зменшення вираженості цитолітичного та відсутність холестатичного синдромів у 85% пацієнтів, зокрема зниження рівня циркулюючих імунних комплексів у крові у 65% пацієнтів; стійке покращення загального стану пацієнтів: зменшення трансферазної активності на 81,5% (з нормалізацією у 55% пацієнтів); зменшення гепато- та спленомегалії на 65%, відновлення структури печінки.</p>
При лікуванні гепатитів В та С у дітей			
9	Крючко Т. А., Несина І. М., 2002 [18]	18/12	<p>ПРОТЕФЛАЗІД® покращував клінічну картину протягом $11,3 \pm 1,4$ дня, у контрольній групі (базисна терапія) – $16,2 \pm 1,7$ дня. Середня тривалість гіпербілірубінемії у дітей 1-ї групи становила $12,6 \pm 1,12$ дня, у контрольній – $18,3 \pm 2,12$ дня.</p> <p>Одночасно з позитивною динамікою лабораторних даних з 4-го тижня прийому препарату спостерігалось достовірне зменшення розмірів печінки та селезінки, зникнення диспептичних явищ.</p>
10	Крючко Т. А., Несина І. М., Мохам-мед М. А. Абдалаал, 2005 [19]	57/27	<p>На фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, навіть у фазі реплікації вірусу та при помірній гіперферментемії, симптоми інтоксикації (підвищена стомлюваність, знижений апетит, нудота) відзначали лише у 11,1% пацієнтів, а судинні «позапечінкові» ознаки спленомегалії – 14,8%.</p> <p>На фоні прийому препарату відмічено появу HBeAg у 11% пацієнтів та зникнення ДНК HBV у 30% дітей із ХГВ, що може свідчити про зменшення віремії. Підвищився рівень IFN-α порівняно з вихідними даними у дітей з ХГВ у 3 рази, у пацієнтів з ХГС – у 4,2 рази.</p>

11	Крючко Т. А., Мохам-мед М. А. Абдалаал, 2006 [23]	54/24	Результати серологічного обстеження дітей після 6 міс. лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® демонструють достовірне зниження anti-HCV IgM та зниження РНК HCV, підвищення рівня IFN- α . Продемонстровано нормалізацію показників периферичної гемодинаміки: зниження індексу резистентності, пульсаційного індексу, збільшення об'ємного кровотоку та максимальної швидкості потоку у воротній вені.
12	Несина І. М., 2006 [21]	111/27	ПРОТЕФЛАЗІД® призводить до зменшення інтенсивності клінічних проявів ХГЛ, що супроводжується нормалізацією біохімічних та вірусологічних показників (стабільна ремісія у 44,4% пацієнтів), позитивною динамікою показників інтерферонового статусу – підвищенням IFN- α у 3,5 раза та IFN- γ у 1,4 раза, порівнюючи з показниками до лікування.
13	Мохам-мед М. А. Абдалаал, 2006 [22]	108/24	Включення до комплексної терапії дітей з ХГС препарату ПРОТЕФЛАЗІД® призводить до первинної ремісії у 57,1% пацієнтів, відновлення клініко-лабораторних показників, стабілізації ознак фібропластичних змін та корекції гемодинамічних розладів у печінці.
14	Крючко Т. А., Несина І. М., 2006 [20]	47/27	На фоні прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД® відмічено регрес симптомів цитолітичного синдрому: зменшення загального білірубину та його фракцій порівняно з показниками до лікування ($36,5 \pm 3,7$ мкмоль/л проти $24,0 \pm 1,61$ мкмоль/л; $14,35 \pm 1,87$ мкмоль/л проти $8,1 \pm 0,88$ мкмоль/л; $22,15 \pm 2,11$ мкмоль/л проти $15,9 \pm 0,89$ мкмоль/л); нормалізація активності трансаміназ (АЛТ $0,83 \pm 0,09$ мкмоль/год проти $0,6 \pm 0,04$ ммоль/год; АСТ $0,5 \pm 0,06$ ммоль/год проти $0,37 \pm 0,03$ ммоль/год). Терапія сприяє відновленню функцій печінки, що посилює виділення жовчі, нормалізує ліпідний, вуглеводний та білковий обміни.
15	Крючко Т. А., Несина І. М., 2007 [24]	50/20	Флавозід® призводить до клінічного поліпшення у 80% пацієнтів: нормалізація пігментного обміну, зниження активності ферментів. Купірування болювого синдрому відбувалося у більш ранні терміни, ніж у групі порівняння (базисна терапія). Дослідження імунного статусу на фоні прийому препарату показали суттєві зміни у складі субпопуляції лімфоцитів (збільшується кількість вихідно зниженої кількості Т-хелперів, імунорегуляторного індексу і природних кілерів). Підвищується концентрація IFN- γ .
16	Крючко Т. А., 2008 [25]	71/41	Препарат Флавозід® сприяє відновленню функцій печінки. Підсилює виділення жовчі, нормалізує ліпідний, вуглеводний та білковий обміни. Концентрація IFN- α у дітей, які отримували препарат, перевищувала у 3,5 раза аналогічний показник до лікування та майже у 2 рази значення у групі порівняння (базисна терапія). Зростання концентрації IFN- γ відзначенов 1,4 раза проти 1,1 у групі порівняння щодо показника до лікування.

При лікуванні гепатитів В у вагітних			
17	Міцода Р. М., 2005 [27]	164/26	ПРОТЕФЛАЗІД®, на додаток до базисної терапії у вагітних з активною реплікацією HBV, призводить до зниження частоти передчасних та швидких пологів, а також зменшення обсягу крововтрати під час пологів.
18	Міцода Р. М., 2006 [28]	99/35	У жінок із реплікацією HBV препарат ПРОТЕФЛАЗІД® призводить до зниження частоти гіпертермії (31,4 при 35,9 групи порівняння – базисна терапія) і загальної кількості анемій різного ступеня тяжкості (28,6 при 36,0 групи порівняння). Післяпологовий період у 51,4% породіль протікав без ускладнень при 32,8% у групи порівняння.
19	Міцода Р. М., 2006 [30]	99/49	ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексній терапії HBV під час вагітності сприяє зниженню у 2 рази загальної кількості асфіксій та у 2,5 рази – гострого ішемічного ураження ЦНС щодо групи порівняння (базисна терапія).
20	Міцода Р. М., 2007 [29]	1158/42	ПРОТЕФЛАЗІД® щодо групи порівняння (базисна терапія) дозволяє знизити кількість загроз переривання (на 28,4%); скоротити частоту передчасних пологів у 5 разів, а кількість швидких пологів – у 1,4 рази; зменшити тривалість безводних проміжків та крововтрати, що дозволяє забезпечити скорочення тривалості перебування на лікарняному ліжку (на 0,4 доби); новонароджені від жінок, які отримували препарат, удвічі рідше народжуються в стані асфіксії і в 2,5 рази рідше з гострим ішемічним ураженням центральної нервової системи.
21	Пехньо Н. В., 2005 [33]	150/50	Застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для корекції плацентарної недостатності позитивно вплинуло на стан мікроциркуляції в організмі вагітних з HBV в анамнезі. Порівнюючи з контрольною групою (загальноприйнята терапія: вітаміни, гепатопротектори) відмічено покращення стану судин мікроциркуляторного русла у динаміці вагітності, зменшення частоти виникнення загрози переривання вагітності з 22 до 10%, анемії – з 38 до 18%; передчасного розриву плодових оболонок – з 46 до 20%; затримки внутрішньоутробного розвитку плода – з 40 до 22%; препарат дозволяє удвічі (з 40 до 20%) знизити рівень перинатальної патології у вагітних із HBV в анамнезі.
22	Заржова З. Ш., 2008 [31]	80/30	ПРОТЕФЛАЗІД® позитивно вплинув на внутрішньоутробний стан плода, КТГ та доплерометрії покращились у 2,5 рази, порівнюючи з групою порівняння (загальноприйнята терапія). Дозволяє знизити народження дітей з патологією у 2 рази, період адаптації покращити у 2 рази та знизити ризик передачі інфекції дітям.

23	Заріпова З. Ш., 2008 [32]	30/30	Результати морфометричного дослідження показали, що на фоні лікування ХГВ лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® відзначали поліпшення кровопостачання плацентарної тканини, зникнення набрякових явищ у стромі. Розширення судин призводить до підвищення забезпечення киснем клітинних елементів, що супроводжувалося зменшенням об'єму синцитіотрофобластів у 2 рази і в середньому становило $9,6 \pm 1,7\%$. Займану площу фібриноїду ($4,8 \pm 0,9\%$) та кальцинозу ($1,7 \pm 0,3\%$) під дією лікування значно зменшено.
----	------------------------------	-------	--

Загалом у 23 проаналізованих клінічних спостереженнях брали участь 2 756 пацієнтів, з них лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) або Флавозід® (сироп) приймала 1 021 особа. Автори всіх зазначених досліджень підкреслюють позитивну клінічну та лабораторну динаміку у пацієнтів, які приймали вказані препарати.

Особливу увагу привертає застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних жінок з гепатитом В в анамнезі або наявністю гепатиту у період вагітності. ПРОТЕФЛАЗІД®, на додаток до базової терапії гепатитів, під час вагітності, дозволяє знизити кількість загроз переривання (на 28,4%); скоротити частоту передчасних пологів у 5 разів, а кількість швидких пологів – у 1,4 раза; зменшити тривалість безводних проміжків та крововтрати, що дозволяє забезпечити скорочення тривалості перебування на лікарняному ліжку; новонароджені від жінок, які отримували препарат, удвічі рідше народжуються в стані асфіксії та в 2,5 раза рідше з гострим ішемічним ураженням центральної нервової системи. На фоні прийому препарату відмічено покращення стану судин мікроциркуляторного русла в динаміці вагітності, зменшення частоти виникнення загрози переривання вагітності з 22 до 10%, анемії – з 38 до 18%, передчасного розриву плодових оболонок – з 46 до 20%, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – від 40 до 22%. Прийом препарату дозволяє удвічі (з 40 до 20%) знизити рівень перинатальної патології плода у вагітних, інфікованих HBV, а також ризик передачі HBV дітям.

Висновки

На доклінічному етапі досліджень показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® ефективно інгібує експресію РНК HCV та репродукцію сурогатного BVDV як при моноінфекції, так і на моделі змішаної інфекції (ВІЛ+HCV). Доведено, що препарат є індуктором α - та γ -IFN в умовах *in vitro* та *in vivo*. На додаток до противірусної активності ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє антиоксидантні та апоптозмодулюючі властивості.

Систематичний аналіз 23 незалежних клінічних спостережень, проведених більш ніж у 1 000 пацієнтів, показав збіг позитивної спрямованості результатів лікування гострих та хронічних вірусних гепатитів із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і отриманого на його основі препарату Флавозід® (сироп) та підтвердив наявність у зазначених препаратів противірусних, імунокоригуючих, антиоксидантних та апоптозмодулюючих властивостей, виявлених на етапі доклінічного вивчення.

Отже, лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) ефективні та безпечні в клінічних умовах для лікування гострих та хронічних гепатитів В та С у різних груп пацієнтів (дорослі, вагітні, діти різних вікових груп).

Результати успішних клінічних спостережень стали основою для включення лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та Флавозід® (сироп) у стандартні схеми лікування вірусних гепатитів у різних категорій пацієнтів, які представлені низкою методичних рекомендацій та інформаційних листів МОЗ України [34–43].

Перелік використаних літературних джерел:

1. EASL (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, vol. 60, no 2, pp. 392–420.
2. Rybalko S. (ed.) (2003) *Otchet o nauchno-issledovatel'skoj rabote provedenie dopolnitel'nyh doklinicheskikh ispytanij novyh form preparata Proteflazid® (Neoflazid) [Report on the scientific research: conduction of additional preclinical testing of new forms of drug Proteflazid® (Neoflazid)].* Kyiv.
3. Starosila D. (2014) *Vlastivosti novih spoluk z roslinnih flavonoïdiv ta mehanizmi ih antivirusnoï dii [Properties of novel substances based on plant flavonoids and mechanisms of their antiviral activity].* (PhD Thesis), Kyiv.
4. Rybalko S. (ed.) (2004) *Otchet o provedenii dopolnitel'nyh doklinicheskikh ispytanij preparata Proteflazid na modeli virusa gepatita C [Report on additional pre-clinical trials of the drug Proteflazid on the model of hepatitis C virus].* Kyiv.
5. Porva Y. (2010) *Modelyuvannya infekcii virusnogo gepatitu C in vitro ta vivchennya antivirusnoi aktivnosti preparativ grupi flavonoïdiv i elagotaniniv [Viral hepatitis C infection in vitro modeling and study of antiviral activity of group preparations of flavonoid and elagotanine].* (PhD Thesis), Kyiv.
6. Palchikovska L., Vasilchenko O., Platonov M. (2013) *Antivirusni vlastivosti roslinnych flavonoïdiv – inhibitoriv sintezu DNK i RNK [Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of DNA and RNA synthesis].* *Biopolymers and Cell*, vol. 29, no 2, pp. 150–156.
7. Rybalko S. (ed.) (2010) *Otchet ob izuchenii mehanizmov dejstviya biologicheskii aktivnyh veshhestv lechebnoj substancii «Proteflazid» [The report on the study of the mechanisms of action of bioeffecting agents of therapeutic substance «Proteflazid»].* Kyiv.
8. Zavelevich M., Dyadyun S., Ribalko S. (2002) *Interferonogenna ta apoptozmodulyuyucha aktivnist' preparatu proteflazid [Interferonogenic and apoptosis-modulating activity of the drug proteflazid].* *Visnik Vinnickogo derzhavnogo Universitetu*, no 6 (2), pp. 281–283.
9. Matyash V. (ed.) (2000) *Zvit po klinichnomu doslidzhennyu «Vidkrite doslidzhennya po vivchennyu efektyvnosti ta perenosimosti preparatu Proteflazid, virobництва TOV «Ekofarm» u hvorih virusnim gepatitom B ta C (2-ga faza) [The report on clinical study «Open research on the study of the efficacy and tolerability of Proteflazid, produced by «Ecopharm» Ltd in patients with hepatitis B and C (2 nd phase)].* Kyiv.
10. Matyash V., Shevchuk V., Tokunova T., Atamanyuk V. (2002) *Terapevtichna efektyvnist' Proteflazidu pri virusnih (C ta B) gepatitah [Therapeutic efficacy of Proteflazid in viral (C and B) hepatitis].* *Visnik Vinnickogo Derzhavnogo universitetu*, no 2, pp. 313–314.
11. Matyash V., Bobrova I., Shevchuk V. et al. (2002) *Farmakoterapevticheskie mehanizmy Proteflazida pri virusnyh gepatitah [Pharmacotherapeutic mechanisms of Proteflazid in viral hepatitis].* *Problemy epidemiologii, diagnostiki, kliniki, lechenie i profi laktika infekcionnyh boleznej [Problems of epidemiology, diagnosis, clinical features, treatment and prevention of infectious diseases].* Kyiv, pp. 381–384.
12. Matyash V. (ed.) (2003) *Zvit pro naukovo-doslidnu robotu «Rozrobka novih metodiv etiopatogenetichnoi terapii virusnogo gepatitu B ta C» [The report on research work «Development of new methods for ethiopathogenetic therapy of hepatitis B and C»].* Kyiv.
13. Matyash V., Bobrova I., Shevchuk V., Vlasik T. (2004) *Ocinka terapevtichnoi efektyvnosti Proteflazidu pri gostromu ta hronichnomu virusnomu gepatiti B [Assessment of therapeutic efficacy of Proteflazid in acute and chronic viral hepatitis B].* *Nova medicina*, vol. 17, no 6, pp. 36–39.

14. Ivahiv O., Andrejchin M., Vishnevs'ka N. (2004) Klinichna efektyvnist' Proteflazidu i cikloferonu pri hronichnih gepatitah B ta C [Clinical efficiency of Proteflazid and Cycloferon in chronic hepatitis B and C]. Proceedings of the Virusni hvorobi. Toksikoz. Hlamidioz (Ternopil, Ukraine, May 5–6, 2004). Ternopil, p. 26.
15. Nartov P., Volobueva O. (2003) Proteflazid v kompleksnom lechenii bol'nyh s ostrym virusnym gepatitom B [Proteflazid in the complex treatment of patients with acute viral hepatitis B]. Paper presented at Virusnye gepatity v praktike terapevta, semejnogo vracha i infekcionista. Sovremennyye metody diagnostiki i terapii. Kharkiv, Ukraine, March 11–12, 2003.
16. Dikij B., Pyurik V., Ostyak R. (2003) Primenenie Proteflazida v kompleksnom lechenii bol'nyh gepatitom B [The use of «Proteflazid» in complex treatment of patients with hepatitis B]. Proceedings of the Upravlyaemye infekcii (Ivano-Frankivsk, Ukraine, May 14–15, 2003). Ivano-Frankivsk, pp. 73–74.
17. Savellev V., Bondareva V. (2005) Efektyvnist zastosuvannya proteflazidu u hvorih na virusni gepatiti [Efficiency of proteflazidum application in patients with viral hepatitis]. Proceedings of the Himioterapiya ta imunokorekciya infekciynih hvorob (Ternopil, Ukraine, May 7–10, 2005). Ternopil, pp. 85–86.
18. Kryuchko T., Nesina I. (2002) Effektivnost' primeneniya Proteflazida v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gepatitom B [Efficiency application of Proteflazid in the complex therapy of children with chronic hepatitis B]. *Imunologiya ta alergologiya*, no 4, pp. 38–40.
19. Kryuchko T., Nesina I., Mohammed M.A. Abdalaal. (2005) K voprosu farmakoterapii detej s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C [On the question of pharmacotherapy in children with chronic viral hepatitis B and C]. Proceedings of the Vnutrikletochnye infekcii i sostoyanie zdorov'ya detej v XXI veke (Donetsk, Ukraine, October 25–26, 2005). Donetsk, p. 7.
20. Kryuchko T., Nesina I. (2006) Zastosuvannya induktora endogenного interferonu v protokolah likuvannya ditej z hronichnim gepatitom B [Application of an inductor of endogenous interferon in treatment protocols of children with chronic hepatitis B]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 11, no 2, pp. 102–105.
21. Nesina I. (2006) Diagnostichno-prognostichne znachennya kliniko-laboratornih pokaznikov u ditej z hronichnim gepatitom B [Diagnostic-prognostic value of the clinico-laboratory rates in children with chronic hepatitis B]. (PhD Thesis), Kyiv.
22. Mohammed M.A. Abdalaal. (2006) Kliniko-gemodinamichni porushennya ta ih korekciya u ditej z hronichnim virusnim gepatitom C [Clinicohemodynamic disorders and their correction in children with chronic viral hepatitis C]. (PhD Thesis), Kyiv.
23. Kryuchko T., Mohammed M.A. Abdalaal. (2006) Primenenie Proteflazida v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gepatitom C [Application of «Proteflazid» in complex therapy of children with chronic hepatitis C]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshiny*, vol. 26, no 2, pp. 200–203.
24. Kryuchko T., Nesina I. (2007) Terapevticheskaya effektivnost' protivovirusnogo preparata «Flavozid» v lechenii hronicheskikh gepatitov virusnoj etiologii u detej [The therapeutic efficiency of the antiviral drug «Flavozid» in the treatment of chronic hepatitis of viral etiology in children]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 14, no 1, pp. 62–65.
25. Kryuchko T. (ed.) (2008) Zvit pro provedennya klinichnogo doslidzhennya «Ocinka efektyvnosti ta perenosimosti preparatu Flavozid u ditej z hronichnimi gepatitami B ta C [Report on conducted clinical study «Evaluation of the efficiency and tolerability of «Flavozid» in children with chronic hepatitis B and C»]. Poltava.

26. Kaminskyi V., Shalko M., Grynevych O. (2014) Proteflazid u vagitnih: sistemnij oglyad rezul'tativ pislyareestracijnih sposterezhen' za bezpechnistyu ta efektyvnistyu zastosuvannya [Proteflazid in pregnant women: systematic review of observing of post-registration safety and efficacy]. *Zdorov'e zhenshhiny*, vol. 92, no 6, pp. 160–164.
27. Mitsoda R. (2005) Rody u zhenshhin s aktivnoj replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korrekcii oslozhnenij Proteflazidom [Childbirth in women with active replication of pathogens of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications Proteflazid]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, no 4, pp. 77–80.
28. Mitsoda R. (2006) Poslerodovoj period u zhenshhin s replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korrekcii oslozhnenij Proteflazidom [Postpartum period in women with replication of pathogens of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications Proteflazid]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, vol. 25, no 1, pp. 154–156.
29. Mitsoda R. (2007) Patogeneticheskie osobennosti, prognozirovaniye, profi laktika i lechenie akusherskih oslozhnenij u zhenshhin, kotorye stradali ili stradayut virusnymi gepatitami [Pathogenetic features, prognostication, prophylaxis and medical treatment of obstetric complications at women who suffered or suffer from viral hepatitis] (MD Thesis). Kyiv.
30. Mitsoda R. (2006) Rannij neonatal'nyj period u novorozhdennyh ot zhenshhin s replikaciej vzbuditelej virusnyh gepatitov vo vremya gestacii i korrekcii oslozhnenij [Early neonatal period in newborns of women with replication agents of viral hepatitis while being in gestation and correction of complications]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*, vol. 26, no 2, pp.138–141.
31. Zarzhova Z. (2008) Sostoyaniye ploda i novorozhdennyh, rozhdenykh ot materej, stradayushhih hronicheskim virusnym gepatitom B minimal'noj stepeni aktivnosti [The fetal status and newborn, was born to mothers with chronic viral hepatitis in the minimal degree of activity]. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 3, pp. 29–31.
32. Zaripova Z., Israilov R., Kurbanov S. (2008) Patomorfometricheskaya kartina placenty zhenshhin s hronicheskim virusnym gepatitom B, lechennyh preparatom Protef azid [Patomorfometric status of the placenta of women with chronic hepatitis B treated by drugs Proteflazid]. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 1, pp. 29–31.
33. Pehnio N. (2005) Korekciya placentarnoy nedostatnosti u vagitnih z virusnim gepatitom B u anamnezi [Correction placental insufficiency in pregnant women with virus hepatitis B in anamnesis] (PhD Thesis), Kyiv.
34. Odessa State Medical University (2002) Diagnostika, lechenie, profi laktika i dispanserizaciya vzroslyh i detej, bol'nyh virusnymi gepatitami [Diagnosis, treatment, prevention and clinical examination of adults and children with viral hepatitis]. Odessa.
35. Tashkent Institute Postgraduate Medical (2004) Proteflazid v lechenii ostryh i hronicheskih virusnyh gepatitov [Proteflazid in the treatment of acute and chronic viral hepatitis]. Tashkent.
36. National Academy of Medical Sciences of Ukraine. (2005) Etiopatogenetichna terapiya gostrih ta hronichnih gepatitov B ta C [Ethiopathogenetic treatment of acute and chronic hepatitis B and C]. Kyiv.
37. Ministry of Healthcare of Ukraine (2006) Akushers'ki uskladnennya pri virusnih gepatitah (Integral'na ocinka, profilaktika ta likuvannya). Rekomendacii MOZU [Obstetric complications of viral hepatitis (Integral assessment, prevention and treatment). Guidelines of MHCU]. Kyiv.
38. Ministry of Healthcare of Ukraine (2002) Metodika kompleksnoi terapii Proteflazidom ta roztoropshoyu plyamistoyu gostrogo virusnogo gepatitu B ta C. Informacijnij list MOZU [Methods

- of complex therapy Proteflazid and Silybum marianum acute viral hepatitis B and C. Fact sheet of MHCU]. Kyiv.
39. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2002) Metodika primeneniya kompleksnoj terapii Proteflazidom i plazmaferezom pri virusnom gepatite «C». Informacionnoe pis'mo MOZU [The method of application of complex therapy Proteflazid and plasmapheresis in viral hepatitis «C». Fact sheet of MHCU]. Kyiv.
 40. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2002) Metodika zastosuvannya preparatu Proteflazid v terapii virusnogo gepatitu C. Informacijnij list MOZU [The method of application of Proteflazid in the treatment of viral hepatitis «C». Fact sheet of MHCU]. Kyiv.
 41. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2004) Metodika zastosuvannya preparatu «Proteflazidu» pri gostromu virusnomu gepatitu B. Informacijnij list MOZU [The method of application of Proteflazid in acute viral hepatitis B. Fact sheet of MHCU]. Kyiv.
 42. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2006) Zastosuvannya preparatu «Proteflazid» v kompleksnij terapii ditej z hronichnim gepatitom C. Informacijnij list MOZU [Application of the drug «Proteflazid» in the treatment of children with chronic hepatitis C. Fact sheet of MHCU]. Kyiv.
 43. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2006) Zastosuvannya preparatu «Proteflazid» v kompleksnij terapii ditej z hronichnim gepatitom B. Informacijnij list MOZU [Application of the drug «proteflazidum» in the treatment of children with chronic hepatitis B. Fact sheet of MHCU]. Kyiv.

Посилання: *Печінка А. М., Гриневич О. Й., Крючко Т. А., Шагінян В. Р., Соломаха Л. М. Протефлазід: специфічна активність щодо вірусу гепатиту С у доклінічних дослідженнях; ефективність та безпека при лікуванні гепатитів В та С у клінічній практиці (систематичний огляд) // «Клінічна інфектологія та паразитологія». – 2015. – №2 (13). – С. 78–97.*



Розділ 6

6.1 ПРОТЕФЛАЗИД® У ВАГІТНИХ: СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД РЕЗУЛЬТАТІВ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ЗА БЕЗПЕЧНІСТЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ ЗАСТОСУВАННЯ

В. В. Камінський^{1,2}, М. Н. Шалько^{1,2}, О. Й. Гриневич³

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, УКРАЇНА

²УДІР НМАПО імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

³Держінформнауки України, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID® IN PREGNANT WOMEN: SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVING OF POSTREGISTRATION SAFETY AND EFFICACY

V. V. Kaminskyi^{1,2}, M. N. Shalko^{1,2}, O. Y. Grynevych³

¹Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, UKRAINE

²UDIR NMAPO named after P. L. Shupyka, Kyiv, UKRAINE

³State Agency for Science, Innovation and Informatization of Ukraine, Kiev, UKRAINE

Abstract

The article presents the results of literature analysis, the experience of using «PROTEFLAZID®» to treat various diseases during pregnancy. This scientific review is based on post-marketing studies and comparative clinical observations. The safety and efficacy of using «PROTEFLAZID®» during treatment of viral and viral-bacterial infections, reducing the incidence of obstetric and perinatal complications in pregnant women are proved in the study.

Key words: PROTEFLAZID®, pregnancy, immune deficiency, infection, fetus.

У практичній діяльності лікаря профілактика та лікування вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій посідають особливе місце через їхню розповсюдженість. Добре відомо, що на сьогодні вірусом простого герпесу інфіковано 80–90% населення, цитомегаловірусом – до 20%. Продовжує спостерігатись тенденція до збільшення захворюваності вірусними гепатитами. Практично щороку виникають епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій. Особливо небезпечними ці захворювання стають у період вагітності, яка, як відомо, супроводжується природною імуносупресією, а отже, зниженням захисних сил організму та його здатності до боротьби з цими захворюваннями. У жінок, які під час вагітності перенесли ці захворювання, спостерігається суттєве збільшення частоти таких її ускладнень, як загроза переривання вагітності, фетоплацентарна недостатність, багатоводдя, маловоддя. Діти, які народжуються у таких матерів, мають нижчі показники фізичного розвитку, протягом перших років життя частіше хворіють.

Лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонені чи не рекомендовані до застосування у вагітних. Водночас препарати, які одночасно володіють протівірусною, імунomodуючою активністю та дозволені до застосування у період гестації, можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, а й завдяки цьому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок.

Одним із таких лікарських засобів є ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) – оригінальний вітчизняний (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) препарат рослинного походження, до складу якого входять флавоноїдні глікозиди, отримані шляхом спиртової екстракції із трав *Deschampsia caespitola* L. та *Calamagrostis epigeios* L., основу молекули яких складає флавоновий висневмісний гетероцикл. Дослідження, проведені на етапах доклінічного та клінічного вивчення діючих речовин екстракту ПРОТЕФЛАЗІД® в інститутах НАН, НАМН та МОЗ України (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. С. Кавецького, Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Одеський, Донецький, Запорізький, Львівський, Луганський, Ужгородський медичні університети та ін.) виявили наявність у препараті таких фармакодинамічних властивостей:

1. Протівірусна дія – зумовлена блокуванням вірусоспецифічних ферментів тимідинкінази, ДКН-полімерази та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах, що супроводжується зниженням здатності або повним блокуванням реплікації вірусних білків та, як наслідок, унеможливує розмноження вірусів.

2. Імунокоригувальна дія – зумовлена збільшенням продукції ендogenous α- та γ- інтерферонів до фізіологічного рівня окремого організму; стимуляція неспецифічної резистентності організму у вигляді підвищення захоплювальної, поглинальної та перетравлювальної здатності макрофагів.

3. Антиоксидантна дія, завдяки якій підвищується стійкість клітин та тканин до пошкоджувальної дії продуктів вільнорадикального окиснення, рівень яких в організмі підвищується при більшості патологічних процесів, особливо при запаленні.

4. Апоптозomodуючі властивості у вигляді прискорення входження вірусінфікованих клітин у стадію апоптозу, що сприяє більш швидкій елімінації інфікованих клітин з організму.

Здатність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® одночасно мати як протівірусну, так і імуномодуючу дії, зумовила обґрунтованість його широкого використання у різних галузях медицини для профілактики та лікування цілої низки інфекційних захворювань (вірусні гепатити, інфікування вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусом, вірусом папіломи людини).

Наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® імуномодуючої дії дозволяє застосовувати препарат у складі комплексної терапії бактеріальних та грибкових інфекцій. У гінекологічній практиці, крім того, препарат використовують місцево у вигляді зрошень та примочок на пошкоджені ділянки слизових оболонок при герпетичному та папіломавірусному ураженні шийки матки, при лікуванні кольпітітів та вагінітітів.

Проведені на етапі доклінічного вивчення ПРОТЕФЛАЗІД® експериментальні дослідження його гострої, підгострої та хронічної токсичності свідчать, що за загальноприйнятою класифікацією препарат належить до IV класу токсичності (малотоксичні сполуки). Проведені дослідження безпечності його використання у вагітних тварин не виявили ембріотоксичної, ембріолетальної чи тератогенної дій. Препарат також не впливає на стан репродуктивної функції дослідних тварин різних видів.

Однак, незважаючи на багаторічний досвід використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у медичній практиці, можливість його застосування під час вагітності у багатьох лікарів, в тому числі акушерів-гінекологів, і, звичайно, пацієнтів викликає низку

питань, насамперед стосовно можливості використання препарату у різні терміни гестації, можливого впливу на стан плода та постнатальний розвиток дитини. Це зумовлено не лише особливою настороженістю лікарів та пацієнтів до використання взагалі ліків під час вагітності, але і, зокрема, тим, що для багатьох протівірусних та імунотропних лікарських засобів або взагалі існують протипоказання до їхнього використання у цей період (ремантадин, ганцикловір, імунні сироватки та ін.), або, що на сьогоднішній день такий досвід недостатній, щоб можна було гарантувати повну безпечність для вагітної та плода.

Аналізу наявних літературних джерел стосовно досвіду застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® для лікування різних захворювань під час вагітності й присвячено даний науковий огляд, проведений на основі післямаркетингових порівняльних клінічних досліджень та спостережень.

Значна частина літературних публікацій присвячена досвіду клінічного використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при опортуністичних інфекціях, розвиток яких відбувається в умовах імунодефіциту. Серед них чільне місце належить герпетичній, цитомегаловірусній інфекціям та хламідіозу, якими сьогодні інфіковано, за даними вітчизняних та закордонних літературних джерел, більше 90% жіночого населення як в нашій країні, так і за кордоном.

Відомо, що в структурі причин ускладненого перебігу вагітності одне з основних місць посідають вірусно-бактеріальні інфекції. Зокрема, за даними Нагорної В. Ф., Ніколаєвої С. В. [19], вони є домінуючою причиною понад 58% випадків невиношування вагітності, причому найчастіше серед них зустрічається герпесвірусне (ГВ) інфікування (16,67%), яке в 41% випадків асоціюється з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом (цитомегаловірус – ЦМВ, хламідії, уреоплазми, токсоплазми, трихомоніаз), однак пріоритетне місце в бактеріально-вірусних асоціаціях належить ГВ – 60,9% та ЦМВ – 37,5%. Причинами цього є не лише значний відсоток інфікування пацієнток до настання вагітності, тобто вагітність настає на фоні патологічних змін в організмі жінки, зумовлених інфекційним агентом, але і добре відома імуносупресія, спричинена станом вагітності, внаслідок чого у значній кількості інфікованих жінок стан ремісії переходить у активну фазу захворювання, що призводить до розвитку ускладнень вагітності (загроза переривання вагітності, самовільний викидень, багатоводдя, затримка розвитку плода, порушення перебігу періоду постнатальної адаптації новонароджених тощо).

Аналізуючи досвід ведення 267 таких пацієнток, Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В., Посохова С. П., Гуменюк Л. І. [26] стверджують, що використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® як під час загострення ГВ-інфекції під час вагітності, так і на етапі прекоцепційної підготовки інфікованих жінок до настання вагітності, є патогенетично обгрунтованим не лише завдяки здатності препарату чинити протівірусну дію, але і покращувати стан імунологічної реактивності організму, збільшуючи тривалість ремісії ГВ-інфекції та зменшуючи негативний вплив вірусемії на стан плода та плодово-плацентарного комплексу.

Аналогічні дані були отримані Сімрок В. В. та Гордієнко О. В. [25], які системно та місцево використовували ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні ГВ- та ЦМВ-інфікування у жінок, які в анамнезі мали перинатальні втрати, зумовлені наявністю хронічного запалення статевих органів. Про високу ефективність використання ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі прегравідарної підготовки та лікування таких пацієнток свідчить той факт, що при настанні вагітності у таких жінок в 2,5 раза рідше спостерігалось

багатоводдя, у 2 рази – загроза переривання вагітності як в її ранні, так і в пізні терміни. У жодному випадку автори не спостерігали загострення проявів інфекції, зумовленої вагітністю, тоді як при використанні базисної терапії (без лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®) маніфестація хвороби була відзначена майже у 20% випадків. Окремо автори підкреслюють добру переносимість лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та повідомяють про відсутність побічної дії.

Вдовиченко Ю. П., Баскаков П. Н., Глазков І. С. [7] також рекомендують при латентній та рецидивній герпетичній інфекції застосовувати ПРОТЕФЛАЗІД®. Причому, на думку авторів, при латентній інфекції достатньо одного 21-денного курсу терапії, а при рецидивній – 2–3 курси. Використання такого методу дозволило знизити частоту загрози переривання вагітності з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарної недостатності – з 46,7% до 23,3%, прееклампсії різного ступеня тяжкості – з 23,3% до 10,0%, передчасних пологів – з 16,7% до 6,7%.

Здатність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® підвищувати неспецифічну імунологічну резистентність, зокрема стимулювати продукцію альфа- та гамма-інтерферонів, стали підставою для його використання у якості імунокоригувальної терапії при прегравідарній підготовці жінок з урогенітальною інфекцією, які протягом останніх 6–12 міс. в анамнезі мали невиношування вагітності. У 50 таких жінок, у яких на термінах 8–10 тиж. та 18–22 тиж. гестації розвинулась загроза переривання вагітності, крім препаратів, які допомагають коригувати стан біоценозу статевих шляхів, системно застосовували ПРОТЕФЛАЗІД® [16]. Аналізуючи основні зміни частоти виділення окремих видів мікроорганізмів в каналі шийки матки та сечівнику жінок, які отримували додатково до загальноприйнятої терапії загрози переривання вагітності ПРОТЕФЛАЗІД®, автори встановили, що результатом його дії є суттєве зниження рівнів обсіменіння хламідіями (62,0% проти 86% у групі порівняння), трихомонадами (відповідно 36% та 50%), мікоплазмами (відповідно 34% та 52%), уреаплазмами (28% та 44%), а також грибами роду *Candida* та вірусами. Суттєве покращення стану біоценозу статевих шляхів дозволило в свою чергу знизити у таких жінок частоту самовільного переривання вагітності в 3,3 рази, передчасних пологів в 2,9 рази, аспіксії новонароджених – у 2 рази, внутрішньоутробного інфікування – в 2,8 рази та гіпоксичної енцефалопатії у новонароджених – у 2,1 рази.

Аналогічні дані отримали при використанні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у 55 жінок із запальними захворюваннями урогенітального тракту на етапі підготовки їх до настання вагітності, а також у 55 жінок із загрозою її переривання на фоні такої самої інфекції [5]. Проведеними бактеріологічними дослідженнями виділень зі статевих шляхів таких жінок доведено, що включення до складу комплексної терапії лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® забезпечує суттєве зниження інфікування статевих та сечовивідних шляхів. У результаті це дозволяє знизити частоту ускладнень вагітності та пологів у таких жінок, покращити стан функції фетоплацентарного комплексу, стан плода та новонародженого, а також перебіг у дітей раннього неонатального віку.

В Івано-Франківській державній медичній академії Генік Н. І. [12] було виконано клінічне дослідження ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією, оскільки вона посідає одне з провідних місць (за даними деяких авторів, до 27,4%) серед причин антенатальної загибелі плода. У новонароджених від таких матерів в 60–70% спостерігаються генералізовані інфекції (пневмонії, менінгоенцефаліти), у 35–50% – кон'юнктивіт, у 12–20% – респіраторні та легеневі синдроми. У 30 вагітних з лабораторно підтвердженою хламідійною

інфекцією додатково до базисної терапії еритроміцином (добова доза 2 г, тривалість терапії 10 днів) приєднували ПРОТЕФЛАЗІД®. На думку автора, можливість використання цього препарату зумовлена не лише наявністю у нього противірусної дії, але і передусім здатністю збільшувати продукцію ендogenous альфа- і гамма-інтерферонів і, тим самим, відновлювати активність клітин макрофагального ряду з подальшою модуляцією стану клітинного імунітету та запуском репаративно-регенераторних процесів. Автором детально проаналізовано основні показники клітинного та гуморального імунітету при використанні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® під час вагітності й встановлено, що препарат забезпечує виражений імуномодулюючий ефект, що проявлялось збільшенням загальної кількості Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Одночасно нормалізувався популяційний склад Т-клітин, що проявлялось збільшенням майже в 2 рази кількості хелперних CD4+-клітин на фоні помірного зниження CD8+-клітин, вміст яких в крові після проведення курсу лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® відповідав такому у практично здорових вагітних. Використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® одночасно чинило виражену пригнічувальну дію на комплекссоутворення, зменшуючи його у 1,5 раза.

Островська О. Н. [20] проаналізувала стан низки ланок клітинного імунітету при використанні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в комплексному лікуванні загрози переривання вагітності у 42 жінок з хламідійною інфекцією та встановила, що препарат забезпечує відновлення механізмів кооперації в системі лімфоцитарних субпопуляцій, збільшує продукцію гамма-інтерферону. Це покращує процеси звільнення уражених клітин від збудника хламідіозу і тим самим сприяє нормалізації показників імунного статусу організму. Санація організму від хламідії дає можливість перервати цілий каскад патологічних механізмів, які в результаті спричинюють переривання вагітності у інфікованих матерів. Окремо слід виділити низку досліджень оцінки ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі прегравідарної підготовки до вагітності жінок, які в анамнезі мали її передчасне переривання або невиношування. Відомо, що майже у 80% випадків причиною невиношування є хронічний запальний процес у статевих органах (сальпіngoофорит), майже у 30% – ендометрит та патологія шийки матки запального характеру. Пилипенко О. Н., Железная А. А., Борисова Я. Ю. та співавтори [21] розробили рекомендації для підвищення ефективності такої схеми підготовки жінок до настання вагітності з використанням в якості імуномодулюючого та противірусного засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, особливо у жінок з хламідійною інфекцією. Цей збудник характеризується внутрішньоклітинним розташуванням, що зумовлює тривалий малосимптомний перебіг такого захворювання та вкрай недостатню ефективність використання антибіотиків, внаслідок низької їхньої здатності накопичуватись у клітинах та створювати там бактеріостатичну чи бактерицидну концентрацію, здатну знищувати збудника. Використання при таких захворюваннях розробленого авторами методу із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у 128 жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі показало, що при його застосуванні етіологічне виліккування настає у 97,2% випадків на відміну від 42,5% жінок, які отримували лише монотерапію антибіотиками. Протягом тривалого часу рецидиви хронічного андекситу були відсутні у 87,4% жінок, які отримували комбінацію антибіотика та ПРОТЕФЛАЗІД®. У всіх жінок, пролікованих таким способом, настала вагітність, яка перебігала без перинатальних втраг.

Доведена також ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® як компонента противірусної терапії на етапі преконцепційної підготовки у жінок, інфікованих

вірусом звичайного герпесу та ЦМВ. За даними Сіроук В. В., Гордієнко О. В. [25], використання цього препарату у жінок в комплексному лікуванні ГВ- та ЦМВ-інфекції напередодні вагітності сприяє стабілізації імуноглобуліну G на рівні норми у переважній кількості обстежених (8 з 11 пацієнток) на фоні відсутності імуноглобуліну M у всіх 11 жінок, що свідчить про відсутність рецидиву захворювання внаслідок достатнього рівня імунного забезпечення організму. Характерно, що в подальшому вагітність у таких жінок перебігає з меншою частотою ускладнень – дещо рідше спостерігались прояви хронічної плацентарної недостатності та хронічної гіпоксії плода. У новонароджених в жодному із спостережень не спостерігалось уроджених проявів ГВ- або ЦМВ-інфекції, а рівень титрів антитіл M та G до цих інфекцій у всіх новонароджених відповідав аналогічним показникам матерів.

Про позитивний досвід використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі повідомляють і спеціалісти Науково-практичного центру акушерства та гінекології МОЗ Узбекистану [1], які використали цей препарат у I–III триместрах вагітності у 30 жінок з загрозою її переривання та серологічно верифікованим інфікуванням вірусами простого герпесу людини I та II типів та довели, що використання препарату дозволяє знизити кількість простудних та вірусних захворювань в 1,5 раза, в 1,3 раза – кількість прееклампсій, в 2–2,5 раза – кількість маловоддя, багатоводдя та синдрому затримки розвитку плода.

Позитивні результати, отримані дослідниками при використанні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних з ГВ-, ЦМВ- та хламідійним інфікуванням, дозволили включити цей препарат до методичних рекомендацій МОЗ України «Діагностика та лікування інфекцій статевих органів у вагітних» (Київ, 2005) [14], як засіб, що слід застосовувати для зменшення негативного впливу такого інфікування на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого.

Базуючись на досвіді лікування папіломавірусної інфекції у вагітних, Волошина Н. Н. у клінічній лекції [11] рекомендує таким жінкам починаючи з II триместру вагітності проводити комплексне протизапальне, протівірусне та імуномодулююче лікування, вважаючи ідеальним для цього, у зв'язку з наявністю всіх наведених властивостей, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®. Його призначають згідно з інструкцією перорально та місцево на тампони. Оскільки повністю вилікувати жінку від вірусоносійства за допомогою сучасних доступних засобів неможливо, **автор вважає адекватну прегравідарну підготовку лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3–4 міс. до запліднення достатньою мірою профілактики загострення папіломавірусної інфекції під час вагітності.** Оскільки під час пологів передача вірусу папіломи людини від матері до дитини може досягати 97%, використання такого методу профілактики загострень інфекції у вагітних може суттєво знизити частоту інфікування дитини та зменшити негативний вплив на її постнатальний розвиток. Таке зниження продемонстровано у низці клінічних робіт, зокрема Грищенко О. В., Бобрицької В. В., Пак С. А. [13], які застосовували ПРОТЕФЛАЗІД® у 33 вагітних протягом 2–3 міс. повторними циклами і показали, що вже через 5–7 днів після початку лікування починає реєструватись регресія генітальних кондилом, їхнє повне зникнення відбулось більше ніж у 60% пацієнток, а у інших жінок – зменшення розмірів утворень на шкірі та слизових оболонках, причому в жодному з випадків не спостерігали рецидивів процесу або його прогресування.

Клінічно доведена наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® імуномодулюючих властивостей дозволила з успіхом використати цей препарат для підвищення ефективності традиційного лікування вульвовагінітів у вагітних. Недостатня ефективність використання

загальноприйнятій терапії у таких жінок зумовлена, зокрема, обмеженим переліком протимікробних та протигрибкових засобів як для місцевого, так і системного застосування, які дозволені до використання у вагітних насамперед у I триместрі. За даними Танько О. П., Скорбач Ю. І. [27], додаткове включення до комплексної терапії 30 вагітних з вувльовагінітом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® сприяло тенденції до нормалізації ферментативної системи комплементу, про що свідчило зростання титру комплементу, порівнюючи з аналогічними показниками до початку лікування, зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів та підвищення вмісту IgG. Одночасно під впливом проведеного лікування відзначена більш швидка тенденція до нормалізації вмісту лейкоцитів, лімфоцитів та поліпшення фагоцитарної активності у периферійній крові таких жінок.

Ще одним, дуже важливим з клінічного погляду, напрямом використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних є лікування грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. До інших гострих респіраторних інфекцій відносять парагрип, аденовірусну інфекцію, рино- та респіраторно-синцитіальну вірусну інфекції та цілу низку інших інфекцій вірусної етіології. У пацієнок, які під час вагітності перенесли грип, спостерігається вища частота недоношування вагітності, вроджених аномалій розвитку плода та більший відсоток смертності дітей. Найчастіше такі ускладнення розвиваються при інфікуванні жінок у I та II триместрах вагітності, коли жінка внаслідок характерного для вагітності стану імуносупресії нестійка до інфекційних агентів. За даними Дуди О. К., Бойко В. О., Жигарева Ю. О. [15], у 16,5% таких випадків спостерігаються передчасні пологи. Оскільки можливість використання цілої низки лікарських засобів різних фармакологічних груп (противірусні, протимікробні, жарознижувальні, нестероїдні протизапальні, антигістамінні та ін.), які використовують для лікування таких пацієнтів у звичайній медичній практиці, під час вагітності обмежена через їх можливий негативний вплив на перебіг вагітності, пологів, стан та розвиток плода та постнатальний розвиток дитини, ці самі автори вважають обґрунтованим використання у вагітних вітчизняного рослинного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, який володіє як противірусними, так й імуномодулюючими та антиоксидантними властивостями. Біологічна формула цього препарату забезпечує йому пряму противірусну дію як на ДНК-, так і РНК-віруси на всіх етапах розвитку інфекції. Препарат блокує вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімеразу, тимідинкіназу, зворотну транскриптазу та нейромінідазу вірусів грипу А та В. Оскільки переважно більшість вірусів, які є збудниками гострих респіраторних вірусних інфекцій, належать до РНК-вмісних (грип, парагрип, коронавіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, риновіруси), а деякі (аденовіруси) – до ДНК-вмісних, здатність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® інгібувати та пригнічувати цілу низку ферментів таких вірусів дозволяє використовувати цей препарат при широкому спектрі запальних захворювань респіраторного тракту, спричинених різними збудниками [10].

Доведено, наприклад, що ПРОТЕФЛАЗІД® здійснює противірусну дію на пандемічний штаб грипу А (H1N1/California/07/09) [28]. Крім того, імуномодулююча дія препарату реалізується шляхом індукції синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, при цьому не призводячи до рефрактерності імунної системи. Завдяки вживанню препарату через рот у рідкій лікарській формі (краплі), він попереджає проникнення вірусів в організм через носоглотку, одночасно нормалізуючи показники місцевого імунітету верхніх дихальних шляхів, підвищуючи вміст лізоциму та секреторного імуноглобуліну А у слизу носоглотки. На користь використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® свідчить і наявність у нього антиоксидантних властивостей, оскільки висока температура

тіла та інтоксикація при гострих респіраторних вірусних інфекціях призводять до активації процесів вільнорадикального окиснення, які зі свого боку негативно впливають на стан та розвиток плода.

Використання противірусних та імуномодуючих властивостей лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® забезпечує також зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з вірусними гепатитами. Особливу небезпеку становлять жінки, у яких активна реплікація збудників гепатиту В та С відбувається під час гестації через характерний для цього захворювання парентеральний (а під час вагітності й трансплацентарний) шлях передачі інфекції, значну частоту розвитку в інфікованих вагітних гострої печінкової недостатності з енцефалопатією та комою і, як наслідок, високою летальністю, яка у вагітних є у 3 рази вищою. За даними Міцоди Р. М. [17, 18], який проаналізував досвід використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у 99 жінок з вірусними гепатитами В та С, в тому числі у 35 пацієнок з активною реплікацією збудників, яка відбулась під час вагітності, у групі пацієнтів, які отримували ПРОТЕФЛАЗІД®, майже у 3 рази зменшувалась частота патологічної крововтрати під час пологів, нижчою була частота анемії вагітності, в 2,2 – передчасних пологів та в 3 рази – швидких пологів і, що особливо підкреслює автор, значно рідше спостерігали запальні ускладнення у післяпологовий період, що автор пояснює наявністю у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® імуномодуючих властивостей, внаслідок використання якого покращується стан не лише загального, але і місцевого імунітету, а, отже, здатності організму чинити опір інфекційним агентам. Отриманий позитивний досвід використання препарату став підставою для його включення до схем профілактики та лікування акушерських ускладнень при вірусних гепатитах у методичних рекомендаціях [2].

Про високу ефективність та безпечність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в акушерсько-гінекологічній практиці також свідчать роботи: Вовк І. Б. та співавторів [9]; Пилипенко О. Н. [21]; Вакуленко Г. А. та співавторів [6]; Сергієнко С. М. [24]; Резніченко Н. А. та співавторів [22]; Резніченко Г. І. та співавторів [23]; Білик Н. М. [3, 4].

Висновки

Таким чином, проведений аналіз наявних літературних джерел щодо результатів клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, як з профілактичною метою для попередження розвитку перинатальних ускладнень, так і для лікування під час вагітності жінок з різними вірусними та бактеріально-вірусними захворюваннями свідчить, що препарат використано з суттєвим клінічним ефектом більш ніж у 1 000 пацієнок у різні терміни вагітності (I, II та III триместри). У всіх публікаціях засвідчується, що наявність у лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® противірусних, імуномодуючих та антиоксидантних властивостей забезпечує зниження частоти перинатальних ускладнень гестаційного періоду, зумовлених супутніми захворюваннями (вірусні гепатити В та С, герпетичне, ЦМВ-, хламідійне інфікування, грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції). Доведено ефективність використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на етапі преконцепційної підготовки інфікованих жінок до вагітності. Протягом тривалого часу застосування препарату у вагітних не було зареєстровано побічних реакцій. Ураховуючи високу ефективність та безпечність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних, його використання запропоновано та впроваджено у низці методичних рекомендацій МОЗ України при лікуванні під час вагітності найбільш поширених вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій [2, 8, 14].

Перелік використаних літературних джерел:

1. Азімова Е. І. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних із антенатальною загибеллю плода в анамнезі / Е. І. Азімова, С. М. Султанов, Ф. П. Нішанова // *Здоров'я жінки*. – 2011. – Т. 58, №2. – С. 238–240.
2. Акушерські ускладнення при вірусних гепатитах (Інтегральна оцінка, профілактика та лікування) [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2006. – 33 с.
3. Білик Н. М. Діагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією / Н. М. Білик // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2005. – №2. – С. 91–94.
4. Білик Н. М. Порівняльна оцінка показників гемостазу при лікуванні ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом в I–II триместрах вагітності / Н. М. Білик // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2006. – №1. – С. 89–91.
5. Борисова Є. А. Профілактика невиношування вагітності у жінок із запальними захворюваннями уrogenітального тракту / О. О. Борисова, Н. І. Дуглас // *Як. медичний журнал*. – 2006. – Т. 16, №4. – С. 47–50.
6. Вакулєнко Г. А. Шляхи оптимізації лікування патології шийки матки / Г. А. Вакулєнко, Є. В. Коханевич, А. В. Базарна // *Здоров'я жінки*. – 2003. – Т. 13, №1.
7. Вдовиченко Ю. П. Застосування Протекфлазиду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із герпетичною інфекцією / Ю. П. Вдовиченко, П. М. Баскаков, І. С. Глазков // *Науково-практичний журнал для акушерів-гінекологів «З турботою про жінку»*. – 2011. – №5. – С. 35–37.
8. Внутрішньоутробні інфекції групи TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалія, герпетична інфекція). Епідеміологія, клініка, діагностика, лікування, диспансеризація, профілактика. [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2008. – 31 с.
9. Вовк І. Б. Використання флавоноїдів у комплексному лікуванні жінок із запальними захворюваннями геніталій вірусно-бактеріальної етіології / І. Б. Вовк, О. О. Ревенко, О. І. Данилюк // *Здоров'я жінки*. – 2002. – Т. 12, №4. – С. 43–45.
10. Возіанова Ж. І. Грип / Ж. І. Возіанова, А. М. Печінка // *Лікування та діагностика*. – 2002. – №2. – С. 23–30.
11. Волошина Н. М. Особливості перебігу папіломавірусної інфекції у вагітних / Н. М. Волошина // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2006. – Т. 28, №3. – С. 82–85.
12. Генік Н. І. Протекфлазид у комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / Н. І. Генік // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2002. – Т. 12, №3. – С. 13–16.
13. Грищенко О. В. Комплексна імунomodуюча терапія папіломавірусної інфекції у вагітних / О. В. Грищенко, В. В. Бобрицька, С. А. Пак // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К.: Інтермед., 2005. – С. 112–115.
14. Діагностика та лікування інфекцій статевих органів у вагітних. [Методичні рекомендації МОЗ України.] – К., 2005. – 31 с.
15. Дуда О. К. Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції у вагітних: особливості лікування / О. К. Дуда, В. О. Бойко, Ю. О. Жигарьова // *Здоров'я жінки*. – 2012. – Т. 67, №1. – С. 208–212.
16. Засць-Кахновець О. І. Профілактика невиношування у жінок із запальними захворюваннями уrogenітального тракту / О. І. Засць-Кахновець // *Репродуктивне здоров'я жінки* – 2005. – №1. – С. 53–56.
17. Міцода Р. М. Патогенетичні особливості, прогнозування, профілактика та лікування акушерських ускладнень у жінок, які страждали або страждають на вірусні гепатити: автореф. дис. на присвоєння наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Міцода Р. М. – К., 2007. – 36 с.

18. Міцода Р. М. Післяпологовий період у жінок із реплікацією збудників вірусних гепатитів під час гестації та корекції ускладнень Протефлазидом / Р. М. Міцода // Репродуктивне здоров'я. – 2006. – Т. 25, №1. – С. 154–156.
19. Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В. Механізм імуноспрямованої дії Протефлазиду під час вагітності у пацієток із невиношуванням вагітності вірусної етіології / В. Ф. Нагорна, С. В. Ніколаєва // Здоров'я жінки. – 2007. – Т. 29, №1. – С. 111–113.
20. Островська О. М. Деякі аспекти застосування препарату Протефлазид у комплексному лікуванні загрози переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / О. М. Островська // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2002. – Т. 11, №2. – С. 9–12.
21. Пилипенко О. М. Відновлення репродуктивної функції при невиношуванні вагітності / О. М. Пилипенко, А. А. Залізна, Я. Ю. Борисова та співавт. // Імунологія та алергологія. – 2002. – №3. – С. 63.
22. Резніченко Н. А. Діагностика та лікування генітального кандидозу, викликаного *C. Albicans* у вагітних / Н. А. Резніченко, О. С. Прилуцький, Е. А. Майлян та ін. // Імунологія та алергологія. – 2004. – №2. – С. 6.
23. Резніченко Г. І., Резніченко Ю. І., Павлюченко Н. П. та ін. Деякі аспекти профілактики внутрішньоутробної інфекції / Г. І. Резніченко, Ю. І. Резніченко, Н. П. Павлюченко та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 358–361.
24. Сергієнко С. М. Вплив Протефлазиду на активність імунотоксичних та аутоімунних реакцій у вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода / С. М. Сергієнко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ – Харків, 2003. – С. 356–363.
25. Сімрок В. В. Ефективність Протефлазиду у профілактиці вірусних інфекцій у вагітних / В. В. Сімрок, О. В. Гордієнко // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 347–356.
26. Структура причин невиношування вагітності на Одещині / В. Ф. Нагорна, С. В. Ніколаєва, С. П. Посохова, Л. І. Гуменюк // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. – №2. – С. 58–62.
27. Танько О. П. Імуномодельюча терапія вальвовірусів у вагітних / О. П. Танько, Ю. І. Скорбач // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – Т. 30, №1. – С. 90–92.
28. Експериментальне вивчення протівірусної ефективності препарату Протефлазид® щодо збудника грипу А (H1N1) на моделі грипової пневмонії у тварин: [звіт]. – С.-П., 2010. – 36 с.

Посилання: Камінський В. В., Шалько М. Н., Гриневич О. Й. Протефлазид® у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування // *Здоров'я жінки*. – 2014. – №6 (92). – С. 160–164.

6.2. ПРОТЕФЛАЗИД®: МЕТААНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ВАГІТНИХ

*В. О. Бенюк^{1,2}, Ю. В. Кувіта², О. Й. Гриневич⁴,
О. Б. Тонковид³, І. А. Усевич^{1,2}, О. С. Неймарк^{1,2}*

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²Київський міський пологовий будинок №3, УКРАЇНА

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

⁴Держінформнауки України, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: A META-ANALYSIS OF CLINICAL STUDIES TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGNANT

V. A. Benyuk^{1,2}, Y. V. Kuvita², O. Y. Grynevych⁴, O. B. Tonkovid³, I. A. Usevich^{1,2}, O. S. Neymark^{1,2}

¹National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv, UKRAINE

²Kyiv City Maternity Hospital No. 3, UKRAINE

³National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, UKRAINE

⁴State Agency for Science, Innovation and Informatization of Ukraine, Kiev, UKRAINE

Abstract

The article presents results of a meta-analysis of clinical observations and long-term results of the use of «PROTEFLAZID®» in obstetrician practice. A meta-analysis of 24 cohorts post-marketing clinical observations, which covered 1,028 pregnant women. It proved high efficiency and safety of the drug in the treatment and prevention of viral and viral-bacterial infections during pregnancy, as well as preventing the development of perinatal complications.

Key words: PROTEFLAZID®, pregnant women, the meta-analysis, viral infections, clinical studies.

Профілактика і лікування вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій в акушерсько-гінекологічній практиці посідають особливе місце через їх поширеність, а також ймовірність наслідків для матері та дитини.

Лікування під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонені або не рекомендовані для застосування у цей період. Водночас препарати, які одночасно володіють протівірусною, імуномодуючою активністю та дозволені до застосування в період гестації, можуть не тільки підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і завдяки цьому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності.

Одним із таких лікарських засобів є ПРОТЕФЛАЗИД® – оригінальний вітчизняний препарат рослинного походження, який містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди, отримані з трав *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., основу молекули яких складає флавоновий кисневмісний гетероцикл.

Для метааналізу результатів клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у вагітних використані публікації, наведені у списку літератури.

Матеріали та методи

Для забезпечення якості проведення аналізу у відборі публікацій брали участь 3 незалежні експерти акушери-гінекологи. На підставі відібраних наукових публікацій для досліджень складено ідентифікатор публікацій, який включає основного автора та рік публікації, кількість вагітних, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® (табл. 1).

Таблиця 1. Вагітні, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (ідентифікатор публікацій)

Автор, рік публікації	Кількість вагітних	Автор, рік публікації	Кількість вагітних
Міцода Р. М., 2013	42	Нагорна В. Ф., 2007	20
Сергієнко С. М., 2003	48	Волошина Н. Н., 2007	136
Резніченко Г. І., 2005	130	Островська О. Н., 2002	42
Резніченко Н. А., 2004	18	Міцода Р. М., 2006	35
Білик Н. М., 2005	20	Бенюк В. О., 2012	30
Білик Н. М., 2006	20	Вдовиченко Ю. П., 2011	30
Мінцер О. П., Міцода Р. М., 2006	49	Геник Н. І., 2002	30
Міцода Р. М., 2007	42	Борисова Е. А., 2006	30
Танько О. П., 2007	30	Засць-Кахновець О. І., 2005	50
Азімова Е. І., 2011	30	Міцода Р. М., 2005	26
Глазков І. С., 2003	100	Танько О. П., 2006	30
Грищенко О. В., 2005	21	Сімрок В. В., 2003	19
Всього			1 028

Для проведення метааналізу відібрано когортні, порівняльні, постмаркетингові, ретроспективні клінічні дослідження.

Базуючись на оцінках ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних, отриманих в окремих дослідженнях, нами проведено узагальнення і кількісна оцінка клінічних ефектів у вигляді метааналізу з оцінкою статистичної значущості результатів.

Усього до метааналізу включено 24 дослідження (1 028 вагітних основної групи). Враховуючи різноманітність клінічних критеріїв ефективності в окремих дослідженнях, нами проведено аналіз за кожним із критеріїв. В аналіз не включені ознаки, які зустрічалися в одиничних дослідженнях (1–2 рази). Такі результати представлені в самих публікаціях і не підлягають узагальненню на даний момент (до появи нових результатів досліджень).

Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійної версії статистичного пакету Stata 12.

Результати дослідження та їх обговорення

Ризик передчасних пологів. В аналіз ризику передчасних пологів включені результати 10 досліджень: основна група (ПРОТЕФЛАЗІД®) – 399 вагітних, група контролю – 444 вагітних. Отримані результати свідчать про незначну гетерогенність (типовість) оцінок результатів окремих досліджень – коефіцієнти гетерогенності $I^2=0,0\%$, $p=0,860$. У всіх представлених дослідженнях відзначається зниження ймовірності розвитку передчасних пологів на фоні прийому ПРОТЕФЛАЗІД®. Узагальнена оцінка всіх результатів дозволяє

зробити висновок про суттєве зниження ймовірності (на 60%) передчасних пологів при включенні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в схему лікування – інтегральна оцінка відношення шансів $OR=0,402$ (95% $CI=0,17-0,34$); $z=4,74$; $p=0,0001$ (табл. 2).

Таблиця 2. Метааналіз ризику розвитку передчасних пологів на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (оцінка відношення шансів OR)

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал	Вага (%)
Геник Н. І., 2002	0,683	0,162	2,868
Глазков І. С., 2003	0,574	0,297	1,112
Сімрок В. В., 2003	0,138	0,006	3,119
Засць-Кахновець О. І., 2005	0,275	0,082	0,924
Танько О. П., 2006	0,115	0,006	2,173
Борисова Е. А., 2006	0,318	0,096	1,049
Мицода Р. М., 2007	0,744	0,175	3,151
Вдовиченко Ю. П., 2011	0,286	0,091	0,899
Бенюк В. О., 2012	0,286	0,091	0,899
Мицода Р. М., 2013	0,385	0,092	1,603
Загальна оцінка (OR)	0,402	0,275	0,586

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,860$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,402$; $z=4,74$; $p=0,0001$. Графічно результати подано на рис. 1.

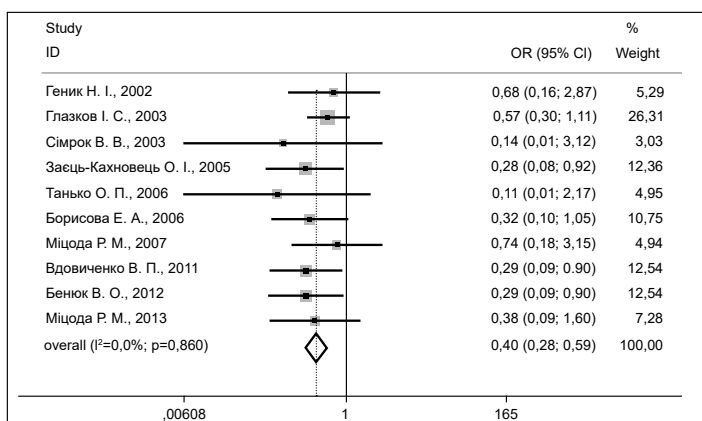


Рис. 1. Метааналіз ризику передчасних пологів (оцінка відношення шансів OR) у вагітних на фоні прийому препарату ПРОТЕФЛАЗІД®

За всіма дослідженнями існує зниження ризику передчасних пологів на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, але статистично значуща оцінка ($p<0,05$) характерна лише для тих досліджень, де довірчий інтервал не пересікає 1 (зниження ризику від мінімального до суттєвого). Інтегральна оцінка з 10 досліджень підтверджує гіпотезу ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у зниженні шансів розвитку передчасних пологів.

Ризик розвитку загрози та передчасного переривання вагітності. Аналіз ризику розвитку загрози і насамперед передчасного переривання вагітності на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® включав 323 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) і 358 вагітних контрольної групи (10 досліджень) (табл. 3).

Таблиця 3. Метааналіз розвитку загрози та передчасного переривання вагітності на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (оцінка відношення шансів OR)

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Геник Н. І., 2002	0,117	0,025	0,546	10,33
Глазков І. С., 2003	0,471	0,068	3,261	2,33
Сімрок В. В., 2003	0,118	0,047	0,293	21,13
Засць-Кахновець О. І., 2005	0,053	0,006	0,472	7,38
Танько О. П., 2006	0,274	0,072	1,037	6,61
Борисова Е. А., 2006	0,557	0,218	1,424	9,47
Міщода Р. М., 2007	0,609	0,195	1,897	5,96
Вдовиченко Ю. П., 2011	0,237	0,081	0,693	10,65
Бенюк В. О., 2012	0,237	0,081	0,693	10,65
Міщода Р. М., 2013	0,197	0,078	0,501	15,48
Інтегральна оцінка (OR)	0,240	0,168	0,343	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=20,8\%$; $p=0,251$.

Виявлено суттєве ($p=0,0001$) зниження імовірності передчасного переривання вагітності при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (на 76%) – відношення шансів – $OR=0,240$ ($95\% CI=0,17-0,34$). Представлені дослідження мають низьку оцінку гетерогенності $I^2=20,8\%$, $p=0,251$ (рис. 2).

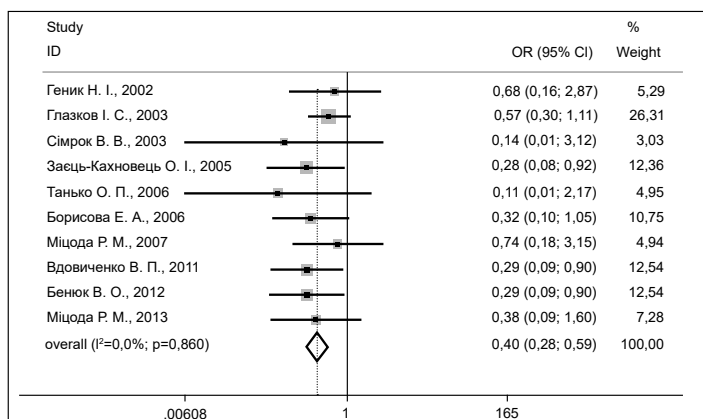


Рис. 2. Метааналіз передчасного переривання вагітності (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,483$; $z=3,5$; $p=0,001$.

Ризик розвитку дискоординованої родової діяльності. Аналіз ризику розвитку дискоординованої пологової діяльності на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® включав 312 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗІД®) та 369 вагітних контрольної групи (8 досліджень) (табл. 4).

Таблиця 4. Метааналіз ризику розвитку дискоординованої родової діяльності (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Геник Н. І., 2002	0,438	0,128	1,495	12,36
Сімрок В. В., 2003	0,471	0,068	3,261	4,39
Глазков І. С., 2003	0,683	0,288	1,619	18,43
Міцюда Р. М., 2006	0,461	0,198	1,072	22,87
Танько О. П., 2006	0,893	0,256	3,113	7,68
Вдовиченко Ю. П., 2011	0,306	0,072	1,291	10,53
Бенюк В. О., 2012	0,306	0,072	1,291	10,53
Міцюда Р. М., 2013	0,337	0,096	1,177	13,23
Інтегральна оцінка (OR)	0,483	0,322	0,727	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,913$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,483$; $z=3,5$; $p=0,001$.

Результати окремих досліджень не дозволяють зробити висновок про статистично значуще зниження ризику аномалій родової діяльності, але узагальнення результатів свідчить про статистично значуще ($p=0,001$) зниження ймовірності аномалій родової діяльності при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (на 52%) – відношення шансів – $OR=0,483$ (95% $CI=0,32-0,73$). Також можна відзначити високу типовість оцінок результатів досліджень – коефіцієнт гетерогенності моделі: $I^2=0,0\%$, $p=0,913$. Графічний результат наведено на рис. 3.

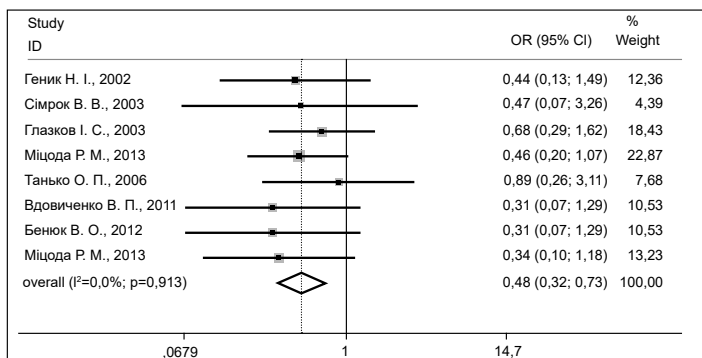


Рис. 3. Метааналіз ризику аномалій родової діяльності (оцінка відношення шансів OR) у вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Ризик розвитку фетоплацентарної недостатності. Аналіз фетоплацентарної недостатності включав 232 пацієнтки з прийомом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та 252 – контрольної групи (5 досліджень) (табл. 5).

Таблиця 5. Метааналіз ризику розвитку фетоплацентарної недостатності (оцінка відношення шансів OR) у вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Геник Н. І., 2002	0,438	0,128	1,495	18,80
Глазков І. С., 2003	0,471	0,068	3,261	6,68
Вдовиченко Ю. П., 2011	0,683	0,288	1,619	28,04
Бенюк В. О., 2012	0,461	0,198	1,072	34,80
Міцода Р. М., 2013	0,893	0,256	3,113	11,68
Інтегральна оцінка (OR)	0,570	0,353	0,921	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,891$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,570$; $z=2,30$; $p=0,022$.

Відзначається суттєве зниження шансів фетоплацентарної недостатності при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (на 43%) – $OR=0,570$ (95% $CI=0,353-0,921$), $p=0,022$. В окремих дослідженнях також виявляється зниження імовірності цієї патології, але статистично значуща оцінка формується лише за узагальнення результатів. Графічно результати наведено на рис. 4.

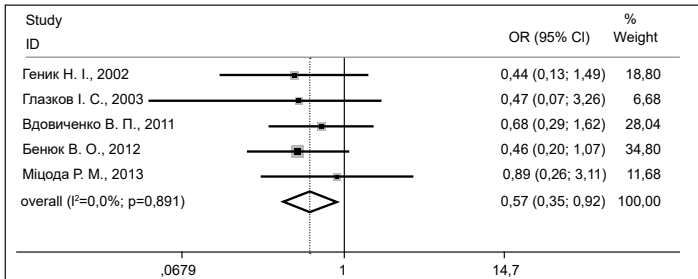


Рис. 4. Метааналіз ризику розвитку фетоплацентарної недостатності (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Ризик розвитку преєклампсії. Аналіз ризику розвитку преєклампсії на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® включав 198 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗІД®) та 212 вагітних контрольної групи (5 досліджень) (табл. 6). Результати не всіх окремих досліджень дозволяють зробити висновок про статистично значуще зниження ризику преєклампсії.

Результати не всіх окремих досліджень дозволяють зробити висновок про статистично значуще зниження ризику преєклампсії на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, але узагальнення результатів свідчить про формування статистично значущих змін ($p=0,05$) у зниженні ймовірності преєклампсії при прийомі засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (на 43%) – відношення шансів – $OR=0,568$ (95% $CI=0,322-1,00$). Формується також висока типовість оцінок результатів досліджень – коефіцієнт гетерогенності моделі: $I^2=0,0\%$, $p=0,418$.

Таблиця 6. Метааналіз ризику розвитку прееклампсії (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Глазков І. С., 2003	0,483	0,204	1,142	47,81
Танько О. П., 2006	4,529	0,177	115,594	1,19
Азімова Е. І., 2011	0,818	0,281	2,382	23,03
Міцода Р. М., 2013	0,337	0,096	1,177	27,96
Інтегральна оцінка (OR)	0,568	0,322	1,001	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,418$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,568$; $z=1,96$; $p=0,050$. Графічно результати наведено на рис. 5.

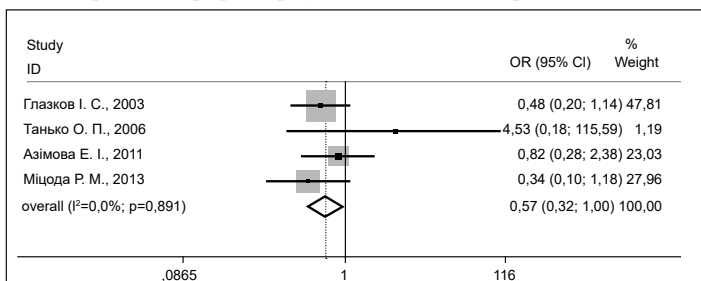


Рис. 5. Метааналіз ризику розвитку прееклампсії (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Ризик розвитку анемії у вагітних. Аналіз ризику анемії у вагітних включав 295 пацієнок із прийомом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та 279 контрольної групи (4 дослідження) (табл. 7). Підтверджено суттєве зниження шансів розвитку анемії у вагітних при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (на 47%) – $OR=0,526$ ($95\% CI=0,365-0,781$), $p=0,001$. У всіх представлених дослідженнях виявляється зниження вірогідності виявлення даної патології на кінець дослідження, але статистично значуща оцінка формується при узагальненні результатів та низькому рівні гетерогенності оцінок окремих досліджень.

Таблиця 7. Метааналіз ризику розвитку анемії вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Глазков І. С., 2003	0,483	0,275	0,848	47,65
Танько О. П., 2006	0,522	0,245	1,111	24,90
Азімова Е. І., 2011	0,713	0,292	1,743	15,90
Міцода Р. М., 2013	0,526	0,171	1,620	11,55
Інтегральна оцінка (OR)	0,526	0,365	0,781	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,912$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): $OR=0,526$; $z=3,24$; $p=0,001$. Графічно результати наведено на рис. 6.

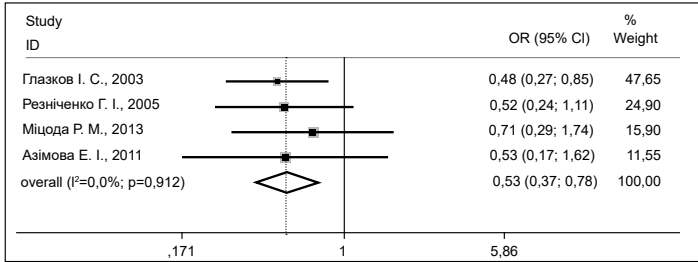


Рис. 6. Метааналіз ризику розвитку анемії у вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Ризик генералізації інфекції у вагітних. В даний метааналіз включені результати 2 досліджень за трьома параметрами: 2 – за ознаками генералізації інфекції та 1 – за ознакою частоти позитивних реакцій на TORCH інфекцію. Включено 279 пацієнток із прийомом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® та 187 вагітних контрольної групи (табл. 8).

Таблиця 8. Метааналіз ризику генералізації інфекції у вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Сімрок В. В., 2003	0,483	0,275	0,848	47,65
Резніченко Г. І., 2005 (1)	0,522	0,245	1,111	24,90
Резніченко Г. І., 2005 (2)	0,713	0,292	1,743	15,90
Інтегральна оцінка (OR)	0,658	0,393	1,102	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: I²=0,0%; p=0,6532.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (відношення шансів): OR=0,658; z=1,59; p=0,111.

Відзначається тенденція до більш сприятливих результатів, статистично значуще зниження ризику генералізації інфекції у вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в основній групі – OR=0,658 (p=0,111) (рис. 7).

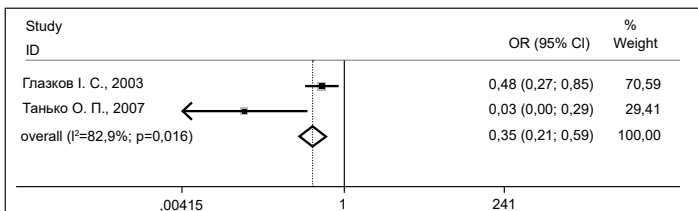


Рис. 7. Метааналіз ризику генералізації інфекції у вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Ризик розвитку вильвовоагінитів у вагітних. Аналіз ризику розвитку вильвовоагінитів у вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® включав 130 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 130 вагітних контрольної групи (2 дослідження) (табл. 9).

Таблиця 9. Метааналіз ризику вильовоагінітів у вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Глазков І. С., 2003	0,483	0,275	0,848	70,59
Танько О. П., 2007	0,034	0,004	0,287	29,41
Інтегральна оцінка (OR)	0,351	0,209	0,589	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=82,9\%$; $p=0,016$.

Результати представлених досліджень дозволяють зробити висновок про статистично значуще зниження ризику розвитку вильовоагінітів на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, що також підтверджується узагальненням результатів та свідчить про формування статистично значущих оцінок ($p=0,0001$) у зниженні ймовірності розвитку вильовоагінітів під час прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® (на 65%) – відношення шансів – $OR=0,351$ ($95\% CI=0,21-0,59$). Формується неоднорідність оцінок результатів досліджень за даним критерієм – коефіцієнт гетерогенності моделі: $I^2=82,9\%$; $p=0,016$ (рис. 8).

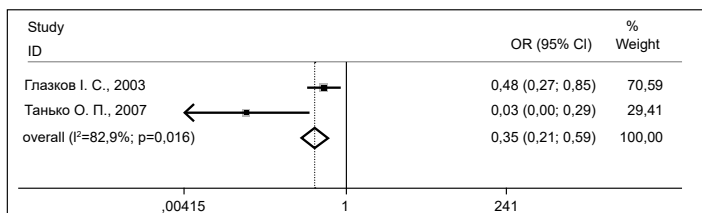


Рис. 8. Метааналіз ризику вильовоагінітів у вагітних (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (оцінка відношення шансів): $OR=0,351$; $z=3,97$; $p=0,0001$.

Ризик розвитку асфіксії у новонароджених. Ризик розвитку асфіксії у новонароджених на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® протягом вагітності включав 8 досліджень: 454 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 426 вагітних контрольної (табл. 10).

Таблиця 10. Метааналіз ризику асфіксії у новонароджених (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Глазков І. С., 2003	0,527	0,267	1,040	23,50
Засць-Кахновець О. І., 2005	0,444	0,140	1,411	9,10
Резніченко Г. І., 2005	0,616	0,317	1,194	22,14
Борисова Е. А., 2006	0,154	0,007	3,365	2,71
Міцода Р. М., 2007	1,354	0,525	3,494	7,33
Вдовиченко Ю. П., 2011	0,398	0,131	1,210	10,08
Бенюк В. О., 2012	0,327	0,104	1,032	10,52
Міцода Р. М., 2013	0,378	0,149	0,963	14,64
Інтегральна оцінка (OR)	0,534	0,385	0,741	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=0,0\%$; $p=0,529$.

Результати кожного з представлених досліджень дозволяють зробити висновок про тенденцію до зниження ризику розвитку асфіксії новонароджених на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®. Узагальнення результатів формує статистично значимі оцінки ($p=0,0001$) у зниженні ймовірності асфіксії новонароджених при прийомі лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® на 57% відношення шансів – $OR=0,534$ ($95\% CI=0,385-0,741$), $p=0,0001$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (оцінка відношення шансів): $OR=0,534$; $z=3,76$; $p=0,0001$. Графічно результати подано на рис. 9.

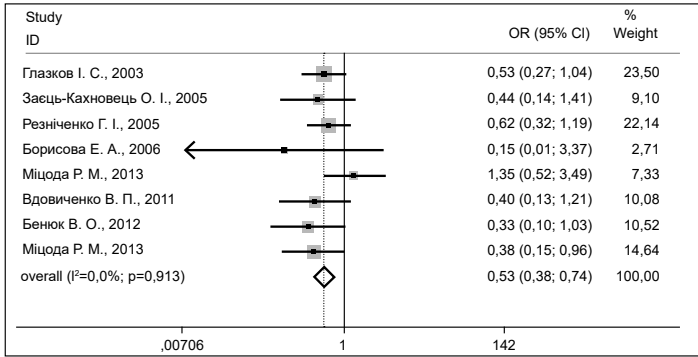


Рис. 9. Метааналіз ризику асфіксії у новонароджених (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Ризик розвитку енцефалопатії у новонароджених. Метааналіз ризику розвитку енцефалопатії у новонароджених включав 222 пацієнтки основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 239 вагітних контрольної групи (табл. 11).

Таблиця 11. Метааналіз ризику енцефалопатії у новонароджених (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал	Вага (%)	
Засць-Кахновець О. І., 2005	0,329	0,132	0,824	30,42
Борисова Е. А., 2006	0,286	0,065	1,253	12,75
Міщода Р. М., 2007	0,891	0,393	2,024	22,54
Інтегральна оцінка (OR)	0,513	0,393	0,806	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=7,5\%$; $p=0,355$.

На тлі низької гетерогенності результатів ($I^2=7,5\%$) узагальнення даних 4 досліджень дозволяє зробити висновок про статистично значуще зниження ризику розвитку енцефалопатії у новонароджених (на 48,7%) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® протягом вагітності – відношення шансів – $OR=0,513$ ($95\% CI=0,393-0,806$), $p=0,004$.

Статистична значимість загальної оцінки моделі метааналізу (оцінка відношення шансів): $OR=0,513$; $z=2,9$; $p=0,004$. Графічно результати подано на рис. 10.

Для аналізу зміни кількісних показників та їх порівняльної оцінки ми використали показник «розмір ефекту» (effect size) – або цей показник зустрічається під назвою «Стандартизована різниця середніх» (SMD).

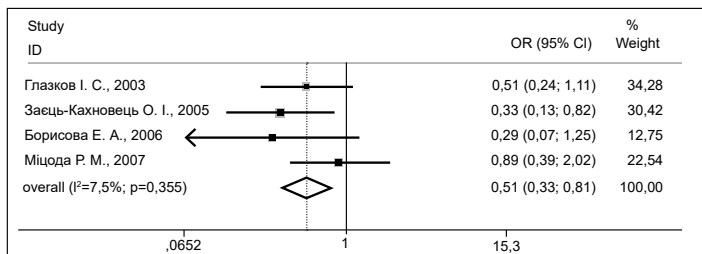


Рис. 10. Метааналіз ризику енцефалопатії у новонароджених (оцінка відношення шансів OR) на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

Стандартизована різниця середніх використовується як зведена статистика в метааналізі, коли всі дослідження оцінюють той самий результат, але виміри представлені в різних одиницях або мають різний абсолютний розмір динаміки та варіабельність показників. У такому випадку необхідно стандартизувати результати досліджень в єдиному масштабі, перш ніж вони можуть бути об'єднані.

Стандартизована середня різниця виражає величину ефекту, отриману внаслідок втручання (прийм препарату) у кожному дослідженні щодо варіабельності результатів у кожній із груп. Оцінка має вигляд: у скільки разів стандартизований розмір ефекту (зміна показника) в основній групі перевищує аналогічний показник групи порівняння.

У всіх представлених нижче дослідженнях використовують принцип оцінки «нормалізація показника». Вихідні патологічні рівні показників відновлюються до «нормального рівня» (референтного значення). Незначні зміни показника не призводять до його нормалізації. І, навпаки, виражені зміни у напрямі відновлення нормальних значень досліджуваного показника є підтвердженням ефективності втручання (використання препарату).

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗІД®) щодо контрольної групи за показником CD3. Наведені результати за показником CD3 свідчать, що за даними 4 досліджень (120 пацієток основної групи, ПРОТЕФЛАЗІД®) та 140 вагітних контрольної групи) виявлено статистично значуще переважання в 3,33 раза розміру ефекту у групі вагітних на тлі прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, порівнюючи з контрольною групою – SMD=3,33; (95% CI=2,94–3,73); p=0,0001 (табл. 12). Це підтверджує більш інтенсивне відновлення імунологічних характеристик за показником CD3.

Таблиця 12. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗІД®) щодо контрольної групи за показником CD3

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Азімова Е. І., 2011	1,855	1,247	2,464	41,28
Нагорна В. Ф., 2007	8,273	6,312	10,233	3,98
Нагорна В. Ф., 2007	10,182	8,262	12,103	4,14
Генік Н. І., 2002	3,160	2,489	3,832	33,89
Танько О. П., 2007	4,459	3,503	5,415	16,71
Інтегральна оцінка (SMD)	3,333	2,942	3,723	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: I²=96,1%; p=0,0001.

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: $SMD=3,333$; $z=16,7$; $p=0,0001$. Графічні результати представлені на рис. 11.

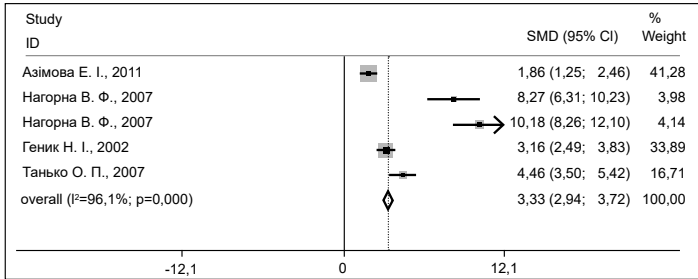


Рис. 11. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD3

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD4. Наведені результати за показником CD4 свідчать, що за даними 6 досліджень (160 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 170 вагітних контрольної групи) виявлено статистично значне переважання у 2,88 раза розміру ефекту у групі вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® порівняно з контрольною групою – $SMD=2,88$; (95% CI=2,55–3,20); $p=0,0001$ (табл. 13).

Таблиця 13. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD4

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Азімова Е. І., 2011	2,057	1,428	2,687	26,35
Нагорна В. Ф., 2007	1,872	1,123	2,621	18,60
Островська О. Н., 2002	3,671	2,639	4,703	9,80
Нагорна В. Ф., 2007	2,454	1,705	3,203	18,61
Геник Н. І., 2002	4,000	3,226	4,774	17,43
Танько О. П., 2007	5,145	4,081	6,209	9,22
Інтегральна оцінка (SMD)	2,878	2,555	3,201	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=88,2\%$; $p=0,0001$.

Це підтверджує наявність ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у відновленні імунологічних показників за показником CD4.

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: $SMD=2,878$; $z=17,5$; $p=0,0001$. Графічні результати представлені на рис. 12.

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD8. Зниження та нормалізацію показника CD8 вивчали в 4 дослідженнях у вагітних з вірусною інфекцією. Виявивши неоднорідні за величиною розміри ефектів за динамікою CD8, але у всіх публікаціях результатів представлено переважання основної групи проти контрольної (табл. 14).

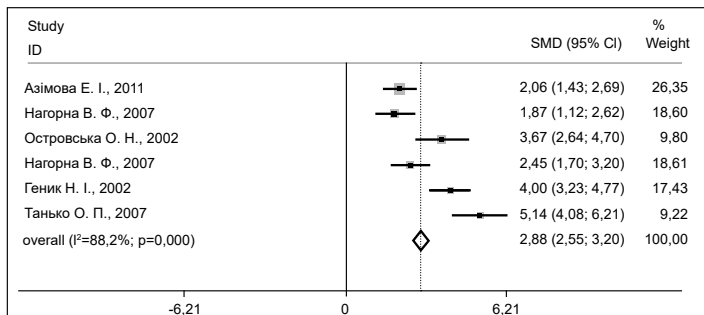


Рис 12. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD4

Таблиця 14. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD8

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Островська О. Н., 2002	1,97	1,28	2,66	18,22
Нагорна В. Ф., 2007	1,72	0,99	2,45	16,2
Азімова Е. І., 2011	0,62	0,1	1,14	32,21
Танько О. П., 2007	0,32	-0,19	0,83	33,37
Інтегральна оцінка (SMD)	0,94	0,65	1,24	100,0

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=85,1\%$; $p=0,0001$.

Тільки в 1 із 4 досліджень стандартизований розмір ефекту виявляє статистично не значиму різницю, порівнюючи з контрольною групою (Танько О. П., 2007); $SMD=0,32$ (0,19–0,83) ($p>0,05$). Інші 3 дослідження демонструють істотне переважання динаміки CD8 у групі з лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД® проти контрольної групи: SMD від 0,62 до 1,97.

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: $SMD=0,94$; $z=6,3$; $p=0,0001$. Графічну оцінку результатів наведено на рис. 13.

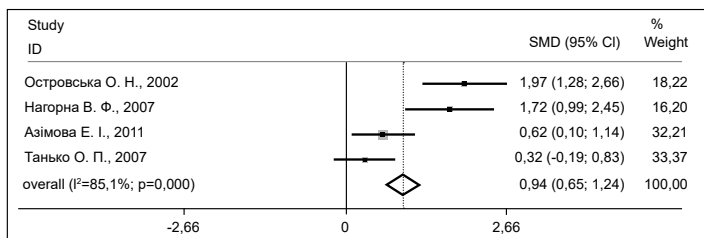


Рис 13. Метааналіз переважання розміру ефекту відновлення на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® щодо контрольної групи за показником CD8

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD19. Наведені результати свідчать, що за даними 3 досліджень (80 пацієнтів основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 80 вагітних контрольної групи) виявлено переважання в 1,9 раза розміру ефекту у групі вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, порівнюючи з контрольною групою – SMD=1,905; (95% CI=1,497–2,313); $p=0,0001$ (Табл. 15).

Таблиця 15. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD19

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Азімова Е. І., 2011	0,759	0,234	1,284	60,55
Нагорна В. Ф., 2007	3,762	2,713	4,810	15,15
Танько О. П., 2007	3,602	2,774	4,430	24,30
Інтегральна оцінка (SMD)	1,905	1,497	2,313	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=95,75\%$; $p=0,0001$.

Що свідчить про більш інтенсивне відновлення імунологічних характеристик. Значна неоднорідність результатів (коефіцієнт гетерогенності – $I^2=95,75\%$) може бути зумовлена різними умовами досліджень (тяжкість патологічного процесу, різний набір інфекцій, тривалість спостереження тощо).

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: SMD=1,905; $z=9,15$; $p=0,0001$. Графічні результати представлені на рис. 14.

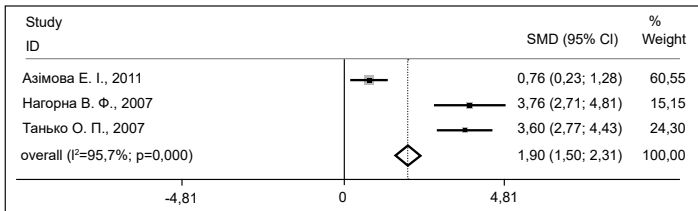


Рис. 14. Метааналіз переважання розмірів ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником CD19

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником IgG. Приведені результати за показником IgG свідчать, що за даними 3 досліджень (79 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 95 вагітних контрольної групи) встановлено статистично значуще переважання в 1,29 раза ефекту в групі вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® проти контрольної групи – SMD=1,29; (95% CI=0,94–1,63); $p=0,0001$ (табл. 16). Це підтверджує наявність ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у відновленні імунологічних характеристик за показником IgG.

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: SMD=1,286; $z=7,26$; $p=0,0001$. Графічні результати представлені на рис. 15.

Таблиця 16. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником IgG

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Азімова Е. І., 2011	0,091	-0,586	0,768	26,27
Нагорна В. Ф., 2007	2,636	2,022	3,249	32,06
Островська О. Н., 2002	1,000	0,462	1,538	41,67
Інтегральна оцінка (SMD)	1,29	0,938	1,633	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=93,7\%$; $p=0,0001$.

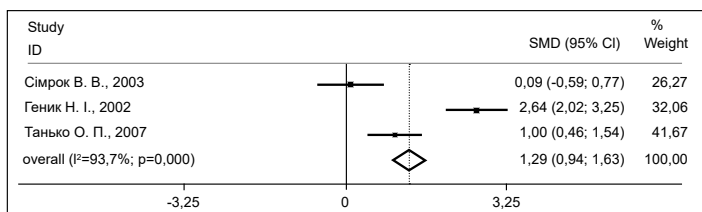


Рис. 15. Метааналіз переважання розмірів ефекту в основній групі на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® щодо контрольної групи за показником IgG

Розмір ефекту в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) стосовно контрольної групи за показником ЦІК. Наведені результати за показником ЦІК свідчать, що за даними 3 досліджень (90 вагітних основної групи (ПРОТЕФЛАЗИД®) та 112 вагітних контрольної групи) виявлено статистично значуще переважання в 1,55 раза розміру ефекту у групі вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, порівнюючи з контрольною групою – $SMD=1,55$; $95\% CI=1,2-1,9$; $p=0,0001$ (табл. 17).

Таблиця 17. Метааналіз порівняння розмірів ефекту (стандартизованої середньої різниці) в основній групі (ПРОТЕФЛАЗИД®) щодо контрольної групи за показником ЦІК

Дослідження	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал		Вага (%)
Сімрок В. В., 2003	0,816	0,111	1,522	24,57
Нагорна В. Ф., 2007	0,012	-0,607	0,632	31,87
Геник Н. І., 2002	3,880	3,121	4,638	21,27
Сергієнко С. М., 2003	2,316	1,575	3,057	22,29
Інтегральна оцінка (SMD)	1,55	1,196	1,896	100,00

Примітка: оцінка гетерогенності моделі метааналізу: $I^2=68,1\%$; $p=0,0001$.

Це підтверджує наявність ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у відновленні імунологічних характеристик за показником ЦІК.

Загальна оцінка перевищення ефекту (effect size) у моделі метааналізу: $SMD=1,55$; $z=8,7$; $p=0,0001$. Графічні результати представлені на рис. 16.

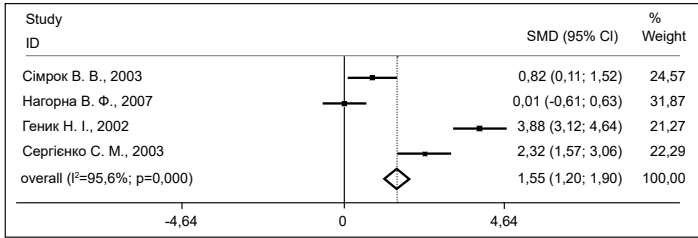


Рис. 16. Метааналіз переважання розмірів ефекту в основній групі на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® щодо контрольної групи за показником ЦІК

Багато інших імунологічних показників, які в окремих дослідженнях також демонструють тенденцію або статистично значуще переважають динаміку відновлення на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® проти контрольної групи, не були включені в аналіз з причини методологічних обмежень методики метааналізу. Переважно за рахунок обмеженої кількості таких результатів або складності зіставлення даних.

Висновки

Метааналіз когортних порівняльних рандомізованих постмаркетингових ретроспективних клінічних досліджень за участю вагітних пацієнток був проведений з метою оцінки ефективності та безпечності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні вірусних і вірусно-бактеріальних інфекцій. Група пацієнток, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, налічувала 1 028 жінок.

Порівняльний аналіз підтвердив переважну ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® за такими клінічними критеріями: ризик передчасних пологів, ризик розвитку загрози та передчасного переривання вагітності, ризик розвитку аномалій родової діяльності, ризик розвитку фетоплацентарної недостатності, ризик розвитку прееклампсії, ризик розвитку анемії вагітних, ризик генералізації інфекції, ризик несприятливого перебігу вульвовагінітів, ризик розвитку асфіксії та енцефалопатії новонароджених.

При аналізі кількісних показників виявлено переважання розмірів ефекту за показниками CD3, CD4, CD8, CD19, IgG, ЦІК у групі вагітних, які приймали лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®, порівняно з контрольною групою, що свідчить про ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у відновленні показників імунної системи при вірусних та вірусно-бактеріальних інфекціях.

Побічні явища не виявлено. Також не зареєстровані клінічно значущі патологічні відхилення лабораторних показників на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, що свідчить про його ефективність та безпеку для лікування та профілактики вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій у вагітних.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Міцода Р. М. Система акушерської допомоги жінкам, які страждали або страждають на вірусні гепатити [Матеріали конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології»] // Медичні аспекти здоров'я жінки. Спеціальний випуск. Інфекції в акушерстві та гінекології – 2013. – С. 28–30.

2. Сергієнко С. М. Вплив Протефлазиду на активність імунокомплексних та аутоімунних реакцій у вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода / С. М. Сергієнко // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ – Луганськ –Харків, 2003. – С. 356–363.
3. Резніченко Г. І. Деякі аспекти профілактики внутрішньоутробної інфекції / Резніченко Г. І., Резніченко Ю. Г., Павлюченко Н. П., Резніченко Н. Ю., Спіріна // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед., 2005. – С. 358–361.
4. Резніченко Н. А. Діагностика та лікування генітального кандидозу, викликаного *C. albicans* у вагітних / Н. А. Резніченко, О. С. Прилуцький, Е. А. Майлян та ін. // Імунологія та алергологія. – 2004. – №2. – С. 6.
5. Білик Н. М. Діагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією / Н. М. Білик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – №2. – С. 91–94.
6. Білик Н. М. Порівняльна оцінка показників гемостазу при лікуванні ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у I–II триместрах вагітності / Н. М. Білик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – №1. – С. 89–91.
7. Мінцер О. П. До питання оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів / О. П. Мінцер, Р. М. Міцода // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. – Т. 29. – №4. – С. 68–72.
8. Міцода Р. М. Патогенетичні особливості, прогнозування, профілактика та лікування акушерських ускладнень у жінок, які страждали або страждають на вірусні гепатити: Автореф. дис. ... на присвоєння наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Міцода Р. М. – К., 2007. – С. 36.
9. Танько О. П. Імуномодуюча терапія вульвовагінітів у вагітних / О. П. Танько, Ю. І. Скорбач // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – Т. 30. – №1. – С. 90–92.
10. Азімова Е. І. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі / Е. І. Азімова, С. М. Султанов, Ф. П. Нішанова // Здоров'я жінки. – 2011. – Т. 58. – №2. – С. 238–240.
11. Глазков І. С. Клініко-патогенетичні аспекти прогнозування, профілактики та лікування акушерських та перинатальних ускладнень при герпетичній інфекції / І. С. Глазков // Репродуктивне здоров'я жінки». – 2003. – Т. 16. – №4. – С. 28–30.
12. Грищенко О. В. Комплексна імуномодуюча терапія папіломавірусної інфекції у вагітних / О. В. Грищенко, В. В. Бобрицька, С. А. Пак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед., 2005. – С. 112–115.
13. Нагорна В. Ф. Механізм імуноспрямованої дії Протефлазиду під час вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності вірусної етіології / В. Ф. Нагорна, С. В. Ніколаєва // Здоров'я жінки. – 2007. – Т. 29, №1. – С. 111–113.
14. Волошина Н. М. Моніторинг патології шийки матки у вагітних / Н. М. Волошина, О. Ю. Петрова, Т. П. Кузнєцова, Л. І. Єлізарова, О. С. Кошлякова // Здоров'я жінки. – 2007. – Т. 30, №2. – С. 63–67.
15. Островська О. М. Деякі аспекти застосування препарату Протефлазид® у комплексному лікуванні загрози переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / О. М. Островська // Репродуктивне здоров'я жінки – 2002. – Т. 11, №2. – С. 9–12.
16. Міцода Р. М. Післяпологовий період у жінок із реплікацією збудників вірусних гепатитів під час гестації та корекції ускладнень Протефлазидом / Міцода Р. М. // Репродуктивне здоров'я. – 2006. – Т. 25, №1. – С. 154–156.

17. Бенюк В. О. Периконцепційна профілактика та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом / В. О. Бенюк, О. О. Діндар, П. О. Лихолай // *Здоров'я жінки*. – 2012. – Т. 75, №9. – С. 116–120.
18. Вдовиченко Ю. П. Застосування Протефлазиду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з герпетичною інфекцією / Ю. П. Вдовиченко, П. М. Баскаків, І. С. Глазков // *Науково-практичний журнал для акушерів-гінекологів «З турботою про жінку»*. – 2011. – №5. – С. 35–37.
19. Генік Н. І. Протефлазид® у комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / Н. І. Генік // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2002. – Т. 12, №3. – С. 13–16.
20. Борисова Є. А. Профілактика невиношення вагітності у жінок з запальними захворюваннями уrogenітального тракту / Є. А. Борисова, Н. І. Дуглас // *Як. медичний журнал*. – 2006. – Т. 16, №4. – С. 47–50.
21. Заєць-Кахновець О. І. Профілактика невиношування у жінок із запальними захворюваннями уrogenітального тракту / О. І. Заєць-Кахновець // *Репродуктивне здоров'я жінки* 2005. – №1. – С. 53–56.
22. Міцода Р. М. Пологи у жінок з активною реплікацією збудників вірусних гепатитів під час гестації та корекції ускладнень Протефлазидом / Міцода Р. М. // *Репродуктивне здоров'я жінки* – 2005. – №4. – С. 77–80.
23. Танько О. П. Імуномодельюча терапія вульвовагінітів у вагітних / О. П. Танько, Ю. І. Скорбач // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2007. – Т. 30, №1. – С. 90–92.
24. Сімрок В. В. Ефективність Протефлазиду у профілактиці вірусних інфекцій у вагітних / В. В. Сімрок, О. В. Гордієнко // *Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»*. – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 347–356.

Посилання: Бенюк В. А., Кувіта Ю. В., Гриневич О. Й., Тонковид О. Б., Усевич І. А., Неймарк О. С. **ПРОТЕФЛАЗИД®: метааналіз результатів клінічних досліджень з оцінювання ефективності та безпечності застосування у вагітних // *Здоров'я жінки*. – 2014. – Т. 93, №7. – С. 166–176.**

6.3. ПРОТЕФЛАЗИД®: АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВПЛИВУ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК

*В. О. Бенюк¹, Л. В. Кузнєцова², О. Й. Гриневич³,
Т. А. Броун³, Л. Є. Момотюк⁴, О. М. Мотузка⁴, Л. О. Яценко⁵*

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

²Національна медична академія післядипломного освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

³ТОВ «НБК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

⁴Національна академія статистики, обліку та аудиту, Київ, УКРАЇНА

⁵Інститут продовольчих ресурсів Національної академії аграрних наук, Київ, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: OUTCOME ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS STUDYING THE IMPACT OF HUMAN HERPESVIRUS INFECTION ON SOME CELLULAR IMMUNITY INDICATORS AND GESTATION COURSE IN WOMEN

*V. O. Benyuk¹, L. V. Kuznetsova², O. Y. Grynevych³, T. A. Brown³,
L. Ye. Momotiuk⁴, O. M. Motuzka⁴, L. O. Yashchenko⁵*

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, UKRAINE

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, UKRAINE

³Scientific & Manufacturing Company «Ecopharm» Ltd, Kyiv, UKRAINE

⁴National Academy of Statistics, Accounting and Audit, Kyiv, UKRAINE

⁵Food resources institute of National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

Abstract

An outcome analysis of the clinical trials evaluating the clinical and immunological efficacy of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of diseases associated with herpesvirus infection in pregnant women is presented. Objective of the study was to evaluate the effects of PROTEFLAZID® on the cellular component of the immune system and gestation course in women with HHV infection by using meta-analysis and statistical analysis (based on Student's t-test) of the clinical findings. Materials and methods. The analysis comprises 5 scientific sources with the results of controlled clinical trials involving 234 pregnant women during the period from 2003 to 2012. Results. The obtained data prove the efficacy of the preparation PROTEFLAZID® in treating pregnant women with HHV infection. Administration of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of herpesvirus infection in pregnant women contributes to the cellular immunity normalization, which in turn has a positive effect on the course and outcome of pregnancy. Conclusions. Therapy with the drug PROTEFLAZID® is etiologically and pathogenetically substantiated, contributes to the normalization of cellular immunity parameters, which, in turn, has a positive effect on the course and outcome of pregnancy.

Key words: PROTEFLAZID®, pregnant women, meta-analysis, statistical analysis, human herpesvirus infection, immunity, clinical trials.

Вступ

Одна з актуальних проблем сучасного акушерства – вірусні інфекції та їх вплив на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого [1, 3, 4].

Герпесвірусна інфекція (ГВІ) є одним із найпоширеніших захворювань у світі. 65–90% населення земної кулі інфіковано вірусом простого герпесу (ВПГ). Захворювання, яке має комплексний характер, екстраполює свій вплив на реалізацію репродуктивної функції жінки та демографічну безпеку. ГВІ асоціюється в даний час з високим рівнем частоти ускладненого перебігу вагітності та несприятливими перинатальними наслідками [3, 4, 10, 16].

Герпетична інфекція під час вагітності – суттєвий фактор ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, причому частота їх залежить від форми герпетичної інфекції з явним переважанням різних патологічних станів на тлі рецидивуючої інфекції [6].

Рецидив герпесу – це індикатор порушеного імунітету, який зазвичай знижується під час вагітності. Частота хронічних персистуючих (рецидивуючих) вірусних інфекцій під час вагітності становить 67,1–77,3%. Загостренню герпетичної інфекції під час вагітності сприяють: фізіологічна імуносупресія через зниження кількості та активності Т- та В-лімфоцитів; збільшення продукції кортикостероїдів, прогестерону, естрогену, які виявляють фізіологічну імуносупресивну дію; рефрактерність та гіперактивність системи інтерферону; вторинний вірусіндукований імунодефіцит тощо [3].

Для хворих на ГВІ характерно: зниження продукції ендogenousного інтерферону, активності натуральних клітин-кілерів та антитілозалежна клітинна цитотоксичність, зменшення абсолютного числа та активності Т-лімфоцитів (CD3+ та CD4+-клітин), нейтрофілних гранулоцитів, підвищення кількості імунних комплексів. Виявлені порушення імунітету зберігаються як у фазі рецидиву, так і у фазі ремісії [3].

При поширенні вірусу герпесу від клітини до клітини або при їх контакті, або в тих випадках, коли вірус інтегрується в геном чутливої клітини, на перше місце виходять імунні клітинні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Оскільки віруси є внутрішньоклітинними паразитами, основну функцію захисту від них виконують клітинні реакції [9].

Профілактика та лікування вірусних інфекцій в акушерсько-гінекологічній практиці займають особливе місце через їх поширеність та можливі наслідки для матері та дитини [4].

Лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонені або не рекомендовані для застосування у вагітних. Тоді як препарати, які одночасно мають противірусну, імуномодулюючу активність і дозволені до застосування в період гестації, можуть не тільки підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, а й завдяки цьому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок [10].

Сучасним лікарським засобом, який застосовується для лікування вірусних інфекцій, який добре себе зарекомендував протягом багатьох років і широко використовується в акушерській практиці при лікуванні вагітних із ГВІ, є ПРОТЕФЛАЗІД® [8].

До складу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® входять флавоноїдні глікозиди, які містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., вони здатні блокувати ДНК-полімеразну активність у клітинах, інфікованих вірусами герпесу. Препарат не має кумулюючих властивостей, ембріотоксичного, тератогенного, канцерогенного ефектів [7].

ПРОТЕФЛАЗІД®, на додаток до противірусної активності, має імуотропні властивості та високий профіль безпеки.

Флавоноїди, що входять до складу препарату мають пряму противірусну дію щодо ДНК- і РНК-вірусів, пригнічують реплікацію ДНК- і РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено та доведено противірусну

дію препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідінкінази, зворотної транскриптази та нейрамінідази [1, 4, 6].

Лікарський засіб має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізує показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та C_3 -компонент комплементу).

Встановлено, що лікарський засіб є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій [6, 4, 10].

Відмінною особливістю препарату є те, що він не викликає рефрактерності клітин імунної системи при тривалому застосуванні.

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® має високу біодоступність, не токсичний, може активно застосовуватися для прегравідарної підготовки, профілактики та лікування ГВІ у вагітних. ПРОТЕФЛАЗІД® попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії [1].

Мета дослідження

Провести метааналіз та статистичний аналіз (з використанням t-критерію Стьюдента) результатів клінічних досліджень щодо оцінки впливу препарату ПРОТЕФЛАЗІД® на стан клітинної ланки імунітету та перебіг вагітності у жінок при ГВІ.

Матеріали та методи

Джерела даних та пошук.

Нами виконано пошук інформації про клінічні дослідження, присвячені вивченню впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на динаміку показників клітинної ланки імунітету та перебіг вагітності у жінок при ГВІ в Інтернеті за допомогою інформаційно-пошукових систем, а також публікацій у наукових фахових виданнях за матеріалами конференцій. Наукові статті, що відображають ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ у вагітних жінок, були опубліковані в період з 2003 по 2012 рік.

Перелік відібраних для аналізу публікацій, що відображають клініко-імунологічну ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у вагітних при лікуванні ГВІ, наведено в таблиці 1.

Програмне забезпечення: RevMan та SPSS. Для забезпечення надійності та точності результатів розрахунки були зроблені двома дослідниками.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні ГВІ у вагітних

Автор, рік	Загальна кількість пацієнтів	Сфера використання препаратів	Результати клінічних досліджень
Азімова Е. І., 2011 [2]	60	Рецидивуючий генітальний герпес у вагітних із антенатальною загибеллю плода в анамнезі	Поліпшення функції імунної системи, покращення функції плаценти
Бенюк В. О. та ін., 2012 [3]	60	Герпесвірусна інфекція у вагітних із метаболічним синдромом	Поліпшення функції імунної системи, суттєве зниження частоти перинатальних ускладнень

Ніколаєва С. В., 2007 [12]	40	Невиношування вагітності на фоні герпесвірусної інфекції	Поліпшення функції імунної системи, зменшення інтенсивності реплікації вірусу, зменшення рівня антигенного навантаження
Сім-рок В. В., 2003 та ін. [17]	34	Герпесвірусна інфекція у вагітних	Поліпшення клінічної картини, позитивна динаміка імунологічних показників
Білик Н. М., 2005 [5]	40	Герпесвірусна інфекція у вагітних	Поліпшення клінічної картини та перебігу вагітності

Критерії включення та виключення

Дослідження, що підлягають включенню до метааналізу, відповідали таким критеріям:

1. Контрольовані дослідження, що передбачають наявність контролю або контрольної групи щодо клінічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ГВІ у вагітних.

2. Обов'язкове підтвердження клінічного діагнозу виявлених захворювань у вагітних.

3. Опубліковані дані щодо оцінки ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® є повними.

Дослідження, що підлягають виключенню з метааналізу, відповідали таким критеріям:

1. Неконтрольовані клінічні дослідження з оцінки клініко-імунологічної ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для лікування захворювань у вагітних, зумовлених ГВІ.

2. Дублювання попередніх публікацій. Якщо було опубліковано більш ніж одне дослідження того самого автора тієї самої серії випадків, включалася остання публікація.

3. Дослідження з урахуванням неповних даних.

4. Відсутня контрольна група.

5. Метааналізи, листи, огляди або редакційні статті.

Відповідно до критеріїв включення та виключення, 5 досліджень були включені в метааналіз, 7 досліджень були виключені [11, 13–16, 18, 19].

У контрольованих клінічних дослідженнях, які включені в аналіз, брали участь 234 вагітні жінки за період з 2003 по 2012 рік.

Пацієнтам до початку лікування та після закінчення терапії було проведено ретельне обстеження, що включає загальноприйняті клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження. Для оцінки імунного статусу проводили комплексне імунологічне обстеження, яке включало вивчення зрілих Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а також В-лімфоцитів.

Метааналіз клінічних досліджень, що відображають результати клініко-імунологічної ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® проводили за такими статистично значущими показниками:

І. Динаміка показників клітинного імунітету на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні захворювань, зумовлених ГВІ у вагітних:

1. Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у крові у вагітних, %.

2. Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у крові у вагітних, %.

3. Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у крові у вагітних, %.

П. Перебіг вагітності у жінок із ГВІ на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗИД®:

1. Частота випадків виникнення своєчасних (у строк) пологів у жінок із ГВІ.
2. Частота випадків загрози переривання вагітності у жінок із ГВІ.
3. Частота випадків мимовільних абортів у жінок із ГВІ.

Результати клінічних досліджень за даними показниками представлено у табл. 2–11.

Таблиця 2. Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних із ГВІ на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток	Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток
Азімова Е. І., 2011	64,67±0,40	30	57,56±0,34	30
Ніколаєва С. В., 2007	64,78±0,409	20	57,47±0,215	20
Всього	-	50	-	50

За показником «Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних із ГВІ» на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® на етапі завершення лікування» обстежено 100 вагітних із ГВІ, з яких 50 склали основну групу, а 50 – контрольну.

Таблиця 3. Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у вагітних із ГВІ на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток	Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток
Азімова Е. І., 2011	39,7±0,23	30	35,4±0,24	30
Ніколаєва С. В., 2007	39,91±0,22	20	35,02±0,23	20
Всього	-	50	-	50

За показником «Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у вагітних із ГВІ» на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® обстежено 100 вагітних із ГВІ, з яких 50 склали основну групу, а 50 – контрольну.

За показником «Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у вагітних із ГВІ» на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® обстежено 160 вагітних із ГВІ, з яких 80 склали основну групу, а 80 – контрольну.

За показником «Частота випадків виникнення своєчасних пологів у жінок із ГВІ» обстежено 94 вагітні жінки із ГВІ та можливістю розродження у строк, з яких 59 склали основну групу, а 35 – контрольну.

За показником «Частота випадків загрози переривання вагітності у жінок із ГВІ» на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® обстежено 94 вагітні жінки з ГВІ, з яких 59 склали основну групу, а 35 – контрольну.

Таблиця 4. Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у вагітних із ГВІ на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток	Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	Загальна кількість пацієнток
Азімова Е. І., 2011	13,48±0,23	30	11,98±0,04	30
Бенюк В. О., 2012	13,48±0,23	30	11,98±0,04	30
Ніколаєва С. В., 2007	13,49±0,219	20	11,47±0,158	20
Всього	-	80	-	80

Таблиця 5. Частота випадків виникнення своєчасних (у строк) пологів у жінок із ГВІ

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнток, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких вагітність завершилася терміновими пологами	Загальна кількість пацієнток	Кількість пацієнток, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких вагітність завершилася терміновими пологами	Загальна кількість пацієнток
Ніколаєва С. В., 2007	31	40	9	20
Сімрок В. В., 2003	19	19	13	15
Всього	50	59	22	35

Таблиця 6. Частота випадків загрози переривання вагітності у жінок із ГВІ

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнток, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких виникла загроза переривання вагітності	Загальна кількість пацієнток	Кількість пацієнток, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких виникла загроза переривання вагітності	Загальна кількість пацієнток
Сімрок В. В., 2003	2	19	3	15
Ніколаєва С. В., 2007	13	40	15	20
Всього	15	59	16	35

За показником «Частота випадків мимовільних абортів у жінок із ГВІ» на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® обстежено 100 вагітних жінок із ГВІ, з яких 60 склали основну групу, а 40 – контрольну.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка клініко-імунологічної ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні захворювань, зумовлених ГВІ у вагітних.

Таблиця 7. Частота випадків мимовільних абортів у жінок із ГВІ

Автор	Основна група		Контрольна група	
	Кількість пацієнток, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких вагітність завершилася мимовільним абортom	Загальна кількість пацієнток	Кількість пацієнток, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, у яких вагітність завершилася мимовільним абортom	Загальна кількість пацієнток
Білик Н. М., 2005	0	20	3	20
Ніколаєва С. В., 2007	3	40	5	20
Всього	3	60	8	40

У табл. 8 представлена вибіркова статистика основних імунологічних показників вагітних з ГВІ, які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) препарат ПРОТЕФЛАЗИД®.

Таблиця 8. Вибіркова статистика основних імунологічних показників вагітних з ГВІ, які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) препарат ПРОТЕФЛАЗИД®

Показник		Середнє	N	Стд. відхилення	Стд. помилка середнього
Пара 1	Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	64,7250	2	0,07778	0,05500
	Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	57,5150	2	0,06364	0,04500
Пара 2	Загальна кількість CD4+ (хелперних клітин) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	39,8050	2	0,14849	0,10500
	Загальна кількість CD4+ (хелперних клітин) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	35,2100	2	0,26870	0,19000
Пара 3	Загальна кількість CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	13,4833	3	0,00577	0,00333
	Загальна кількість CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗИД®, %	11,8100	3	0,29445	0,17000

У табл. 9 та рис. 1–3 зведено результати перевірки значущості основних імунологічних показників вагітних з ГВІ, які приймали та не приймали препарат ПРОТЕФЛАЗИД®, за допомогою t-критерію Стьюдента.

Проведені розрахунки продемонстрували позитивний вплив застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® на імунологічні показники у вагітних із захворюваннями, зумовленими ГВІ щодо загальної кількості CD3+ (Т-лімфоцитів), CD4+ (хелперних клітин) та CD19+ (В-лімфоцитів), оскільки статистична значимість t-критерію Стьюдента менша ніж 0,05. Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів), CD4+ (хелперних клітин) та CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ (основна група) знаходиться в межах норми. Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗИД® (основна група), порівнюючи з вагітними, які не приймали цей препарат (контрольна група), у середньому збільшується на 12,5%. Загальна кількість CD4+ (хелперних клітин) у вагітних із ГВІ основної групи, порівнюючи з вагітними контрольної групи в середньому збільшується на 13,1%. Загальна

кількість CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ основної групи, порівнюючи з вагітними контрольної групи в середньому збільшується на 14,2%. Дані зміни свідчать про позитивний вплив лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД на імунітет вагітних з ГВІ.

Таблиця 9. Результати перевірки значущості основних імунологічних показників вагітних з ГВІ, які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента

Показник	Різниця				t	ст.св.	Значення (2-стороння)	
	Середнє	Стд. відхилення	Стд. помилка середнього	95% довірчий інтервал різниці середніх				
				Нижня межа				Верхня межа
Пара 1 - Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® - Загальна кількість CD3+ (Т-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	7,21000	0,14142	0,10000	5,93938	8,48062	72,100	1	0,009
Пара 2 - Загальна кількість CD4+ (хелперних клітин) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® - Загальна кількість CD4+ (хелперних клітин) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	4,59500	0,41719	0,29500	0,84667	8,34333	15,576	1	0,041
Пара 3 - Загальна кількість CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® - Загальна кількість CD19+ (В-лімфоцитів) у вагітних із ГВІ, які не приймали ПРОТЕФЛАЗІД®	1,67333	0,30022	0,17333	0,92754	2,41913	9,654	2	0,011

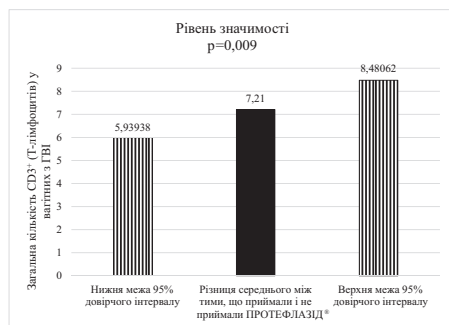


Рис. 1. Результати перевірки значущості показника «Відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних з ГВІ», які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента

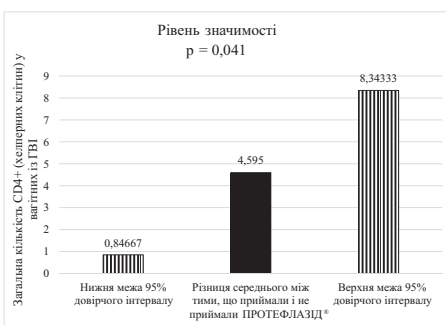


Рис. 2. Результати перевірки значущості показника «Відносний вміст Т-хелперів-індукторів (CD4+) у вагітних з ГВІ», які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента

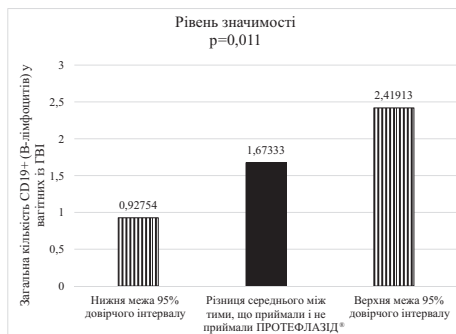


Рис. 3. Результати перевірки значущості показника «Відносний вміст В-лімфоцитів (CD19+) у вагітних з ГВІ», які приймали (основна група) та не приймали (контрольна група) лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, за допомогою t-критерію Стьюдента

На рис. 4 представлений Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків виникнення своєчасних пологів у жінок з ГВІ у основній та контрольній груп.

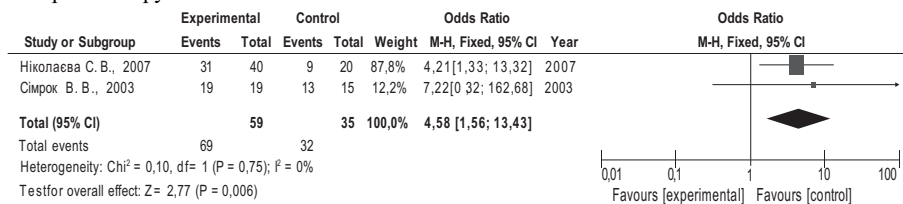


Рис. 4. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків виникнення своєчасних пологів у жінок з ГВІ

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,75$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,006$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=4,58$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків виникнення своєчасних пологів з позитивним результатом у жінок із ГВІ в основній групі в 4,58 раза вища, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Ніколаєвої С. В. (2007), в якому констатується, що застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® під час вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на фоні ГВІ сприяє зниженню рецидивів ГВІ на 70%, частоти загрози переривання на 55%, плацентарної дисфункції на 35%, передчасних пологів на 29, 5% та сумарних перинатальних втрат на 35% [12]. У дослідженні Сімрок В. В. та співавторів (2003) наголошується, що перебіг вагітності в основній групі при застосуванні лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® характеризується значно меншою кількістю акушерських ускладнень, і закінчується зазвичай своєчасними пологами з народженням дитини у задовільному стані [17].

На рис. 5 представлений Forest plot результатів метааналізу на підставі виявлення відношення шансів частоти випадків загрози переривання вагітності у жінок з ГВІ після застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® в основній та контрольній груп.

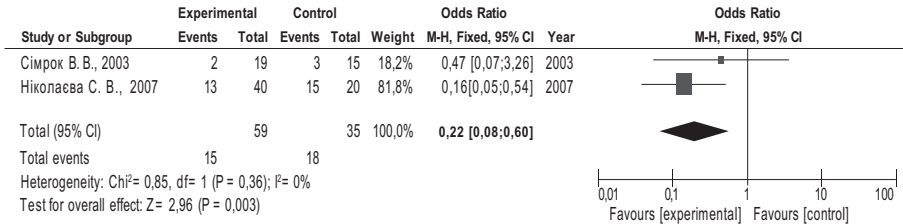


Рис. 5. Результати метааналізу на підставі виявлення відношення шансів частоти випадків загрози переривання вагітності у жінок з ГВІ

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,36$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,003$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,22$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків загрози переривання вагітності у жінок з ГВІ після застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в основній групі у 4,55 раза нижча, ніж у контрольній.

Найбільшу вагу має дослідження Ніколаєвої С. В. (2007), в якому вказується, що включення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® до складу комплексної терапії для прегравідарної підготовки жінок з ГВІ та корекції під час вагітності сприяє поліпшенню функцій імунної системи: збільшення загальної кількості Т- та В-лімфоцитів, збільшення імунорегуляторного індексу ($CD4/CD8$), зменшення концентрації ЦІК, зниження титрів IgG до ВПГ 1, 2 типів, зникнення IgM до ВПГ 1, 2 типів, зменшення інтенсивності реплікації вірусу та зниження рівня антигенного навантаження [12].

На рис. 6 представлений Forest plot результатів метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків мимовільних абортів у жінок з ГВІ після застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в основній та контрольній груп.

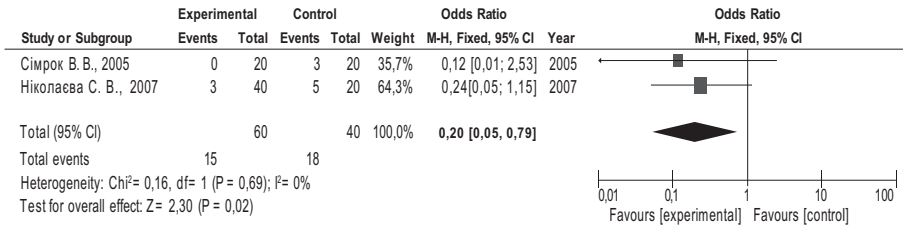


Рис. 6. Результати метааналізу на основі виявлення відношення шансів частоти випадків мимовільних абортів у жінок з ГВІ

Значення критерію χ -квадрат ($P=0,69$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,02$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,20$) свідчить про те, що ймовірність частоти випадків мимовільних абортів у вагітних із ГВІ після застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в основній групі в 5 разів нижча, ніж у контрольній.

За цим показником найбільш вагомим є дослідження Ніколаєвої С. В. (2007). У дослідженні, проведеному Білик Н. М. (2005) зазначається, що у вагітних, до складу комплексної терапії яких входив препарат ПРОТЕФЛАЗИД®, кількість своєчасних пологів у два

рази вища, порівнюючи з групою контролю, а відповідно, частота завмерлих вагітностей та мимовільних абортів – у два рази нижча [5].

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості проведено таким способом, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані без урахування індивідуальних досліджень. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично достовірні результати.

Оцінку необ'єктивності публікацій Funnel plot використано з метою оцінки необ'єктивності публікацій, включених у дослідження (рис. 7–9). Майже всі значення SE на рис. 7–9 знаходяться в межах вирви, що свідчить про відсутність систематичної помилки.

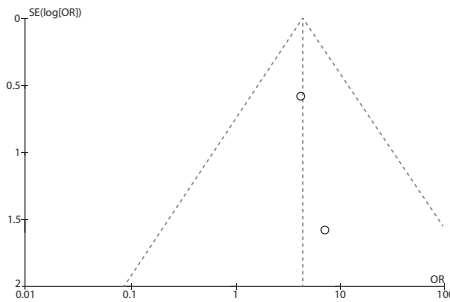


Рис. 7. Funnel plot для показника «Частота випадків виникнення своєчасних пологів у жінок з ГВІ»

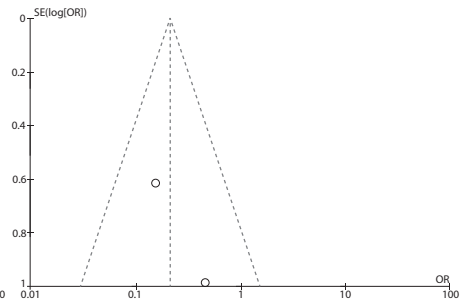


Рис. 8. Funnel plot для показника «Частота випадків загрози переривання вагітності у жінок з ГВІ»

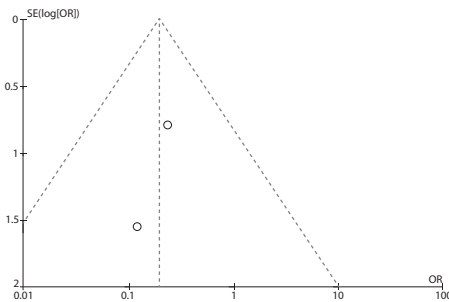


Рис. 9. Funnel plot для показника «Частота випадків мимовільних абортів у жінок з ГВІ»

Висновки

Оцінка ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® за допомогою t-критерію Стьюдента доводить: у інфікованих ГВІ вагітних, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® (основна група), порівнюючи з вагітними, які не приймали даний препарат (контрольна група), відносний вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у середньому збільшується на 12,5%, Т-хелперів (CD4+) на 13,1%, В-лімфоцитів (CD19+) на 14,2%.

Проведений метааналіз продемонстрував, що ймовірність частоти випадків виникнення своєчасних пологів з позитивним результатом у жінок із ГВІ на фоні

терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® в основній групі у 4,58 раза вища, ніж у контрольній; ймовірність частоти випадків загрози переривання вагітності у жінок з ГВІ в основній групі у 4,55 раза нижча, ніж у контрольній; ймовірність частоти випадків мимовільних абортів в основній групі була в 5 разів нижчою, ніж у контрольній.

У науково-аналітичних публікаціях не виявлено інформації щодо токсичного, мутагенного, тератогенного впливів лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, що підтверджує безпеку його використання в акушерській практиці.

Метааналіз та аналіз на підставі t-критерію Стьюдента підтверджують ефективність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні захворювань, зумовлених ГВІ у вагітних жінок. Терапія із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® етіологічно та патогенетично обґрунтована, сприяє нормалізації показників клітинного імунітету, що так само позитивно впливає на перебіг та результати вагітності.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Венцовський В. Протефлазід® в лікуванні та профілактиці герпесвірусної інфекції у вагітних жінок: метааналіз клінічних результатів / В. Венцовський, О. Гриневич, В. Михайлов [et al.] // American Journal of Science and Technologies. – 2016. – №1 (21), January-June. – С. 983–1002.
2. Азімова Е. І., Султанов С. М., Нішанова Ф. П. До питання рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі // Здоров'я жінки, 2011. – №2 (58). – С. 238–240.
3. Беньок В. О., Діндар О. А., Ліхолой П. О. Периконцепційна профілактика та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних із метаболічним синдромом // Здоров'я жінки, 2012. – №9 (75). – С. 116–120.
4. Беньок В. А. Кувіта Ю. В., Гриневич О. Й. та ін. Протефлазід®: метааналіз результатів клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпеки застосування у вагітних / Здоров'я жінки. – 2014. – №7 (93). – С. 166–176.
5. Білик Н. М. Діагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією / Педіатрія, акушерство та гінекологія – 2005. – №2. – С. 91–94.
6. Вдовиченко Ю. П., Баскаков П. М., Глазков І. О. Застосування Протефлазиду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із герпетичною інфекцією/Репродуктивне здоров'я жінки. – 2003. – №1 (13). – С. 38–40.
7. Генік Н. І. Протефлазід® у комплексній терапії ускладнень вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / Репродуктивне здоров'я жінки. – 2002. – №3 (12). – С. 13–16.
8. Знам'янська Т. К. TORCH-інфекції в акушерстві та неонатології / За редакцією д-ра мед. наук, проф. Т. К. Знам'янської. – К., 2008. – 200 с.
9. Імунологія / За ред. Кузнецової Л. В., Бабаджана В. Д., Харченко Н. В. – Вінниця. – ТОВ «Меркьюрі-Поділля». – 2013. – 565 с.
10. Камінський В. В. Протефлазід® у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування / В. В. Камінський, М. М. Шалько, О. Й. Гриневич // Здоров'я жінки. – 2014. – №6 (92). – С.160–164.
11. Нагорна В. Ф., Ніколаєва С. В. Механізм імунонаправленої дії Протефлазиду під час вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності герпесвірусної етіології // Здоров'я жінки, 2007. – 1 (29). – С. 111–114.

12. Ніколаєва С. В. Прегравідарна підготовка та ведення вагітності у пацієнок з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції: Автореферат дис. канд. мед. наук: спец. Акушерство та гінекологія: 14.01.01 / С. В. Ніколаєва. – Одеса, 2007. – 25 стор.
13. Островська О. Н. Деякі аспекти застосування препарату Протефлазид® у комплексному лікуванні загрози переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2 (11). – 2002. С. 9–11.
14. Островська О. М. Клініко-патогенетичні аспекти невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією та їх медикаментозна корекція: Автореферат дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 – акушерство та гінекологія. / О. М. Островська. – Київ, 2005. – 22 стор.
15. Прокопюк В. Ю. Вплив мікоплазмової інфекції на систему мати-плацента-плід та шляхи корекції патологічних змін: Автореферат дис. канд. мед. наук: спец. Акушерство та гінекологія: 14.01.01 / В. Ю. Прокоп'юк. – Харків, 2009. – 20 стор.
16. Резніченко Н. А. Імуномодулятор у лікуванні перинатальних інфекцій // Питання експериментальної та клінічної медицини, 2013. Вип. 17, том 2. – С. 3–9.
17. Сімрок В. В., Гордієнко О. В. Ефективність Протефлазиду у профілактиці вірусних інфекцій у вагітних / Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків. – 2003. – С. 347–356.
18. Танько О. П., Потапова Л. В., Самойлова Д. В. Сучасні позиції імунотерапії при патології шийки матки у вагітних // Репродуктивне здоров'я жінки, 2006. – 3 (28). – С. 136–138.
19. Танько О. П., Скорбач Ю. І. Імуномодуюча терапія вульвовагінітів у вагітних // Репродуктивне здоров'я жінки, 2007. – №1 (30). – С. 90–92.

Посилання: *Beniuk V., Kuznetsova L., Grynevych O., Broun T., Momotiuk L., Motuzka O., Yashchenko L. Proteflazid®: outcome analysis of clinical trials studying the impact of human herpesvirus infection on some cellular immunity indicators and gestation course in women // Pol. Med. J. – 2019. – XLVI (274). – P. 157–164.*

6.4. ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, УКРАЇНА

PREVENTION OF PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANCY WITH CHRONIC PAPILLOMAVIRUS INFECTION

S. M. Heryak, N. V. Petrenko, V. Yu. Dobryanska

I. Ya. Horbachevskiy Ternopil National Medical University, Ternopil, UKRAINE

Abstract

Social trends, the new style of the modern young woman, and the polygamy of sexual relations increase the frequency and likelihood of sexually transmitted infections including the human papillomavirus. In women who enter maternity with chronic papillomavirus infection, pregnancy is accompanied by an increased level of obstetrics and perinatal complications. The impossibility of antiviral drugs using due to their embryo- and fetotoxic effects requires the search of safe preventive measures against transmission of papillomavirus infection, timely and effective pre gravidarum and prenatal preparation.

The aim is to reduce the level of obstetric and perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection by using of adequate pre-gravidarum and prenatal preparation.

Materials and methods. T- and B-lymphocyte, proinflammatory (IL-2, IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines levels and a follow-up analysis of pregnancy and childbirth were evaluated in 89 women with chronic papillomavirus infection

Results. Pregnancy course in women with chronic papillomavirus infection is accompanied by a higher incidence of perinatal complications such as placental dysfunction, polyhydramnios, preeclampsia, PROM, preterm birth, oligohydramnios, IUGR. Chronic papillomavirus infection causes a decrease in CD3+, CD 4+, and CD 19+, elevated level of CD 8+, activation of proinflammatory cytokines (IL-2, IL-6, TNF- α), decreased anti-inflammatory concentrations their analogues (IL-4, IL-10) during pregnancy, which is evidence of a pronounced secondary immunodeficiency condition. This, in turn, creates favorable conditions for the reactivation of viral infection, and in the future cause reproductive complications and losses.

Conclusions. The use of herbal drug PROTEFLAZID® which contain *Herba Deschampsia caespitosa* L. and *Herba Calamagrostis epigeios* L. for the pre-gravid and prenatal preparation in women, with chronic papillomavirus infection contributes to the restoration of the immune balance of pregnant women and certain decrease of perinatal complications.

Key words: chronic papillomavirus infection, PROTEFLAZID®, pregnancy, perinatal complications.

Вступ

За даними ВООЗ, рак шийки матки посідає у світі друге місце у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жінок віком 15–44 років, поступаючись лише частоті раку молочної залози [2]. На сьогоднішній день етіологія і патогенез цієї життєвонебезпечної хвороби до кінця не з'ясовані. Разом з тим встановлено, що провідну роль у її виникненні відіграє вірус папіломи людини (ВПЛ) [2, 3]. В дослідженнях D. López-Hernández et al. (2016) [3] показано, що у відповідь на інвазію папіломавірусу в здоровий організм, реагує імунна система і, за відсутності сприятливих для розвитку вірусу умов, у 80% випадків відбувається його самоелімінація. З

віком (після 30 років) ймовірність самоелімінації вірусу знижується, відповідно, підвищується ризик розвитку передраку і раку шийки матки, досягаючи максимуму у віці 45 років.

Причинами зниження захисної функції імунної системи організму жінки можуть бути активне та/або пасивне тютюнопаління, імунодефіцитні стани, в т.ч. ВІЛ/СНІД, низький соціальний рівень, в т.ч. відсутність навичок гігієни, низька доступність якісного медичного обслуговування, довготривале інфікування окремими видами ВПЛ (в 70% ВПЛ 16 та ВПЛ 18), ранній початок статевого життя (до 16 років), часта зміна статевих партнерів, наявність інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, які посилюють ризик інфікування ВПЛ та погіршують захисні механізми епітелію шийки матки. Вірус починає вбудовуватися в хромосомний апарат клітини, що є необхідною умовою для його розмноження. Клінічно це проявляється дисплазією епітелію шийки матки, ступінь важкості якої повільно, але стало прогресує за відсутності лікування. Таким чином, рак шийки матки є кінцевим виявом агресії вірусу, який виникає після низки фонових та передракових станів, і тому є певний термін та умови для проведення профілактичних заходів у таких пацієнток і попередження розвитку неоплазми [4].

Крім того, тенденції сучасного суспільства свідчать про відтермінування материнства для побудови кар'єри, реалізації себе у професійній сфері, здобуття соціального добробуту тощо [8]. Дані літератури вказують на те, що в більшості країн Європейського союзу середній вік народження жінкою першої дитини поступово зростає з 28,7 (у 2013 році) до 29,1 (у 2017 році). За даними соціологічних опитувань, в Україні теж спостерігається «старіння» материнства, так у 2017 році середній вік матері при народженні первістка був – 25 років, тоді як 2010 році – 22 роки [9]. Такі соціальні тенденції, новий стиль сучасної молодої жінки, а також полігамність статевих стосунків збільшують частоту та ймовірність інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом в тому числі й ПВІ. В кінцевому результаті маємо ситуацію, в якій жінка спочатку стає носієм ВПЛ, який, при відсутності відповідного медичного спостереження, провокує розвиток передракового стану, а після цього жінка задумується про реалізацію материнства. Таким чином, з'являється група жінок, які вступають в материнство з хронічним ВПЛ, а вагітність, яка спричиняє природний імунодефіцит, може сприяти вірусній активації [1].

Водночас зауважимо, що терапія хімічними протівірусними препаратами категорично протипоказана під час вагітності через ембріо- та фетотоксичні ефекти подібних засобів. Тому, зіткнувшись з ускладненнями вагітності у цієї групи жінок, застосовують лише симптоматичну терапію. Зважаючи на вірусну природу такого стану, неможливість повної самоелімінації вірусів та високу ймовірність активації їх під час вагітності (через імунодефіцит), можливий контакт плода та його інфікування, а також для вирішення проблеми ведення таких пацієнток необхідно розробляти заходи адекватної прегравідарної та передпологової підготовки [10].

Метою дослідження

Було зниження рівня акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, які інфіковані ВПЛ шляхом застосування адекватної прегравідарної та допологової підготовки.

Матеріали та методи дослідження

Проведено катанестичний аналіз перебігу вагітності та пологів у 89 жінок. Всі жінки знаходилися на обліку в жіночій консультації з приводу CIN I-II та мали хронічне носійство ВПЛ і раніше отримали терапію індукторами ендогенного інтерферону чи імуномодуляторами та видалення атипово зміненого епітелію шийки матки з застосуванням різних видів хімічних коагулянтів, цитостатиків і фізіохірургічних методів, при потребі. Після проведеного лікування контрольне цитологічне дослідження підтвердило наявність незміненого епітелію.

У 36 пацієнок (I група, носійство ВПЛ) для попередження виникнення ускладнень під час вагітності за спеціальною схемою використовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®, що містить комплекс рослинних флавоноїдів.

28 пацієнок (II група, носійство ВПЛ) звернулися в жіночу консультацію вже після настання вагітності, тому прегравідарну підготовку не отримували.

25 вагітних, без хронічного носійства ВПЛ та з незмінним епітелієм шийки матки, склали контрольну групу.

У жінок основної групи (I група) з метою прегравідарної підготовки використовували лікарський засіб прямої противірусної дії щодо ПВЛ – ПРОТЕФЛАЗІД® (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) рег oralis по 12–15 крапель 2 рази на добу протягом 14 діб, а з метою допологової підготовки лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® застосували також у вигляді вагінальних супозиторіїв 1 раз на добу, починаючи з 36–37 тижнів, протягом 14 діб.

Лабораторно-імунологічні дослідження проводили безпосередньо перед пологами.

Обстеження всіх вагітних проводили згідно з сучасними рекомендаціями, регламентованими наказом МОЗ України від 15.07.2011 №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Імунний статус вивчали за рівнем Т- і В-лімфоцитів, який визначали методом непрямого варіанту імунофлюоресцентного методу за допомогою моноклональних антитіл до CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-лімфоцитів (лаксістем-мультикап МСС/340) з використанням люмінесцентного мікроскопа «Сейлер Н 6000 Series». Крім того, визначали імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) та концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за допомогою спектрофотометра. Отримані результати оцінювали в комплексі з даними параклінічних методів обстеження і клінічними проявами захворювання.

Концентрацію прозапальних (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) факторів у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізатора (ІФА): STAT FAX 303 PLUS (USA) з використанням наборів реактивів і тест-систем для кількісного їх визначення.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням програм статистичного аналізу Microsoft Excel 7.0 та Statistica for Windows 6.0. Отримані результати наведено у вигляді середніх величин та їх стандартних похибок ($M \pm m$). Для оцінки достовірності змін поміж порівнюваними групами використано t-критерій Стюдента.

Таблиця 1. Результати імунологічних досліджень у вагітних з хронічною ПВІ ($M \pm m$)

Показники	I група, n=36		II група, n=28	Контрольна група, n=25
	До лікування	Після лікування		
CD3+, %	51,2 \pm 2,6	61,3 \pm 3,2 **	53,2 \pm 2,2 *, **	71,2 \pm 3,9
CD4+, %	32,1 \pm 2,4	39,3 \pm 2,9 **	31,1 \pm 2,1 *, **	41,4 \pm 2,9
CD8+, %	37,4 \pm 2,5	31,8 \pm 2,2 **	38,3 \pm 2,3 *, **	27,4 \pm 2,5
CD4+ /CD8+	0,85 \pm 0,1	1,24 \pm 0,2	0,81 \pm 0,2*	1,51 \pm 0,2
CD19+, %	19,1 \pm 1,9	26,3 \pm 1,9	19,4 \pm 2,1*	27,3 \pm 2,0
ЦІК, од. опт. густ.	49,1 \pm 4,0	46,2 \pm 3,9	48,2 \pm 4,1	41,4 \pm 3,1

* показники достовірно відрізняються відносно контролю ($p \leq 0,05$);

** показники достовірно відрізняються відносно I групи (після лікування) або групи II ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок становив $31,2 \pm 2,1$ року. У 50 (56%) жінок це була перша вагітність, тоді як у 39 (44%) – повторна. Попередні вагітності завершилися пологами у 28 (31,5%) пацієнток, при чому в 8 (9%) із них шляхом кесаревого розтину, в 7 (8%) – спонтанними викиднями та у 4 (4,5%) – артифіційними абортми.

Результати імунологічних досліджень у обстежених групах вагітних представлено в табл. 1.

Як видно з наведених даних, у всіх обстежених вагітних спостерігається достовірне зниження загальної кількості CD3+ (Т-лімфоцитів) порівняно з контрольною групою. Зауважимо, що у вагітних цей показник був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж в II групі, проте суттєво не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Аналогічні зміни спостерігались при оцінці рівня CD4+ (Т-хелперів), рівень яких у вагітних обох груп був зниженим, проте у II групі він був достовірно нижчим, ніж в I групі (після лікування, $p < 0,05$) та контрольній групі ($p < 0,01$), тоді як у пацієнток I групи (після лікування) – достовірно не відрізнявся від показників контрольної ($p > 0,05$).

В обстежених вагітних (до лікування в I групі та в II групі) відмічалось підвищення рівня CD8+ (Т-супресорів), проте цей показник був достовірно вищим у II групі порівняно з контрольною ($p < 0,01$) та I групою ($p < 0,05$), тоді як в I групі (після лікування) достовірно не відрізнявся від контрольної ($p > 0,05$).

Такі зміни рівнів лімфоцитів призвели до зменшення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ ($p < 0,05$) у вагітних II групи порівняно з контрольною групою. У вагітних I групи (після лікування) цей показник достовірно не відрізнявся від відповідного в II та контрольній групах ($p > 0,05$).

Достовірне зниження рівня CD19+ (В-лімфоцити) спостерігалось тільки у пацієнток II групи порівняно з контрольною ($p < 0,01$) та I групою (після лікування, $p < 0,05$). У I групі (після лікування) цей показник відповідав аналогічному показнику контрольної групи ($p > 0,05$).

Вміст ЦІК у всіх групах мав тенденцію до збільшення порівняно з контрольною групою, проте достовірно не відрізнявся між всіма групами, що свідчило про низьку активність В-системи гуморальної ланки імунної системи. Водночас необхідно підкреслити, що цей показник мав також тенденцію до зменшення в групі I (після лікування) порівняно з групою I (до лікування).

Таким чином, отримані результати дослідження показали наявність вторинного імунодефіциту через зменшення загальної кількості Т лімфоцитів (CD3+), зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4+) та В-лімфоцитів (CD19+) на фоні підвищеного рівня Т-супресорів (CD8+). Хоча такі зміни були у пацієнток обох груп, проте ступінь їх вираженості був вищим у тих пацієнток, які не отримували прегравідарну підготовку. Одночасно зауважимо, що вагітність спричиняє відносний імунодефіцит, який є звичайним та доцільним природним станом, оскільки забезпечує виношування вагітності, так як плід є чужорідним генетичним матеріалом для матері, цей імунодефіцит може сприяти реактивації вірусної інфекції та призвести до репродуктивних втрат.

Результати функціональної активності імунної системи організму наведені в таблиці 2.

Нами досліджено також інтерлейкіновий пул, який вважають регулятором функціональної активності імунної системи організму. При цьому, як видно з таблиці 2, у пацієнток I групи (після лікування) виявлено достовірне збільшення рівня лише ІЛ-2 ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Рівень інших прозапальних (ІЛ-6, ФНП- α), так само як і

протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів достовірно не відрізнявся від аналогічних показників контрольної групи.

Таблиця 2. Рівень про- та протизапальних інтерлейкінів у обстежених вагітних (M±m)

Показники	І група, n=36		ІІ група, n=28	Контрольна група, n=25
	До лікування	Після лікування		
ІЛ-2, пг/мл	3,1±0,3	2,0±0,2*	3,0±0,3*,**	1,1±0,1
ІЛ-6, пг/мл	9,3±0,9	6,8±0,6	9,8±0,9*,**	5,3±0,5
ФНП-α, пг/мл	11,1±1,0	7,3±0,7	10,6±0,9*,**	6,7±0,6
ІЛ-4, пг/мл	3,1±0,4	6,3±0,6	3,2±0,3*,**	5,2±0,5
ІЛ-10, пг/мл	2,5±0,4	5,2±0,4	2,4±0,5*,**	4,4±0,4

* показники достовірно відрізняються відносно контролю (p≤0,05);

** показники достовірно відрізняються відносно І групи (після лікування) або групи ІІ (p≤0,05).

У пацієток ІІ групи спостерігалось достовірно збільшення рівня протизапальних інтерлейкінів порівняно з І (після лікування, p<0,01) та з контрольною (p<0,001) групами. Зокрема, рівень ІЛ-2 та ІЛ-6 був майже в 1,5 раза вищим порівняно з І групою (після лікування, p<0,01) та в 2 рази вищим порівняно з контрольною (p<0,001). Вміст ФНП-α теж був достовірно вищим порівняно з контрольною (p<0,001) та І групою (після лікування, p<0,01).

У ВПЛ інфікованих вагітних рівень протизапальних цитокінів значно знизився, особливо серед пацієток ІІ групи. Зокрема, рівні ІЛ-4 та ІЛ-10 були в 1,6 раза нижчими, ніж в контрольній групі (p<0,01) та в 2 рази нижчими, ніж в І групі (після лікування, p<0,001).

Отож, у вагітних жінок, які є хронічними носіями ВПЛ, спостерігається активація прозапальних цитокінів на фоні зниження концентрації протизапальних аналогів порівняно з контрольною групою. Слід зазначити, що такі зміни відзначались у всіх обстежених, проте були майже в 2 рази більш виражені серед пацієток І групи (після лікування), що є свідченням позитивного впливу прегравідарної підготовки з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Результати дослідження також засвідчили, що, незважаючи на проведене лікування ПВІ інтерферонами, імуностимуляторами та санації шийки матки не було досягнуто повної елімінації вірусу і відповідної клініко-імунологічної стабілізації. Крім того, відсутність прегравідарної підготовки у пацієток, вагітність яких протікає на фоні хронічної ВПЛ інфекції, веде до формування вторинного імунodefіциту, який може відігравати провідну роль у реактивації вірусної інфекції, що зі свого боку може стати причиною розвитку деяких перинатальних ускладнень. Більшість дослідників зазначають, що реалізація вірусної інфекції відбувається внаслідок інфікування синцитіотрофобласта та безпосереднього впливу на плаценту [5]. Крім того, інфікування плоду найімовірніше відбувається висхідним шляхом через навколоплідні води і плаценту або ж під час зачаття через сперму [1]. Проте дані літератури щодо можливості інфікування плоду під час пологового акту досить суперечливі, оскільки частота вертикальної трансмісії коливається в межах від 4 до 87% [6, 7].

Викладені літературні дані стали обґрунтуванням для вивчення особливостей перебігу вагітності у ВПЛ-інфікованих вагітних. Аналіз перебігу вагітності у ВПЛ-інфікованих жінок показав, що всі пацієтки, які є носіями ВПЛ мають підвищений ризик розвитку таких перинатальних ускладнень, як дисфункція плаценти (49,4%), багатоводдя (19,1%),

гестоз (12,4%), передчасний розрив навколоплідної мембрани (10,1%), передчасні пологи (9,0%), маловоддя (9,0%), синдром затримки росту плода (7,9%) та викидень I триместру (3,4%).

Водночас зауважимо, що ступінь вираженості й частота розвитку перинатальних ускладнень були суттєво меншими після застосування запропонованої схеми лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®. Результати такого дослідження представлено на рис. 1.

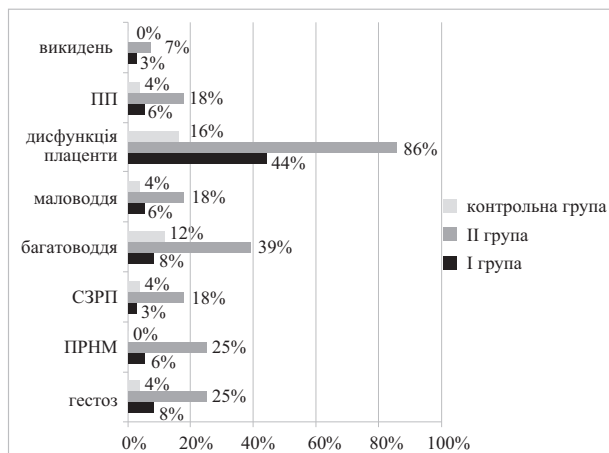


Рис. 1 Перебіг вагітності та частота розвитку перинатальних ускладнень у жінок з ВПЛ

Встановлено, що у пацієток, які не отримали прегравідарну підготовку (II група), дисфункція плаценти розвивалася в 2 рази частіше (86% проти 44%, $p < 0,001$), багатоводдя – майже у 5 разів (39% проти 8%, $p < 0,01$), ПРНМ – більш як у 4 рази (25% проти 6%, $p < 0,05$) та СЗРП – в 6 разів (18% проти 3%, $p < 0,05$) частіше, ніж у пацієток I групи, які її отримували. Крім того, в II групі частіше діагностували пізній гестоз (в 3 рази), передчасні пологи (в 3 рази) та маловоддя (в 3 рази), ніж у вагітних I групи після відповідного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗИД®.

Загалом підсумуємо, що вагітність завершилася терміновими пологамі у 32 (89%) пацієток I групи, у 21 (75%) – II групи та 24 (96%) – контрольної. Перебіг пологів ускладнився аномаліями пологової діяльності у 3 (8%) пацієток I групи, у 5 (18%) – II групи та 1 (4%) – контрольної. Дистрес плода виник у 2 (5,5%) пацієток I групи, у 4 (14%) – II групи, що вимагало оперативного родорозршення у 2 (5,5%) пацієток I групи, та у 7 (25%) – II групи.

Таким чином, проведена прегравідарна підготовка з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® у пацієток I групи дала можливість значно зменшити ризики виникнення певних перинатальних ускладнень порівняно з пацієтками, які такої підготовки не отримували (II група).

Підсумовуючи результати дослідження можна стверджувати – прегравідарна підготовка з використанням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®, що містить комплекс рослинних флавоноїдів, навіть на фоні вторинного відносного імунодефіциту внаслідок

вагітності, пригнічує активізацію вірусної папіломатозної інфекції, сприяє елімінації вірусів та попереджує розвиток таких перинатальних ускладнень як невиношування вагітності, дисфункція плаценти, мало- чи багатоводдя, які зі свого боку стають причиною внутрішньоутробного інфікування плоду та затримки його розвитку.

Особливістю ВПЛ-інфікування є те, що імунний захист при природному інфікуванні вірусом папіломи людини є недостатнім, оскільки вірус розмножується тільки в епітелії, не попадає у кров і не викликає запалення, виробляє білки, що пригнічують лише місцевий імунітет. Тому близько у половини інфікованих жінок не виробляється достатній рівень антитіл проти ВПЛ, а якщо рівні антитіл і визначаються, то вони надзвичайно низькі і на фоні вторинного імунодефіциту не гарантують захисту від реактивації ВПЛ. Іншою особливістю є те, що ВПЛ має високу тропність до циліндричного епітелію цервікального каналу, де виникають основні патологічні зміни, а шийка матки та цервікальний канал є активними учасниками пологового акту, і саме в цій частині матки відбуваються основні структурні зміни. **Безпосередній контакт плода з інфікованими тканинами під час пологового акту виправдовує необхідність використання безпечних протівірусних лікарських засобів (ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) з метою передпологової підготовки у таких жінок. При цьому підкреслимо, що традиційна терапія ПВІ імуностимуляторами є категорично протипоказана під час вагітності через їх ембріотоксичну і тератогенну дію на плід [1].**

Саме тому специфічна терапія має бути як максимально ефективною, так і безпечною для плода. Зважаючи на вище сказане, одним із засобів вирішення даної проблеми є застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, який має доведену протівірусну дію завдяки пригніченню реплікації ДНК- та РНК-вірусів активними рослинними флавоноїдами.

За результатами даного дослідження встановлено значний позитивний ефект лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на перебіг вагітності у жінок, інфікованих ВПЛ. Можна стверджувати, що отримані результати зумовлені специфічною прямою протівірусною дією лікарського засобу, внаслідок пригнічення вірусоспецифічних ферментів – полімераз [11]. Відомо, що ПРОТЕФЛАЗІД® також має імуномодуючі властивості для стимуляції продукції ендогенних α - і γ -інтерферонів, які підвищують неспецифічну резистентність до вірусної і бактеріальної інфекції, нормалізують імунний статус, зокрема і місцевий. Крім того, ПРОТЕФЛАЗІД® має потужні антиоксидантні властивості, інгібує вільно-радикальні процеси окислення, попереджує накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів, що сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та підвищує адаптацію організму до оточуючого середовища.

Висновки

У ВПЛ-інфікованих вагітних, які не отримували прегравідарну та передпологову підготовку лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД®, реєструється достовірно вища частота таких перинатальних ускладнень, як дисфункція плаценти (86%), багатоводдя (39%), гестоз (25%), ПРНМ (25%), передчасні пологи (18%), маловоддя (18%) та СЗРП (18%).

Одночасно у ВПЛ-інфікованих вагітних діагностується виражений вторинний імунодефіцитний стан, що проявляється зниженням кількості CD3+, CD4+, та CD19+ на фоні підвищеного рівня CD8+, та активація прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α) на фоні зниження концентрації протизапальних аналогів (ІЛ-4, ІЛ-10), що зі свого боку створює сприятливі умови для реактивації вірусної інфекції та в подальшому стає причиною репродуктивних ускладнень і навіть втрат.

Проведення в комплексі прегравідарної та передпологові підготовки ВПЛІ-інфікованим вагітним лікувальних курсів лікарським препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® (краплі – системно та супозиторії – місцево) супроводжується достовірним зменшенням частоти розвитку перинатальних та акушерських ускладнень, завдяки його специфічній противірусній дії на ВПЛІ, антиоксидантним властивостям та відновленням імунної рівноваги в організмі вагітної.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Bober L., Guzowski G., Moczulska H., Siersozewski P. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekol Pol.* 2019;90(2):72–75.
2. Jalilvand S., Shoja Z., Nourijelyani K., Tohidi H. R., Hamkar R. Meta-analysis of type-specific human papillomavirus prevalence in Iranian women with normal cytology, precancerous cervical lesions and invasive cervical cancer: implications for screening and vaccination. *J Med Virol.* 2015; 87(2):287–295.
3. López-Hernández D., Beltrán-Lagunes L., Brito-Aranda L., López-Hernández Mde L. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study]. *Med Clin (Barc).* 2016 Aug 5; 147(3):101–8.
4. Mercado Gutiérrez M. R., Arean Cuns C., Gómez Dorronsoro M. L., Paniello Alastruey I., Mallor Giménez F., Lozano Escario M. D., Santamaría Martínez M. / Influence of Age in the Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Women with Pre-Neoplastic Cervical Lesions in Navarra, Spain]. *Rev Esp Salud Publica.* 2017 Feb 9; 91.
5. Mosbah A., Barakat R., Nabel Y., Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Mar; 31(6):720–725.
6. Nimrodi M., Kleitman V., Wainstock T., Gemer O., Meirovitz M., Maymon E., Benschalom-Tirosh N., Erez O. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun; 225:160–165.
7. Rahimkhani M., Mordadi A., Gilanpour M. Detection of urinary Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and human papilloma virus in the first trimester of pregnancy by PCR method. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Jun 4; 17(1):25.
8. Salcedo M. M., Damin A. P., Agnes G., Pessini S. A., El Beitune P., Alexandre C. O. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(6):1273–1278.
9. Shi N., Lu Q., Zhang J., Li L., Zhang J., Zhang F., Dong Y., Zhang X., Zhang Z., Gao W. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jun 3; 13(6):1–7.
10. Ford J. H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan; 32(2):279–285.
11. <https://compendium.com.ua/info/166711/protelazid-sup-sup-kapli/>

Посилання: Heryak S., Petrenko N., Dobrianska V. *Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection // Polski Merkurusz Lekarski. – 2020. – XLVIII (285). – P. 157–161.*

6.5. ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

В. В. Камінський, Т. М. Аношина, Т. В. Коломійченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

MANAGEMENT OF PREGNANCY IN THE ASSOCIATION OF HIV AND HERPES VIRUS INFECTION

V. V. Kaminskiy, T. M. Anoshyna, T. V. Kolomiichenko

Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, UKRAINE

Abstract

The recommended complex for management of HIV-infected pregnant women with herpes infection includes conducting the necessary studies, 2-stage prediction of the risk of obstetric and perinatal complications, and differential pathogenetically grounded treatment. There was proved the high effectiveness of the recommended complex. After the recommended treatment, there was observed the improvement of the indices of HIV course, reduction of toxicity of the body, improvement of bowel microecology and vaginal microbial landscape. The frequency of complications of pregnancy is reduced by 23.3%; placental insufficiency, preeclampsia, and fetal distress reduced by almost two times. The condition of children at birth significantly improves: 60.0% of children were born in satisfactory condition; the frequency of jaundice, hemorrhagic syndrome, and gastrointestinal syndrome is lower by 1.5–2 times; the frequency of life-threatening syndromes (neurological syndrome and SDRs) reduces by two times. The incidence of intrauterine infection with herpes viruses reduces by three times due to the use of specific immunoglobulins.

Key words: HIV, herpes virus infection, pregnancy, newborn, treatment, immunoglobulins.

Вступ

Герпес є одним з найбільш поширених захворювань, що передаються статевим шляхом, і входить до спеціальної програми досліджень, проведених ВООЗ [1]. Серед ВІЛ-позитивних осіб поширеність герпесвірусної інфекції значно вища [2], тому особливо зростає актуальність цієї інфекції в період епідемії ВІЛ в Україні, на тлі якої герпесвірусна інфекція (ГВІ) є опортуністичною та СНІД-індикаторною, вважається частою причиною ураження ЦНС та внутрішніх органів. Особливо небезпечне клінічне значення герпесвіруси мають під час вагітності. Герпетична та цитомегаловірусна інфекції належать до TORCH-комплексу хвороб, що викликають внутрішньоутробну патологію [3, 4].

Терапія герпесвірусної інфекції, яка довго персистує в організмі господаря, досі неоднозначна і малоефективна. Сучасна медицина не має в своєму розпорядженні методів лікування, які забезпечували б елімінацію герпесвірусів з організму людини, тому метою лікування є придушення репродукції вірусів у період загострення, формування адекватної імунної відповіді та її тривале збереження з метою блокування реактивації вірусу у вогнищах персистенції [1].

До основних напрямів у лікуванні ГВІ відносять протівірусну терапію аналогами природних нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фармцикловір тощо) і комплексний підхід, що включає імунотерапію (специфічну та неспецифічну) у поєднанні з протівірусною терапією [4, 7].

Особливо актуальним є вибір терапії при вагітності, що зумовлено, з одного боку, особливою небезпекою самої ГВІ для плода, високим ризиком внутрішньоутробного інфікування, а з іншого, токсичною дією, недоведеною відсутністю тератогенного та ембріотоксичних ефектів противірусних препаратів. Застосування препаратів групи ацикловіру у вагітних обмежене та можливе лише за особливих показань: первинна ГВІ; рецидив ГВІ у стадії реплікації з тяжкою клінічною симптоматикою [5].

Ще більш складним та малодослідженим питанням є терапія ГВІ у вагітних з ВІЛ, що зумовлено імунодефіцитом та взаємопідсилюючим впливом інфекцій, здатністю ГВІ активувати ВІЛ та збільшувати вірусне навантаження. ГВІ при ВІЛ характеризуються важким клінічним перебігом, вираженою схильністю до рецидивів, високою частотою ацикловір-резистентності та абортівних форм [2].

За літературними даними та результатами власних досліджень, ГВІ у ВІЛ-інфікованих жінок підвищує ризик акушерських та перинатальних ускладнень та вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини [1, 6]. У пацієнтів з імуносупресією терапія тільки в період загострення не буде істотно впливати на перебіг ГВІ та зниження зазначених ризиків.

Мета дослідження

Оцінка ефективності комплексу ведення вагітних при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції.

Матеріали та методи

Комплекс проведених досліджень дозволив виділити основні ланки патогенезу акушерських та перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних із ГВІ, представлені на рис. 1, що створило теоретичні передумови для розробки патогенетично спрямованого лікувально-профілактичного комплексу ведення таких пацієнток.

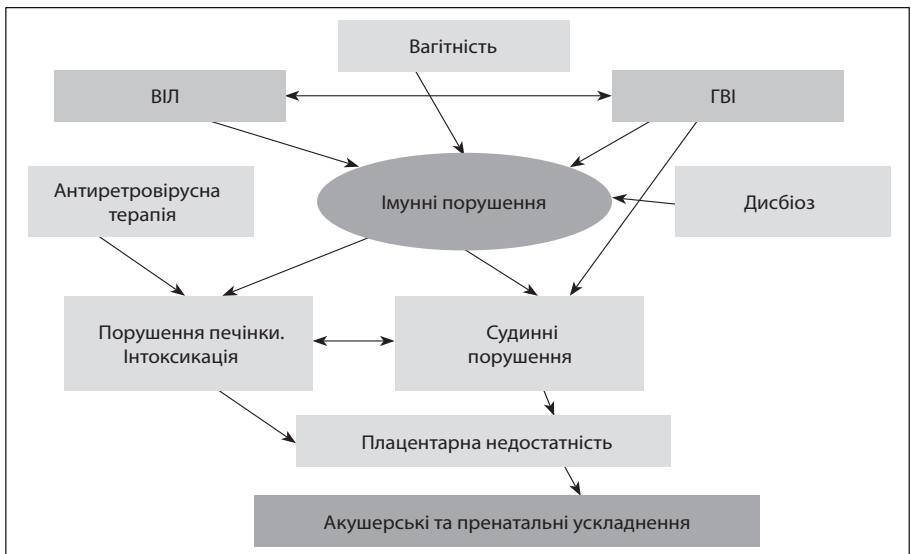


Рис. 1. Основні ланки патогенезу акушерських та перинатальних ускладнень при ВІЛ-інфекції

Комплексна терапія ВІЛ-інфікованих вагітних із ГВІ повинна бути спрямована на зниження активності, інгібування репродукції вірусів та прискорення їх елімінації, нормалізацію факторів специфічного та неспецифічного імунітету, детоксикацію організму, поліпшення стану судинної регуляції та усунення ендотеліальної дисфункції, нормалізацію стану мікробіоти.

Схему лікування розписано на рис. 2.

Базовий комплекс	При високому ризику	Важкі клінічні прояви
<ul style="list-style-type: none"> - ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), що має протівірусну та імуномодулюючу дію, – 4 тижні; - для усунення системного дисбіозу та відновлення місцевого імунітету слизових пробіотик Лактостар Плюс – 1 капс./доба 2 тиж., - Глутаргін, враховуючи детоксикаційні та ендотелійпротекторні властивості, – 1 табл./2 доби 2 тиж. 	<ul style="list-style-type: none"> - специфічний імуноглобулін проти ВПГ-2 або ЦМВ – 1 ампл. в/м 1 раз на 3 дні, 5 ін'єкцій (при змішаній інфекції лікування 2-ма імуноглобулінами); - ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою 3 місяці, при клінічних проявах ГГ – ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) 7–10 днів; - Лактостар Плюс 1 капс./2 доба 2 тиж.; - Глутаргін – 1 табл./3 доба 3 тиж. 	<ul style="list-style-type: none"> - в/в імуноглобулін Біовен (високі концентрації специфічних IgG) – 8 мол (0,4 г)/кг/доба протягом 2–3 доби; - Віферон 500 000 МЕ по 1 свічці 2 р. на добу 10 діб; - ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), при клінічних проявах ГГ – ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) 7–10 днів; - Лактостар Плюс; - Глутаргін.

Рис. 2. Схеми лікування ВІЛ-інфікованих вагітних із ГВІ

Враховуючи особливу небезпеку ГВІ у ВІЛ-інфікованих вагітних, ми рекомендуємо до базового комплексу лікування таких жінок включати 2 терапевтичні курси: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) – надає протівірусну та імуномодулюючу дію – за базовою схемою для дорослих (курс лікування 4 тижні); пробіотик Лактостар Плюс для усунення системного дисбіозу та відновлення місцевого імунітету слизових по 1 капсулі 1 раз на добу 2 тижні; Глутаргін, з урахуванням детоксикаційних та ендотелійпротекторних властивостей, по 1 таблетці (250 мг) 2 рази на добу протягом 2 тижнів.

Для жінок, у яких за результатами I етапу прогнозування встановлений високий ризик перинатальних та акушерських ускладнень, пропонується посилений комплекс лікувально-профілактичних заходів з 14 тижня вагітності:

1. Специфічний імуноглобулін людини відповідно проти вірусу герпесу 2-го типу (ВПГ-2) або антицитомегаловірусний. При поєднанні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ) застосовуються обидва імуноглобуліни. Специфічний імуноглобулін людини призначається за схемою: 1,5 мл препарату (вміст 1 ампули) внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, всього 5 ін'єкцій трьома курсами. При поєднанні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції проводилося лікування одним імуноглобуліном за тією ж схемою (1,5 мл препарату внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, всього 5 ін'єкцій) та після перерви на 2 доби – лікування іншим.

2. ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) (по 7 крапель 2 рази на добу протягом 3 діб, по 10 крапель 2 рази на добу протягом наступних 3 діб, 12–15 крапель 2 рази на добу протягом 3 місяців без перерви). При виражених місцевих клінічних проявах генітального герпесу (ГГ)

додатково – ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) (по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7–10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання).

3. Лактостар Плюс по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці та ввечері) 2 на добу.

4. Глутаргін по 1 таблетці (250 мг) 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

У випадках тяжких клінічних проявів ГВІ замість специфічного імуноглобуліну використовують внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний Біовен у зв'язку з тим, що він містить високі концентрації специфічних IgG, по 8 мл (0,4 г)/кг/добу протягом 2–3 діб. Dodatkowo призначається Віферон 500 000 МО ректально по одному супозиторію через 12 год (2 рази на добу) протягом 10 діб, потім по 1 свічці через 12 год (2 рази на добу) двічі на тиждень – 10 діб.

У терміні вагітності 30–31 тиждень проводиться повторний терапевтичний курс для всіх вагітних з ВІЛ та ГВІ, а у разі високого ризику перинатальних та акушерських ускладнень за результатами другого етапу прогнозування – посилений комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Для перевірки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів, що рекомендується, було відібрано 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ, у яких на основі розробленого алгоритму прогнозування встановлено високий ризик акушерських та перинатальних ускладнень. Методом рандомізації 60 жінок розділені на 2 групи: основна група – 30 вагітних із застосуванням рекомендованого комплексу профілактики, група порівняння – 30 вагітних із веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ України.

Результати та обговорення

У динаміці проведеного рекомендованого лікування з включенням препаратів з протигерпесвірусною та імуномодулюючою діями встановлено тенденцію до поліпшення показників перебігу ВІЛ: у 2 рази зменшилась частка пацієток із кількістю CD4+ менше 350 клітин/мкл (з 26,7% до 13,7%), на 13,3% – з CD4+ менше 40%, чого не спостерігалося у групі порівняння. Збільшилась частка жінок з вірусним навантаженням (ВН) менше 10 000 копій/мл з 36,7 до 60% ($p < 0,05$), що суттєво вище за частину таких жінок у групі порівняння – 26,7% ($p < 0,05$).

За результатами біохімічного дослідження крові встановлено достовірне зниження рівня білірубину та показників цитолізу: АСТ з $51,2 \pm 3,4$ до $35,3 \pm 4,5$ МО/л ($p < 0,05$), АЛТ із $39,7 \pm 3,5$ до $30,3 \pm 2,5$ МО/л ($p < 0,05$), що поряд зі зниженням рівня креатиніну та сечовини свідчить на користь детоксикаційного впливу рекомендованого комплексного лікування завдяки покращенню функції печінки та нормалізації біоцинозу кишечника.

Після проведення лікування з використанням пробіотиків у жінок основної групи покращилася мікроекологія кишечника, на що вказує зменшення частоти висіву патогенної мікрофлори. За аналізом лабораторних та клінічних показників частка жінок основної групи з дисбіозом кишечника різної виразності знизилася з 66,7 до 46,7%. Поліпшився і мікробний пейзаж піхви. Лактобактерії, наявність яких є визначальним для діагностики порушень біоценозу піхви, до лікування відзначалися у 13,3 та 16,7% жінок, після лікування – у 46,7% ($p < 0,05$) та 20,0%. Відповідно, зменшилась частота висіву значних рівнів патогенної і умовно патогенної флори (стафілокока, гарднерелл, хламідій, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида).

Поліпшення загального стану жінок, показників перебігу ВІЛ, судинної регуляції та мікробіоти організму дозволило покращити умови розвитку гестаційного процесу. Перебіг вагітності був ускладнений у 50,0% жінок основної групи проти 73,3% жінок групи

порівняння. Майже вдвічі знизилася частота плацентарної недостатності – з 46,7 до 26,7% та преекламсії (рис. 3), а, відповідно, і дистресу плоду з 36,7 до 20,0%. Випадків материнської смертності не зазначено, перинатальної – в 1 випадок у групі порівняння (30,3%).



Рис. 3. Частота акушерських і перинатальних ускладнень залежно від терапії, що проводиться

Народилося живими 30 дітей у жінок основної групи та 29 – у групі порівняння. При народженні стан дітей основної групи був істотно кращим: у задовільному стані (без асфіксії) народилося 60% проти 37,9% дітей ($p < 0,05$). Частка дітей з тяжкою асфіксією в 2 рази менша. У 1,5–2 рази нижчою була частота жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Слід зазначити достовірне зниження таких небезпечних для життя та подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%, $p < 0,05$) та СПЗ (до 16,7% проти 37,9% відповідно, $p < 0,05$).

У 3 (10,3%) дітей групи порівняння наприкінці першої доби діагностовано внутрішньоутробну пневмонію.

Проведення дослідження ПЛР показало наявність ГВІ у 11 (37,9%) дітей групи порівняння та всього у 4 (13,3%) – в основній групі, що зумовлено застосуванням специфічних імуноглобулінів.

Завдяки проведеній усім жінкам у повному обсязі АРТ профілактиці випадків вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини не відзначено.

Висновок

Рекомендований комплекс ведення ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією полягає у проведенні необхідних обстежень, результати яких враховуються при 2-етапному прогнозуванні ризику акушерських та перинатальних ускладнень; диференційованого щодо ступеня ризику та клінічного стану жінки патогенетично обґрунтованого лікування. Доведено високу ефективність застосування рекомендованого комплексу.

Після рекомендованого лікування відмічено покращення показників перебігу ВІЛ. Про детоксикаційний вплив терапії свідчить зниження рівня білірубіну та показників цитолізу. Поліпшується мікроекологія кишечника і мікробний пейзаж піхви. Частота ускладнень вагітності знижується на 23,3%: майже вдвічі – плацентарної недостатності,

пreekламсії, а, відповідно, дистресу плоду до 20%. Суттєво покращується стан дітей при народженні: у задовільному стані (без асфіксії) народилися 60,0% дітей, у 1,5–2 рази нижча частота жовтяниці, геморагічного і гастроінтестинального синдрому, знижується в 2 рази частота небезпечних для життя дитини синдромів: неврологічного (до 23,3%) та СПЗ (до 16,7%). Завдяки застосуванню специфічних імуноглобулінів в 3 рази знижується частота внутрішньоутробного інфікування вірусами герпесу.

Безпека та висока ефективність запропонованого комплексу ведення ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією дозволяє рекомендувати його для впровадження в жіночих консультаціях та допоміжних установах.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Borak V. P., Romaniuk L. B., Borak V. T., Kravets N. Ia. (2016). Do pytannya pro herpetychnu infektsiyu yak aktual'nu problemu s'ohodennya [On the herpes infection by topical issue today]. Aktualna infektolohiia, no. 2 (11), pp. 53–58.
2. Holokhvastova E., Tsarenko S., Lytvynova N., Perehudova A., Leonova T., Shakhyldian V., Olshanskyi A., Mazus A. (2012). Spektr i chastota oportunisticheskikh zbolevaniy u bolnykh VICH-infektsiy [The range and frequency of opportunistic infections in HIV-infected patients]. Vrach, no. 6, pp. 26–30.
3. Vasil'ev V. V. (2013). Vrozhdeniye infektsii v praktike semeynogo vracha [Congenital infection in the practice of family doctors]. Rossiyskiy semeynyy vrach. 17 (1): 16–27.
4. Popova A. F., Pastushenkov V. L. (2010). Klinicheskie i laboratornye aspekty gerpeticheskoy infektsii u patsientok s nevyinashivaniem beremennosti [Clinical and laboratory aspects of herpes infection in patients with miscarriage]. Zhurnal akusherstva y zhenskykh boleznei, no. 6, pp. 58–68.
5. Isakov V. A., Isakov D. V. (2014). Patogenez i lechenie sotsialno znachimykh virusnykh urogenitalnykh infektsiy (gerpesa i papillomavirusnoy infektsii) [Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpes and papillomavirus infection)]. Klin. farmakologiya i terapiya, no. 23 (1), pp. 7–13.
6. Nigro G., Adler S. P., Parruti G. (2012). Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children. J. Infect. Dis, no. 205(2), pp. 215–227.
7. Kuz'min V. N. (2014). Sovremennyy vzglyad na klinicheskoe techenie, diagnostiku i terapiyu genitalnogo gerpesa u zhenshin [The modern view of the clinical course, diagnosis and treatment of genital herpes in women]. Consilium Medicum, no. 06, pp. 55–60.
8. Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Stepanova E. V. VICH-infektsiya, vtorichnyie i soputstvuyushchie zbolevaniya [HIV infection, secondary and comorbidities]. Ed. Tematicheskii arkhiv. (2014). Saint Petersburg, Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, p. 368.
9. Anoshyna T. M. (2015) Perinatalni nasliddki u VIL-Infikovanih vagItnih z herpesvirsnoyu Infektsieyu [Perinatal outcomes in HIV-infected pregnant women with herpes virus infection]. Sovremennaya pedyatryia, no. 6 (70), pp. 110–112.
10. Yatsenko D. S. (2015). Techenie beremennosti, rodov i sostoyanie novorozhdennykh u zhenshin, infitsirovannykh VICH infektsiy [The course of pregnancy, childbirth and neonatal status in women with HIV infection]. BМІК, no. 5, p. 48.

Посилання: Камінський В. В., Аношина Т. М., Коломійченко Т. В. Ведення вагітних при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції // «Репродуктивне здоров'я. Східна Європа». – 2016. – Том 6, №6. – С. 725–732.

6.6. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗИД® У ВАГІТНИХ З АСОЦІЙОВАНОЮ ТОКСОПЛАЗМНОЮ, ГЕРПЕТИЧНОЮ, ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ І ЕПШТЕЙНА-БАРР-ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І. В. Ліпковська, В. Г. Маричереда, І. Л. Головатюк, О. П. Головатюк

APPLICATION OF PROTEFLAZID® FOR PREGNANT WITH ASSOCIATED TOXOPLASMIC, HERPETIC, CYTOMEGALOVIRAL AND EPSTEIN-BARR-VIRAL INFECTION

I. V. Lipkovska, V. H. Marychereda, I. L. Holovatiuk, O. P. Holovatiuk

Abstract

Under a supervision was 300 pregnant with the latent form of toxoplasmosis, that is associated with herpetic, cytomegaloviral and Epstein-Barr-viral infection. The syndrome of child loss in former pregnancies is marked at 45 pregnant (15%), premature births – at 30 pregnant (10%). PROTEFLAZID® accepted 192 pregnant in a term 12-37 weeks of gestation, after authentications of CMV, HSV and EBV by the methods of IFA and PCR on a background an asymptomatic toxoplasmosis. 218 Application of PROTEFLAZID® during 3 months in the term of gestation is 12-37 weeks normalized by the index of avidity of anti-IgG CMV, anti-IgG HSV accordingly in 97,0% pregnant, hinders to forming in blood of proof seroconversions of anti-IgG in 41% pregnant with high antibodygenesis anti-IgG CMV, anti-IgG HSV I to the type, anti-IgG EBV on a background an asymptomatic toxoplasmosis. At the proof subzero index of avidity of anti-IgG CMV, HSV can be the recommended repeated courses of PROTEFLAZID® reception for a term from 1 to 3 months Taking into account the high degree of toxicological safety of PROTEFLAZID® and absence of refracterity at the use, beginning from 12 weeks of pregnancy its can be recommended with the purpose of normalization of immunological type for pregnant with the united toxoplasmosis with viral infection.

Key words: toxoplasmosis, cytomegaly, herpetic infection, EBV-infection, pregnancy, antibodies, PCR, PROTEFLAZID®.

Вступ

В даний час в акушерсько-гінекологічній патології важливу роль відіграють різні інфекції [1, 2, 4, 8, 14, 21–23, 32]. Деякі з них (цитомегалія, токсоплазмоз, інфекційний мононуклеоз) передаються трансплацентарно і визначають вроджену патологію, ранню дитячу смертність або інвалідність [5–7, 11, 15, 16, 25–29]. Ризик інфікування плода збільшується до 60% за наявності цитомегаловірусної інфекції вагітних [8, 21, 31] та до 40–50% у разі розвитку первинної герпетичної інфекції [3, 18]. У 40% дітей з діагностованою гідроцефалією підтверджено вірус EBV [9].

Різні ДНК-вмісні вірусні, вірусно-паразитарні асоціації в біологічних рідинах (CMV+EBV, CMV+T. gondii, EBV+Parvovirus тощо) підтверджено у кожного 2 з 10 новонароджених [9]. При цьому наявність токсоплазмозної інфекції, асоційованої з різними вірусними патогенами, впливає протягом вагітності. Зокрема, наявність у крові високого

рівня антитіл anti-IgG до *T. gondii* та стійка сероконверсія антитіл класу IgG до *T. gondii* під час вагітності в поєднанні з високим антитілогенезом anti-IgG CMV, anti-IgG HSV-1, anti-IgG EBV у 40% вагітних із токсоплазмозною інфекцією підвищують ризик невиношування вагітності. А наявність негативного індексу авідності anti-CMV IgG, anti-NS IgG на тлі безсимптомної токсоплазмозної інфекції у вагітних призводить до розвитку маловоддя, багатоводдя, дисфункції плаценти.

Складнощі у тактиці ведення цих вагітних пов'язані з такими моментами:

1. Відсутність явної клінічної симптоматики інфекційного процесу під час вагітності, складність розгорнутої діагностики токсоплазмозної інфекції (anti-toxo, IgA+anti-toxo, IgM+anti-toxo, IgG+anti-toxo, IgG, авідність+ПЛР) на тлі неуточненої цитомегаловірусної (anti-CMV, IgM, IgG+anti-CMV, IgG, авідність+ПЛР), герпетичної інфекції (anti-HSV, IgM+anti-HSV, IgG+anti-HSV, IgG, авідність+ПЛР); anti-EBV до раннього капсидного антигену, anti-IgM, anti-IgG, ПЛР крові, слини, сечі (якісний та кількісний аналіз з метою визначення вірусного навантаження для проведення диференціальної діагностики безсимптомних носіїв та жінок [9, 11–13, 15, 21, 22, 25, 27–32]).

2. Відсутність практичних рекомендацій щодо ведення вагітних з поєднаними токсоплазмозною, герпетичною, цитомегаловірусною, EBV інфекціями відповідно до МКХ-10, у протоколах з акушерства та гінекології за тематикою «Перинатальні інфекції» (Наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»).

У зв'язку з цим нами було проведено розгорнуту діагностику токсоплазмозу у вагітних жінок з поєднаною герпетичною, цитомегаловірусною, EBV-інфекцією відповідно до МКХ-10 з використанням стандартів ВООЗ.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 300 вагітних із латентною формою токсоплазмозу, асоційованою з герпетичною, цитомегаловірусною, EBV-інфекцією. Середній вік піддослідних жінок – 22,3±4,5 року. Контакти з тваринами відзначали 72% обстежуваних, споживання термічно необробленої їжі – 90%.

З даних акушерсько-гінекологічного анамнезу матері синдром втрати плода у колишніх вагітностях відзначено у 45 вагітних (15%), передчасні пологи – у 30 вагітних (10%).

Остаточний діагноз «Токсоплазмозна інфекція» встановлювався відповідно до МКХ-2010 (неуточнений токсоплазмоз, токсоплазмозна інфекція, що викликається паразитом *T. gondii*, токсоплазмоз з ураженням інших органів) на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове обстеження) та розгорнутої діагностики токсоплазмозу за стандартами ВООЗ (виявлення в крові антитіл класу А, М, G до *T. gondii* методом ІФА, визначення індексу авідності антитіл класу IgG, ПЛР-діагностики біологічних рідин).

Остаточний діагноз «Цитомегаловірусна інфекція», «Герпетична інфекція», «Вірусна інфекція, зумовлена вірусом Епштейна-Барр» встановлювався відповідно до МКХ-2010 на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукового обстеження та розгорнутої діагностики крові – виявлення в крові антитіл класу М, G до CMV, антитіл класу А, М, G до HSV методом ІФА, anti-EBV до раннього капсидного антигену EBV, anti-IgM, anti-IgG EBV, визначення індексу авідності антитіл класу IgG CMV, HSV, ПЛР-діагностики слини, крові).

Для статичної достовірності всі дослідження проводили на однотипних тест-системах. Для математичної обробки даних результатів використовували програму Statistika 3.0–6.0.

Особливу групу ризику склали пацієнтки з виявленими антитілами класу А, М до HSV 1 і 2 типу (n=5), anti-IgM CMV (n=3), EBV-інфекцією в гострому періоді (n=2), позитивною ПЛР-реакцією слини (EBV, n=12) та зниженим і негативним індексом авідності до герпетичної (n=42) та цитомегаловірусної інфекцій (n=34), на тлі безсимптомної токсоплазмозної інфекції, які під час вагітності застосовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі).

ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) зареєстрований в Україні як противірусний, імунокоригуючий рослинний лікарський засіб (флавоноїдні глікозиди з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L.). Первинний ефект препарату – це здатність пригнічувати вірусспецифічні ферменти ДНК-полімеразу, тимідинкіназу та зворотну транскриптазу в клітинах, інфікованих вірусами, внаслідок чого настає блокування реплікації вірусної ДНК і переривання розмноження вірусу. Крім того, ПРОТЕФЛАЗІД®, діючи на систему ендогенних інтерферонів, стимулює неспецифічну активність макрофагальної системи з наступною модуляцією стану клітинного імунітету і запуску репаративно-регенераторних процесів. Препарат нормалізує синтез ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів, не викликаючи рефрактерності імунної системи, що свідчить про його імунологічну безпеку [1, 3, 8, 10, 17, 18, 20, 24].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® не виявляє канцерогенного, ембріотоксичного та тератогенного ефектів та відповідає вимогам токсикологічної безпеки при застосуванні під час вагітності та в період годування груддю [3, 10, 17, 24].

Успішно застосовано ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів при лікуванні цитомегаловірусної інфекції [18], інфекційного мононуклеозу [20], герпетичної інфекції у вагітних [3, 17].

Внесено до протоколів МОЗ України «Інфекційні хвороби» щодо лікування пацієнтів з герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією.

ПРОТЕФЛАЗІД® призначали в термінах гестації 12–37 тижнів вагітності перорально – 1-й тиждень по 7 крапель 2 рази на день; 2-й, 3-й тиждень – по 15 крапель 2 рази на день, 4-й тиждень і далі протягом 1–2 місяців – по 12 крапель 2 рази на день.

Практично аналогів щодо застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® на ранніх термінах вагітності на території СНД немає.

Мета дослідження

Вивчити особливості перебігу токсоплазмозної інфекції, асоційованої з герпетичною, цитомегаловірусною, EBV інфекціями відповідно до МКХ-10 стандартів ВООЗ. Застосувати розвернуту діагностику крові методами ІФА (anti-IgA, anti-IgM, antiIgG+індекс авідності, anti-IgG), ПЛР – кількісний та якісний аналіз. Застосувати ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у терапії вагітних з клінічними ознаками герпетичної, цитомегаловірусної інфекції, вірусної інфекції, зумовленої вірусом Епштейна-Барр на тлі безсимптомної токсоплазмозної інфекції у осіб із зміненням імунологічним профілем, виявленим та підтвердженим ІФА та ПЛР-діагностикою крові та інших біологічних рідин без явної клінічної симптоматики.

Результати обстежень та їх обговорення

Найчастіше токсоплазмозна інфекція у вагітних поєднувалася з неуточненою герпетичною інфекцією (n=300), неуточненою цитомегаловірусною інфекцією (n=300). Рідше – з неуточненим інфекційним мононуклеозом (n=110 – 36,0%). Клінічні прояви герпесу

виявлені у 5 вагітних, цитомегалії – у 2. Клінічні ознаки маніфестації EBV-інфекції (лихоманка, шийний лімфаденіт) відмічені тільки у 2 хворих.

У 98% жінок токсоплазмозна інфекція протікала без будь-яких клінічних проявів. Вкрай рідко спостерігалися субфебрилітет і лімфаденіт.

Усього ПРОТЕФЛАЗІД® приймали 192 вагітних у терміні 12–37 тижнів гестації, після ідентифікації CMV, HSV та EBV методами ІФА та ПЛР на фоні безсимптомної токсоплазмозної інфекції.

У 5 вагітних із виявленими антитілами класу М до герпесу 1 типу з клінічними ознаками лабіального герпесу на фоні застосування ПРОТЕФЛАЗІДУ® спостерігали швидку елімінацію з крові гострофазових антитіл класу IgA (n=2), IgM у 5 вагітних (1,12±0,58 од. екстинкції до застосування ПРОТЕФЛАЗІДУ® та негативний результат на 10-ту добу застосування препарату).

Тенденція елімінації гострофазових anti-CMV IgM у крові 3 вагітних на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® супроводжувалася нормалізацією рівня anti-IgM CMV с (1,80±0,81) од. опт. щільності до величини контрольних цифр – 0,31±0,05 (p>0,05). ПЛР-діагностика крові, слини, сечі CMV не виявила. У 2 вагітних з проявами субфебрилітету, шийного лімфаденіту (слина ПЛР EBV «+»), з виявленими anti-EBV до раннього капсидного антигену та anti-EBV IgM, до 14-го дня прийому препарату спостерігалася нормалізація рівня антигілогенезу anti-EBV до раннього капсидного антигену з 0,64 до 0,23±0,09 од. екстинкції (n=2) та зниження anti-EBV IgM з 1,44±4,12 до 0,76±0,02 од. опт. густини (p<0,05). При цьому вже на 7-й день прийому ПРОТЕФЛАЗІДУ® у них покращувалося загальне самопочуття, нормалізувалася температурна реакція, стихли прояви лімфаденіту, а до 14-го дня прийому ПРОТЕФЛАЗІДУ® підтверджено ПЛР-діагностикою елімінацію EBV зі слини.

Прийом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) протягом місяця сприяє елімінації EBV зі слини у 7 із 10 вагітних. У 3 вагітних, що залишилися, відмічено зниження вірусного навантаження. Продовжена терапія із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® по 12 крап. 2 рази на день протягом наступного місяця призвели до повної елімінації вірусу зі слини.

Таблиця 1. Динаміка відновлення негативного індексу авідності anti-IgG HSV 1 і 2 типів, anti-CMV IgG на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (n=76)

Показник	На початку лікування		Через 4 тижні		Через 8 тижнів		Через 12 тижнів	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Anti-HSV 1-2 «->	46	100,0	30	65	15	33	3	6
Anti CMV «->	30	100,0	15	50	10	33	4	13

З поданих у таблиці 1 даних видно, що на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® по 15 крап. 2 рази на день протягом місяця, негативний індекс авідності anti-HSV IgG діагностовано у 65% вагітних, через 8 тижнів прийому – у 33%, а через 12 тижнів – у 6%. Ефективність, за даним нормалізації індексу авідності anti-HSV IgG у крові вагітних, складала 97,0%.

У пацієнок із негативним індексом авідності anti-CMV IgG на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® по 15 крап. 2 рази на день протягом місяця, негативний індекс авідності anti-NSV IgG діагностовано у 50,0% вагітних, через 8 тижнів прийому – у

33%, а через 12 тижнів – у 13%. Ефективність за даними нормалізації індексу авідності anti-HSV IgG у крові вагітних становила 94,8%.

У 3 пацієнток низька авідність антитіл класу IgG до герпесу 1 і 2 типів зберігалася і після 12 тижнів застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®.

Негативний індекс авідності anti-IgG CMV був діагностований у крові 4 вагітних після 12-тижневого застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®.

Прийом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у 76 вагітних з негативною с авідністю anti-HSV IgG (n=46) та anti-CMV IgG «-» протягом 3 місяців призводить до нормалізації показників індексу авідності anti-IgG. Відповідно, після лікування – (58,6±2,2) проти (60,2±2,3)% у контрольній групі у вагітних з негативним індексом авідності до герпесу 1 типу до початку лікування та (57,2±2,1) проти (59,4±3,2)% (у контрольній групі) у пацієнток з негативною авідністю anti-CMV IgG до застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (p>0,05, табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка відновлення індексу авідності (M±m)% (anti-IgG CMV, anti-IgG HSV 1 і 2 типів) у вагітних з асоціативною токсоплазмозною інфекцією на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

	Контроль	До початку лікування	Протефлазид (n=76)	P
HSV (n=46)	60,2±2,34	отр.	58,6±2,2	>0,05
CMV (n=30)	59,4±3,2	отр.	57,2±2Д	>0,05

Кореляційний зв'язок виявлено у вагітних із зміним індексом авідності (anti-IgG CMV, anti-IgG HSV 1 і 2 типів) – між підвищенням рівня Т-хелперів-індукторів (CD4+, CD8+) та кількістю Т-цитотоксичних клітин (CD4+, CD88+) – (0,76±0,63). При цьому рівень Т-хелперів-індукторів (CD4+, CD8+) на тлі місячного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® знижувався, але статистично відрізнявся від рівня здорових – (40,23±2,39), порівнюючи з (31,43±3,56)% (p<0,05) і мало відрізнявся від рівня Т-хелперів-індукторів (CD4+, CD8+) у вагітних, які отримували у комплексній терапії віферон – (42,40±3,77)% (p>0,05).

Із представлених у табл. 3 даних видно, що прийом лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у 124 вагітних з високим антитілогенезом anti-CMV IgG, anti-HSV IgG, anti-EBV IgG на фоні токсоплазмозної інфекції, перешкоджає подальшому приросту антитіл класу IgG під час вагітності, хоча зниження рівня anti-IgG (CMV, HSV, EBV) було незначним, зменшуючи у такий спосіб ризик невиношування вагітності у 41% вагітних.

При цьому на фоні застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® знижувався ризик ускладнень під час вагітності: багатоводдя, маловоддя діагностовані у 3% вагітних із токсоплазмозною інфекцією.

У 10 вагітних і після розродження в крові зберігався нульовий індекс авідності anti-CMV IgG, anti-HSV IgG. Всі ці жінки ніяких клінічних ознак герпетичної, цитомегаловірусної інфекції не мали.

При цьому в крові новонароджених антитіла класу А, М до герпетичної інфекції, anti-IgM CMV, anti-IgM до раннього капсидного антигену EBV не були виявлені. Під час проведення ПЛР-діагностики крові T. gondii, CMV, HSV 1 і 2 типів, Епштейна-Барр не були виявлені.

Таблиця 3. Динаміка антитілогенезу anti-CMV IgG, HSV IgG, anti-EBV IgG (у МЕ/мл) у вагітних із токсоплазмозною інфекцією на фоні прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®

ІФА	Кількість вагітних		Контр-роль М±m	Отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (до лікування)	Отримували ПРОТЕФЛАЗІД® (після лікування)	Не отримували ПРОТЕФЛАЗІД®	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
	абс.	%								
anti-CMV IgG	40	13,0	0,22 ±0,06	1,90±0,12	1,60±1,10	2,40±0,19	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
anti-HSV IgG	54	18,0	0,26 ±0,06	2,11±0,02	1,90±0,04	2,44±0,03	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
anti-EBV IgG	30	10,0	0,32 ±0,04	2,43±0,05	2,00±0,01	2,60±0,04	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка:

p₁ – статистична достовірність різниці між величиною рівня anti-IgG у контрольній групі та рівнем anti-IgG у спостережуваній групі до початку лікування;

p₂ – статистична достовірність різниці між величиною рівня anti-IgG у контрольній групі та рівнем anti-IgG у спостережуваній групі після лікування;

p₃ – статистична достовірність різниці між величиною рівня anti-IgG у контрольній групі та рівнем anti-IgG у вагітних, які не отримували ПРОТЕФЛАЗІД® у час вагітності;

p₄ – статистична достовірність різниці між величиною рівня anti-IgG до та після застосування ПРОТЕФЛАЗІД®.

Висновки

1. Застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) протягом 3 міс. у терміні гестації 12–37 тижнів нормалізує індекс авідності anti-IgG CMV, anti-IgG HSV відповідно у 97% вагітних, перешкоджає формуванню в крові стійких сероконверсій anti-IgG у 41% вагітних з високим антитілогенезом anti-IgG CMV, anti-IgG HSV I типу, anti-IgG EBV на тлі безсимптомної токсоплазмозної інфекції.

2. При стійкому низькому індексі авідності anti-IgG CMV, HSV можуть бути рекомендовані повторні курси прийому лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® терміном від 1 до 3 міс.

3. Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє швидкій елімінації з крові гострофазових маркерів цитомегаловірусної, герпетичної та EBV-інфекції, елімінації EBV зі слини вагітних із поєднаною токсоплазмозною інфекцією, що перешкоджає маніфестації інфекційного процесу в період вагітності.

4. У дітей, народжених від інфікованих матерів з асоційованою токсоплазмозною інфекцією (CMV, HSV, EBV), які отримували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® під час вагітності, при ПЛР-діагностиці крові CMV, HSV, EBV не були виявлені.

5. Враховуючи високий ступінь токсикологічної безпеки лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® та відсутність рефрактерності при прийомі внутрішньо, починаючи з 12 тижнів вагітності, він може бути рекомендований з метою нормалізації імунологічного профілю у вагітних з поєднаною токсоплазмозно-вірусною інфекцією.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Азімова О. І. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі / О. І. Азімова, С. Н. Султанов, Ф. П. Нішанова // *Здоров'я жінки*. – 2011. – №2 (58). – С. 238–240.
2. Актуальні аспекти вроджених інфекцій у Росії / Ю. В. Лобзін, В. В. Васильєв [та ін.] // *Журнал інфектології*. – 2010. – №2. – С. 14–24.
3. Бенюк В. О. Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом / В. О. Бенюк, О. А. Диндар, П. О. Лихолай // *Здоров'я жінки*. – 2012. – №9 (75). – С. 116–120.
4. Васильєв В. В., Васильєва І. С. Токсоплазмоз / В. В. Васильєв, І. С. Васильєва // *Вибрані питання терапії інфекційних хворих*. – За ред. Ю. В. Лобзіна. – СП Фоліант, 2005. – С. 581–596.
5. Васильєв В. В. Прогноз порушень репродуктивної функції у жінок, хворих на хронічний токсоплазмоз / В. В. Васильєв, М. М. Кутарьова // *Сибірський медичний журнал*. – 2008. – №7. – С. 59–61.
6. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. / Ж. І. Возіанова. – К.: *Здоров'я*, 2000. – Т. 2. – С. 532–535.
7. Глуховець Б. І. Кого і що приховує «синдром раптової смерті немовлят» / Б. І. Глуховець, Н. Г. Глуховець // *Праці V з'їзду Російського товариства дитячих патологій (С.-П., 21–22 травня 2012 року)*. – С.-П. – С. 117–124.
8. Глей А. І. Цитомегаловірусна інфекція / А. І. Глей // *Therapia*. – 2007. – №4. – С. 27–28.
9. Інфекційна перинатальна патологія: розробка стратегії діагностики та клініко-лабораторного моніторингу/Т. І. Довгих, С.В. Барінов, Є.Г. Проданчук [та ін] // *Медичний алфавіт. Сучасні лабораторії*. – 2011. – №1. – С. 17–20.
10. Інструкція для медичного застосування препарату Протефлазид® (Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України №113 від 01.03.2011. Реєстраційне свідоцтво №UA/4220/01/01).
11. Корюкіна І. П. Синдром раптової смерті в структурі дитячої смертності Пермського краю / І. П. Корюкіна, Л. В. Софронова, Л. П. Санакоїва // *Пермський медичний журнал*. – 2011. – Т. XXVIII, №6. – С. 137–141.
12. Кудін А. П. Ця «нешкідлива» вірус Епштейна-Барр-інфекція. Частина 1. Характеристика збудника. Реакція імунної системи на вірус / А. П. Кудін // *Мед. новини*. – 2006. – №7. – С. 14–22. 216
13. Керівництво та атлас з інфекційних та паразитарних хвороб людини / За ред. Ю. В. Лобзіна, С. С. Козлова. – СПб.: Фенікс, 2008. – 932 с.
14. Львова І. І. Ефективність управління ризиком TORCH-інфекцій у новонароджених дітей у Пермському краї / І. І. Львова, І. Б. Яковлев, М. Ю. Новіков // *Дитячі інфекції*. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 18–21.
15. Марков І. С. Діагностика та лікування герпетичних інфекцій та токсоплазмозу / І. С. Марков. – К.: АртЕк, 2002. – 192 с.
16. Мельник М. М. Інфекційні захворювання. Керівництво для лікарів / За ред. В. І. Покровського, М. М. Мельника, П. К. Коровицького, А. І. Григорашенка [та ін.]. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
17. Нагорна В. Ф. Оцінка ефективності препарату Протефлазид® у схемах супресивної терапії герпетичної інфекції у пацієнтів зі звичним невиношуванням вагітності / В. Ф. Нагорна, С. В. Николаєва // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2006. – №1 (25). – С. 88–90.
18. Прилуцький О. С. Застосування індукторів інтерферону з метою зниження вірусу виділення при цитомегаловірусній інфекції / О. С. Прилуцький, Д. А. Лісниченко, Е. А. Майлян // *Імунологія та алергологія*. – 2004. – №2. – С. 7–8.

19. Раціональна лабораторна діагностика герпес-перинатальних інфекцій – основа клінічної ефективності / Т. І. Довгих, С. В. Барінов, Т. В. Кодцина, Е. М. Овчиннікова // Медичний алфавіт. – 2012. – Т. 1, №2. – С. 12–14.
20. Крамарьов С. О. Досвід застосування препарату Флавозід® при Епштейна-Барр-вірусній інфекції у дітей / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська // Сучасна педіатрія. – 2011. – №5 (39). – С. 1–5.
21. Смирнова А. І. Роль цитомегаловірусів в акушерській практиці та неонатології / А. І. Смирнова, С. В. Россіхіна, Н. С. Дюпіна // Вятський медичний вісник. – 2010. – №4. – С. 41–47.
22. TORCH-інфекції в акушерстві та неонатології / За ред. Т. К. Знам'янської. – К., 2008. – 200 с.
23. Тартаковська Р. Вроджена та набута цитомегаловірусна інфекція у дітей / Р. Тартаковська // Відомості Дагестанського державного педагогічного університету, природничі та точні науки. – 2012. – №2. – С. 79–84.
24. Чекман І. С. Вивчення безпеки препарату Протефлазід® за показниками місцево-подразнюючого алергічного, ембріотоксичного та мутагенного дій / І. С. Чекман // Національний медичний університет. – Київ, 1997 (за даними компанії).
25. Diagnosis of congenital infection / A. S. Martinez, L. A. Martinez, P. M. Teatino, J. Rodriguez-Grander // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2011. – V. 5. – P. 15–20.
26. Karczewski G. Diagnostic problems with congenital toxoplasmosis / G. Karczewski, E. Gołab // Przegł. Epidemiol. – 2011. – N 3 (65). – P. 451–454.
27. Epidemiological and clinicoimmunological monitoring of toxoplasmosis in the Omsk Region / T. I. Dolgikh, N. S. Zapariї, T. V. Kadtsyna, A. V. Kalitin // Med. Parazitol. (Mosk). – 2008. – №1. – P. 19–22.
28. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of Toxoplasma gondii – specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index / E. Petersen, M. Y. Borobio, E. Guy [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – V. 43 (4). – P. 1570–1574.
29. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis / J. E. Gómez-Marin, A. de-la-Torre [and others] // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2011. – N 5. – P. 1195–1217.
30. Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / M. Guerreiro, I. K. Na, A. Letsch [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40, N 6. – P. 1566–1576.
31. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data / J. Leung, M. G. Cannon, S. D. Gross, S. R. Bialek // BMC Infect. Dis. – 2012. – N 12 (1). – P. 334.
32. Toxoplasma gondii infection in pregnant women in China / X. J. Gao, Z. J. Zhao [and others] // Parasitology. – 2012. – N 139 (2). – P. 139–147.

Посилання: Ліпковська І. В., Маричереда В. Г., Головатюк І. Л., Головатюк О. П. Застосування Протефлазиду® у вагітних з асоційованою токсоплазмозною, герпетичною, цитомегаловірусною і Епштейна-Барр вірусною інфекцією. / Міністерство оборони України, військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – Проблеми військової охорони здоров'я // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Випуск №42, том 2. – За редакцією професора В.Я. Білого, Київ. – 2014, – С. 207–218.



Розділ 7

7.1. ПРОТЕФЛАЗИД®: КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

I. A. Zupanets, T. S. Sakharova

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, УКРАЇНА

PROTEFLAZID®: CLINICAL AND ECONOMIC SUBSTANTIATION FOR USE IN THERAPY OF HERPES INFECTION

I. A. Zupanets, T. S. Sakharova

National University of Pharmacy, Kharkiv, UKRAINE

Abstract

Epidemiological data indicate the widespread dissemination and constant dynamics of the incidence rate of herpesvirus infections due to a variety of forms and transmission paths of the virus, highly contagious and life-long persistence of the herpes virus in the body of the infected persons and the lack of effectiveness of existing treatments. Acyclic guanosine derivatives are the main group of antiviral drugs traditionally used for the causal treatment of herpes infections. They have a number of disadvantages, in particular formation of the virus resistance in a long-term use, the need to involve immunotherapy, as well as the high cost of treatment. The accumulated clinical experience with the original Ukrainian drug PROTEFLAZID® (drops) in treating viral infections, including HHV- infections, shows its high clinical efficacy and safety. A relative estimation of the course treatment costs of herpes-induced infections using antiviral drugs has demonstrated the economic expediency of PROTEFLAZID® with the purpose of treatment and maintenance therapy. PROTEFLAZID® takes the medium sized niche among other antiherpetic drugs. In addition, due to the multi-vector nature of its pharmacodynamic effects (direct antiviral, immunomodulating, interferon-stimulating, antioxidant, apoptosis-modulating, etc.) PROTEFLAZID® allows to exclude antioxidants, immunomodulators from the antiherpetic therapy scheme, or to adjust their use, and it can significantly reduce the cost per a course of treatment.

Key words: herpes infections; antiviral drugs; acyclic nucleosides; PROTEFLAZID®; clinical efficiency; cost of treatment.

Вступ

Серед вірусних захворювань герпесвірусні інфекції найбільш поширені за розповсюдженістю вірусів, різноманітністю шляхів передачі, високою контагіозністю, а також довічною персистенцією вірусу герпесу в організмі інфікованих та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування [24]. Захворюваність герпетичною інфекцією важко оцінити кількісно, частково через невизнаний або безсимптомний перебіг. Проте захворюваність герпесвірусними інфекціями у північноамериканських та європейських популяціях становить від 5 до 24 на 100 осіб населення на рік [29]. Доволі поширені віруси герпесу (HHV) у промислово розвинених країнах. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, проведених у країнах Європи, США та Канади, понад 95% імунокомпетентних осіб віком 50 років і старше, є серопозитивними до вірусу вітряної віспи і, отже, схильні до ризику розвитку захворювання оперізуючого герпесу [25]. Також показано, що середній вікдорослих, хворих на оперізуючий герпес, становить 59,4 року, причому 68% випадків припадає на осіб віком 50 років та старше. Захворюваність жінок достовірно перевищує таку кількість серед чоловіків [32]. Серопозитивними за цитомегаловірусною інфекцією є до 45% населення віком від 6 місяців до 79 років [27].

Потрапляючи в організм людини, вірус герпесу залишається в ньому довічно в латентному або персистуючому стані, іноді реактивується за сприятливих умов. У такий спосіб формується хронічна, прихована, рецидивна або прогресуюча інфекція, а також її ускладнення, які можуть спричинити тимчасову непрацездатність, розвиток онкологічних процесів та інших ускладнень, а також призвести до інвалідності чи смерті [5]. Захворювання на герпетичну інфекцію призводить і до значних економічних втрат, пов'язаних як із непрацездатністю пацієнта, так і з труднощами й тривалістю терапії захворювання [11]. Це зумовлено насамперед складністю стратегії паразитування та опортуністичними властивостями даних патогенів, поліорганністю поразок, наявністю численних ускладнень, а також мультифакторною природою деяких поразок [5]. Відомо, що основні відмінності реплікативного циклу вірусів сімейства герпесу пов'язують із більш складною структурою геному порівняно з іншими ДНК-вірусами. Зокрема, у цих вірусних агентів гени, що кодують структуру білка, складають всього лише 15% ДНК, тому більшість геному зайнята генами, відповідальними за синтез регуляторних протеїнів та ферментів. Це дає можливість вірусам герпесу виявляти паразитуючу дію, що включає можливість латентного, персистентного та реактивованого стану у зараженому організмі [5].

У зв'язку зі складністю лікування герпесу суттєвого значення набуває позитивна якість антигерпетичної терапії, що визначається як вартістю препаратів, так і тривалістю їх застосування для лікування захворювання та його ускладнень та/або профілактичного застосування. Зокрема, витрати на терапію Herpes Zoster (*Varicella zoster* – VZV, HHV-III) у Франції складають від €4 206 за рецидив; прямі витрати, пов'язані з терапією постгерпетичної невралгії у Швеції становлять до €939 або більше €19 млн на 100 000 населення [23, 28].

За останні десятиліття до клінічної практики увійшла значна кількість антигерпетичних препаратів, які відрізняються за походженням (природні, синтетичні), структурою та властивостями [17]. Знайшли своє застосування у терапії герпетичної інфекції й препарати рослинного походження. Серед них слід виділити ПРОТЕФЛАЗІД® – оригінальний український препарат, протівірусна дія якого зумовлена флавоноїдними глікозидами, що містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L. [1, 6, 26]. Завдяки наявності прямої протівірусної дії, а також здібності біологічно активних речовин Протефлазиду® активувати гуморальну та клітинну ланки імунітету, індукованого синтезом ендогенного інтерферону, препарат показав високу клінічну ефективність при лікуванні вірусних інфекцій, зокрема викликаних HHV.

У табл. 1 наведено основні препарати, які традиційно використовуються для лікування герпетичної інфекції. Відповідно до сучасних вимог, ідеальний протівірусний препарат має володіти широким спектром антигерпетичної дії (активність щодо вірусів герпесу I та II типів, *Varicella zoster* (VZV – HHV-II), Epstein-Barr (EBV – HHV-IV), цитомегаловірусів (CMV – HHV-V) та ін), низькою токсичністю, відсутністю негативного впливу на імунітет, здатністю добре проникати в клітину, діяти на вірус з високою вибірковістю, мати мінімальну загальну цитотоксичність, не викликати резистентності, не акумулюватись в організмі. Важливими є фармакокінетичні характеристики протигерпетичних препаратів – швидке досягнення інфікованих клітин, тривала присутність препарату в активній формі, а також зручний режим дозування (1–2 рази на день). Особливі вимоги до безпеки – антигерпетичний препарат повинен бути безпечним як при короточасному застосуванні (особливо у літніх людей, вагітних та дітей, зокрема новонароджених), так і при тривалій супресивній терапії.

Таблиця 1. Лікарські препарати, що застосовуються для лікування герпесвірусної інфекції

Параметр		ПРОТЕ-ФЛАЗІД®	Ацикло-вір	Вала-цикловір	Ган-цикловір	Фамцикловір
Біодоступність		Висока, понад 80%	Низька, 8–10%	Помірна, 50–60%	Низька, до 10%	Висока, до 77%
T ½, год		5–9	2–3	≥3	3–4	2–2,8
Фармакодинамічна дія		Противірусне, імуномодулююче, антиоксидантне, апоптозomodулююче	Проти-вірусне	Проти-вірусне	Проти-вірусне	Противірусне
Показання до призначення при захворюваннях, зумовлених вірусами:	HSV-I	+	+	+	–	–
	HSV-II;	+	+	+	–	+
	HHV-III – VZV	+	+	+	–	+
	HHV-IV – EBV	+	–	–	–	–
	HHV-V – CMV	+	–	+	+	–
	HHV-VI	–	–	–	–	–
	HHV-VII	–	–	–	–	–
	HHV-VIII	–	–	–	–	–
Наявність резистентності		–	+	+	+	+
Діти		З народження	Старше 2 років	Старше 12 років	Старше 12 років	Старше 12 років
Вагітність/лактація		Дозволено	Небажано/заборонено	Небажано	Заборонено	Небажано
Лікарська форма		Краплі	Пігулки	Пігулки	Пігулки	Пігулки

Здебільшого всі противірусні препарати малотоксичні – їх значення LD_{50} у тварин коливається від 2 000 мг/кг до 20 000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні [19]. Водночас більшість з них має широкий спектр небажаних побічних реакцій, зокрема, значною токсичною дією відзначається ганцикловір, якому властива виражена гематотоксичність (тромбоцитопенія, нейтропенія тощо). Окремо слід відзначити, що внаслідок високої токсичності та мутагенної активності противірусних препаратів, пацієнтам репродуктивного віку під час та до 90 днів після закінчення терапії необхідно використовувати ефективні методи контрацепції [21]. Це певною мірою звужує нішу застосування препарату (важкі випадки цитомегаловірусної інфекції (CMV), інфекційні захворювання у трансплантології, у пацієнтів ВІЛ/СНІД та ін.) [13, 20]. Недостатня вивченість або потенційна негативна дія помітно обмежує застосування більшості антигерпетичних препаратів у дітей, а також у жінок у період вагітності та лактації, коли перед практичним терапевтом стоїть проблема оцінки «користь-ризик» для пацієнта. У педіатрії, особливо у дітей

молодшого віку, асортимент антигерпетичних препаратів помітно звужений і часто обмежений ацикловіром (з 2 років), інозином пранобексом (старше року), а також протекфлазидом, який можна застосовувати з перших днів життя дитини [26]. Слід зазначити, що лише препарат ПРОТЕФЛАЗИД® не має прямих протипоказань для застосування у період вагітності та лактації [6].

Як зазначалося вище, важливе значення при виборі препаратів мають їх фармакокінетичні характеристики, оскільки від них залежить швидкість і повнота доставки активного агента до мішені. Зазвичай ациклічні аналоги гуанозину, серед яких «золотий стандарт» антигерпетичних препаратів – ацикловір, виявляють низьку біодоступність [18]. У своїй більшості широко антигерпетичні препарати, що використовуються в клініці, фактично є модифікаціями ацикловіру, отриманими з метою збільшення його біодоступності при збереженні активності, що мінімум не поступається такій ацикловіру [8]. Іншою важливою фармакокінетичною характеристикою, що визначає ефективність та частоту призначення антигерпетичного препарату, є період його напіввиведення [30]. У цьому аспекті ПРОТЕФЛАЗИД® перевершує ацикловір та інші антигерпетичні препарати, оскільки $T_{1/2}$ близько 12 год визначає кратність застосування цього препарату двічі на добу. Антигерпетичні препарати, які представлені на фармацевтичному ринку України, за винятком пенцикловіру, що знайшов оптимальне застосування при зовнішніх аплікаціях, і фоскарнета, що зазвичай використовується при резистентності штамів вірусу до інших препаратів в ін'єкційній формі, за рівнем біодоступності розташовуються в такому порядку: ПРОТЕФЛАЗИД® \geq фамцикловір > валацикловір > ганцикловір > ацикловір (табл. 1).

Ще однією з важливих вимог до антигерпетичних препаратів є широта протівірусної дії [15]. Відомо, що сучасні протівірусні препарати повинні мати високу специфічність до збудників герпетичних інфекцій – вірусів простого герпесу I та II (HSV-I та HSV-II), CMV, EBV, вірусів герпесу людини типу VI A (HHV-VI A) та VI B (HHV-VI B) тощо. Зазвичай більшість антигерпетичних препаратів виявляє активність до різних штамів вірусу герпесу, які різняться до них чутливістю, що і визначає вибір лікарського засобу терапії захворювання. Відомо, що ганцикловір, на відміну від ацикловіру, фамцикловіру, ПРОТЕФЛАЗИДУ® та деяких інших препаратів, ефективніший при цитомегаловірусній інфекції, ніж для терапії вірусу простого герпесу [7, 16, 21]. Показано, що більшість симптомів EBV-інфекції пов'язані не з прямою цитопатичною дією вірусу в інфікованих тканинах, а з опосередкованою імунопатологічною відповіддю EBV-інфікованих В-лімфоцитів, що циркулюють у крові та перебувають в клітинах уражених органів. Саме тому аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір тощо) та інгібітори полімерази (фоскарнет), що пригнічують реплікацію EBV та зменшують вміст вірусу в слині (але не санують її повністю), не мають клінічного ефекту на тяжкість і тривалість симптомів EBV-інфекції, зокрема, при інфекційному мононуклеозі. У цьому контексті значною перевагою ПРОТЕФЛАЗИДУ® перед іншими антигерпетичними препаратами є наявність у нього імунomodуючої дії, що потенціє клінічну ефективність [6, 26]. Слід звернути увагу на серйозний недолік, який мають усі без винятку ациклічні нуклеозиди: за своїм механізмом дії вони пригнічують тільки ті герпесвіруси, що активно розмножуються (реплікуються). Отже, навіть найефективніше разове використання курсу будь-якого хімотерапевтичного препарату жодною мірою не запобігає можливому рецидиву тієї ж герпесвірусної інфекції або, тим паче, нової герпесвірусної інфекції спорідненим штамом чи новим типом герпесвірусу. Ймовірно, це найсерйозніше обмеження існуючої хімотерапії герпесвірусних інфекцій [2]. Не можна також не відмітити

значну резистентність до ацикловіру та інших ациклічних нуклеозидів у пацієнтів (до 10%) на відміну від ПРОТЕФЛАЗИДУ®, щодо якого такі дані відсутні [8]. Отже, при практичному виборі оптимального протигерпетичного засобу, з урахуванням усього вищевикладеного, коло препаратів суттєво звужується і вибір багато в чому визначається ціною препарату, точніше, вартістю курсу лікування, що дає найкращий результат.

Терапія герпетичних захворювань, залежно від їхньої складності, є тривалою і зазвичай не обмежується одним препаратом. Тривалість терапії герпетичної інфекції визначається орієнтовно та залежить від низки чинників (тяжкість захворювання, стан імунної системи, властивості антигерпетичного препарату тощо). Клінічний досвід показує, що терапія герпетичної інфекції (зокрема, HHV III–V типів) ділиться на декілька етапів [9, 10]. Перший етап – лікування в гострий період хвороби (або рецидив захворювання). Для терапії показано протівірусні препарати, що застосовуються нерідко одночасно місцево та перорально (парентерально), курс лікування зазвичай триває 5–10 днів. Другий етап – терапія у стадії ремісії. Після стихання основних клінічних проявів для стимуляції завершення імунної відповіді застосовуються імуномодулятори чи адаптогени рослинного походження. Також використовуються препарати інтерферонів або індукторів їхньої продукції, проводиться симптоматичне, загальнозміцнююче, фізіотерапевтичне лікування, санація вогнищ інфекції, продовжується терапія хронічних запальних захворювань. Тривалість етапу – 30–60 днів залежно від клініко-лабораторних показників активності захворювання [2, 5, 31]. Специфічні протівірусні препарати займають основне місце на першому, а також використовуються на другому етапі терапії. Враховуючи тривалість та комплексність терапії герпесу, у багато в чому визначальним є вартість курсу лікування, а також профілактичного застосування антигерпетичних засобів. Вартість препаратів для лікування герпесу варіює від десятків до тисяч доларів США (Фоскарнет). Враховуючи невисоку купівельну спроможність населення України, основний ціновий сегмент препаратів для лікування простого герпесу, ґрунтуючись на вартості упаковки, становить близько \$60. На сьогоднішній день асортимент препаратів для лікування інфекцій, спричинених вірусами герпесу, обмежується списком, наведеним у таблиці 2.

Одне із центральних місць у терапії герпетичних інфекцій займає ацикловір, представлений на ринку України значною кількістю виробників (компанія «Stada Arzneimittel AG», Німеччина; АТ «Лекхім», Харків, Україна; корпорація «Артеріум», Україна та ін.). Середньозважена роздрібна вартість препаратів ацикловіру в Україні (станом на березень 2016 р.) коливається від \$0,9 до 1,1 (22–28 грн) за упаковку вітчизняних виробників (Ацикловір 200 мг, №20 виробництва ПрАТ «Дарниця», Україна) до \$5,6 (140 грн) – зарубіжних (Ацикловір 200 мг, №25 виробництва «Stada Arzneimittel AG», Німеччина). Зазвичай тривалість терапії оперізуючого герпесу (гострий період захворювання) ацикловіром становить до семи днів. Частота прийому препарату – 800 мг 5 разів на добу – пов'язана з незадовільними фармакокінетичними характеристиками та нерідко вимагає імуномодулюючої терапії [18]. При цьому вартість курсу терапії в гострій стадії захворювання коливається від \$7 до 40 (від 175 до 1 000 грн), залежно від виробника препарату. При профілактичному (протирецидивному) застосуванні ацикловіру відзначаються фактично пропорційні витрати. Валацикловір представлений на українському ринку низкою виробників (ВАТ «Фармак», Україна – Валавір®, ВАТ «Київмедпрепарат», Україна – Вальтровір, компанія «GlaxoSmithKline», Велика Британія – Вальтрекс™ тощо), має кращі фармакокінетичні характеристики, що дозволяє його застосовувати три рази на добовому дозуванні

Таблиця 2. Вартість курсу лікування герпесвірусної інфекції

Препарат, дозування	Середньозважена роздрібна ціна за упаковку	Нозологія	Курс лікування	Вартість курсу
ПРОТЕ-ФЛАЗИД®, 30 мл	~\$11 274 грн	Оперізуючий герпес CMV Інфекційний мононуклеоз	по 7 крапель 2 рази на день протягом наступних 3 днів; по 12–15 крапель 2 рази на день протягом наступних 2–4 тижнів; <i>підтримуюча терапія</i> по 10 крапель на добу протягом 2–4 місяців без перерви	\$33 830 грн
Ацикловір, 200 мг №20	від \$0,9 (22 грн) до \$5,6 (140 грн)	Оперізуючий герпес	800 мг 5 разів на добу протягом 7 днів; <i>комплексна терапія</i> : додатково інтерферон альфа-2b 1 млн МО внутрішньом'язово + 2 млн МО підшкірно у кілька точок навколо зони, до 7 днів	від \$7 (175 грн) до \$40 (1 000 грн) додатково від \$138 (~3 470 грн)
Валацикловір, 500 мг №10	від \$5,2 (131 грн) До \$9 (230 грн)	Оперізуючий герпес	1 000 мг протягом 7 днів; <i>комплексна терапія</i> : додатково імуностимулятор (наприклад, поліоксидоній 6 мг на добу) 5 днів; антиоксиданти (вітамін групи В та С) внутрішньом'язово, 5 разів з інтервалом через день	\$50 (~1 250 грн) додатково від \$40 (~1 000 грн)
		CMV	2 000 мг 4 рази на день протягом 90 днів	\$520 (~13 000 грн)
Ганцикловір, 450 мг №60	від \$400 (10 000 грн) до \$650 (16 500 грн)	CMV	900 мг (2 таблетки на день) протягом 21 дня	від \$400 (10 000 грн) до \$650 (16 500 грн)
Фамцикловір 500 мг №14	\$107 (~2 700 грн)	Оперізуючий герпес	1 500 мг (3 таблетки на день) протягом 7 днів	\$160 (~4 050 грн)

1 000 мг протягом 7 днів при лікуванні оперізуючого герпесу. Середньозважена ціна препарату відрізняється залежно від виробника – від \$5,2 (131 грн) (Вальтровір, 500 мг, №10) до \$9 (230 грн) (Вальтрекс™, 500 мг №10), тому вартість курсової терапії валацикловіром оперізуючого герпесу може сягати \$50 (~1 250 грн). Лікування цитомегаловірусної інфекції валацикловіром більш тривале (90 днів і більше) і вимагає застосування 2 000 мг (4 таблетки) на день. При цьому вартість місячного курсу зростає до \$520 (~13 000 грн) та вище [14, 18]. Ганцикловір, який проявляє найбільшу ефективність при різних видах герпетичної інфекції, є препаратом вибору для терапії цитомегаловірусної інфекції [30]. Цей препарат знаходиться у найбільш високому ціновому діапазоні, що відбивається на

вартості курсу лікування (табл. 2). На ринку України переважає ін'єкційна форма препарату (Ганцикловір-Фармекс – ТОВ «Фармекс Груп», Україна; Цимевен, компанія «F.Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцарія), однак є і оральна форма (Вальцит, 450 мг, №60), ціна 1 упаковки якої досягає \$650. Для терапії цитомегаловірусної інфекції препарат застосовується у дозі 900 мг (2 таблетки) протягом 21 дня (~1 упаковка). Значну ефективність виявляє і фамцикловір (Фамвір, Novartis Pharmaceutica S.A., Швейцарія), проте ціновий діапазон препарату та необхідність терапії оперізуючого герпесу в дозі 1 500 мг (одна таблетка три рази на день) протягом 7 днів, піднімають вартість терапії до понад сотні доларів (~4 000 грн) та вище [18].

Показано, що похідні гуанозину виявляють переважно противірусну активність, що потребує додаткової імуномодулюючої терапії, застосування антиоксидантів (вітаміни E, C), а за необхідності – нестероїдних протизапальних препаратів [3]. Основою сучасної імунотерапії герпесвірусних інфекцій є препарати інтерферонів та імуноглобулінів. Призначення такої терапії, виключаючи окремі показання, відповідає високому рівню доказовості. Імунотерапія не може замінити противірусну хіміотерапію, проте додавання імунотерапевтичних препаратів дозволяє підвищити ефективність лікування, скоротити курс терапії та запобігти індукції резистентності до ациклических аналогів гуанозину. Водночас така поліфармація ускладнює лікування герпесвірусної інфекції, нерідко вимагає залучення медичного персоналу, суттєво підвищує фінансові видатки лікування [5]. Зокрема, вартість людського рекомбінантного інтерферону альфа-2а, залежно від лікарської форми, дозування та виробника, коливається в діапазоні від \$7 до 95 (від 180 до 2 400 грн) за упаковку, а інтерферону людського рекомбінантного альфа-2b – \$5–34,5 (від 130 до 870 грн). Звідси витрати на лікування оперізуючого герпесу вітчизняним ацикловіром з урахуванням щоденного застосування інтерферону людського рекомбінантного альфа-2b (Інтроферобіон, ПАТ «Фармстандарт Біолік») за схемою 1 млн МО внутрішньом'язово, а також 2 млн МО підшкірно кілька точок навколо ураженої зони тривалістю до 7 днів підвищує вартість терапії, порівнюючи з монотерапією ацикловіром, більш ніж утричі.

Значний інтерес сьогодні становлять препарати, які мають багатоспрямовану дію щодо герпесвірусної інфекції – пряму противірусну, імунокоригуючу, інтерферонстимулюючу, антиоксидантну, апоптозмодулюючу дії тощо. Такі фармакодинамічні властивості має препарат ПРОТЕФЛАЗІД[®], відмінною особливістю якого є природне походження, що забезпечує тропність до організму людини та високий профіль безпеки, дозволяє призначати препарат вагітним і тим, хто годує груддю, а також дітям від народження. Крім того, ПРОТЕФЛАЗІД[®] займає середньовартісну нішу серед інших антигерпетичних препаратів – середньозважена роздрібна ціна препарату станом на березень 2016 р. складає ~ \$11 (274 грн). Завдяки широті своєї фармакодинамічної дії ПРОТЕФЛАЗІД[®] дозволяє виключити зі схеми антигерпетичної терапії антиоксиданти, імунокоректори або коригувати їх застосування, що дозволяє суттєво знизити вартість витрат за курс лікування. Зокрема, вартість лікування гострого герпесу з використанням препарату ПРОТЕФЛАЗІД[®] становить у середньому \$11 (від 288 до 330 грн) на місяць, що значно нижче вартості терапії іншими препаратами. Слід відзначити, що при застосуванні препарату як з лікувальною, так і профілактичною (протирецидивною) метою протягом одного місяця, достатньо одного флакону, що не тільки економічно виправдане для споживача, а й підвищує його комплаєнтність до лікування.

Висновки

1. Огляд літературних даних щодо клінічного досвіду застосування оригінального вітчизняного препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) свідчить про ефективність та безпеку зазначеного протівірусного препарату, підкріплених економічною доцільністю, що є вагомим обґрунтуванням на користь його вибору серед інших протигерпетичних засобів.

2. На підставі результатів фармакоекономічного аналізу показано доцільність застосування крапель ПРОТЕФЛАЗІД® для лікування герпесіндукованих захворювань, що дозволяє зменшити витрати пацієнта на лікування та домогтися оптимального клініко-економічного ефекту.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Дубоссарська З. М., Дубоссарська Ю. А. Герпетична інфекція у жінок: складнощі у вирішенні проблеми. Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2007. – №5 (8). – С. 38–40.
2. Ісаков В. А., Архіпова Є. І., Ісаков В. Д. Герпесвірусні інфекції людини. – СПб.: СпецЛіт, 2013. – 670 с.
3. Ісаков В. А., Рибалкін С. Б., Романцов М. Г. Герпесвірусна інфекція (Рекомендації для лікарів). – СПб., 2006. – 96 с.
4. Ісаков В. А., Сільков С. А., Мошетова Л. К., Чернакова Г. М. Сучасна терапія герпесвірусних інфекцій: Посібник для лікарів. – СПб., М., 2004. – 168 с.
5. Казмірчук В. Є., Мальцев Д. В. Рекомендації щодо лікування герпесвірусних інфекцій людини // Український медичний журнал. – 2012. – №5 (91) – IX/X Електронний ресурс. Доступ до файлу: <http://www.umj.com.ua/article/42561/rekomendacii-po-lecheniyu-gerpesvirusnykh-infekcij-cheloveka>
6. Камінський В. В., Шалько М. М., Гриневич О. Й. Протефлазід у вагітних: системний огляд результатів післяреєстраційних спостережень за безпечністю та ефективністю застосування // Здоров'я жінки. – 2014. – №6 (92). – С. 160–164.
7. Кері Ч., Лі Х., Велтє К. Терапевтичний довідник Вашингтонського університету. Пров. з англ. за ред. Д. В. Самойлова та М. А. Осипова, 2-ге російське видання. – М.: «Практика», 2000. – 879 с.
8. Коровіна О. М., Куханова М. К., Кочетков С. Н. Пошук інгібіторів реплікації вірусу герпесу: 30 років після ацикловіру // Biotechnologia Acta. – 2013. – V. 6, №4. – С. 78–85.
9. Кускова Т. К., Белова Є. Г. Сімейство герпесвірусів на етапі. Лікуючий лікар. – 2004. – №5/4. Електронний ресурс. Доступ до файлу: <http://www.lvrach.ru/2004/05/15>
10. Нікулін Л. А., Александрова О. К., Сівак В. В., Боровікова Є. В. Герпетична інфекція (Herpes simplex), 2000. Електронний ресурс. Доступ до файлу: <http://www.infectology.ru/ruk/herpes/index.aspx>
11. Редькін Ю. В., Одокієнко О. Ю. Поліоксидоній у комплексній терапії хворих на рецидивуючий генітальний герпес: клінічна та фармакоекономічна ефективність. Електронний ресурс. Доступ до файлу: <http://www.mediasphera.ru/journals/vestnik/detail/125/1517/>
12. Шестакова І. В., Юшук Н. Д. Сучасні підходи до лікування Епштейна-Барр-вірусної інфекції у дорослих // Лікар. – 2001. – №2 (<http://www.lvrach.ru/2011/02/15435133/>)
13. Akalin E., Sehgal V., Ames S., et al. Cytomegalovirus Disease in High Risk Transplant Recipients Despite Ganciclovir or Valganciclovir Prophylaxis / American Journal of Transplantation. – 2003. – V.3, №6. – P. 731–735.
14. Beeson W. H., Rachel J. D. Valacyclovir Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Infection або Infection Recurrence Following Laser Skin Resurfacing Dermatologic Surgery. – 2002. – V. 28, №4. – P. 331–336

15. Brady R. C., Bernstein D. I. Treatment of herpes simplex virus infections // *Antiviral Research.* – 2004. – V. 61, №2. – P. 73–81.
16. Chrisp P., Clissold S. P. Foscarnet. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Immunocompromised Patients with Cytomegalovirus // *Retinitis Drugs.* – 1991. – V. 41, №1. – P.104–129.
17. De S. K., Hart J. C., Breuer J. Herpes simplex virus and varicella zoster virus: recent advances in therapy // *Curr Opin Infect Dis.* – 2015. – V. 28, №6. – P.589– 595.
18. De Clercq E. Antiviral drug in current clinical use // *Journal of Clinical Virology.* – 2004. V. 30, №2. – P. 115–133.
19. Drug Bank database, Drug Bank Version: 3.0 [Електронний ресурс] – доступ до файлу – <http://www.drugbank.ca/>
20. Duncan S. R., Grgurich W. F., Iacono A. T., et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 1994. – V.150, №1. – P. 146–52.
21. Faulds D., Heel R., Ganciclovir. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cytomegalovirus Infections // *Drugs.* – 1990. – V. 39, №4. – P.597–638
22. Acosta E. P., Fletcher C. V. Valacyclovir // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 1997. – V. 31, №2. – P.185–191.
23. Blein C., Gavazzi G., Paccalin M., Baptiste C., Berrut G., Vainchtock A. Burden of herpes zoster: the direct and comorbidity costs of herpes zoster events in hospitalized patients over 50 years in France // *BMC Infect Dis.* – 2015. – V. 19. – №15. – P. 350
24. Bricout H., Haugh M., Olatunde O., Prieto R. G. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review // *BMC Public Health.* – 2015. – V. 15. – P.466–480.
25. Johnson R. W., Alvarez-Pasquin M.-J., Bijl M. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective // *Ther Adv Vaccines.* – 2015. – V. 3 (4). – P.109–120.
26. Kaminsky V. V., Litus O. I., Grynevych O. Y., et al. Proteflazid®: efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review) // *Science and Education Studies.* – 2015. – V3, №2(16). – P. 705–727.
27. Korndewal M. J., Mollema L., Tcherniaeva I., van der Klis F. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. // *J Clin. Virol.* – 2015. – V. 63. – P.53–58.
28. Nilsson J., Cassel T., Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden // *BMC Infect Dis.* – 2015. – V. 15. – P.215–221
29. Pinchinat S., Cebrian-Cuenca A., Bricout H., Johnson R. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review // *BMC Infect Dis.* – 2013. – V. 13. – P. 170–183
30. Tan B. H. Cytomegalovirus Treatment // *Curr. Treat. Options. Infect. Dis.* – 2014. – V. 6(3). – P. 256–270
31. White P. J., Garnett G. P. Use of antiviral treatment and prophylaxis unlikely to have a major impact on the prevalence of herpes simplex virus type 2. // *Sex Transm Infect.* – 1999. – V. 75(1). – P.49–54.
32. Yawn B., Gilden D. (2013) The global epidemiology of herpes zoster // *Neurology.* – V. 81. – P.928–930.
33. Whitley R. J., Kimberlin D. W., Roizman B. Herpes Simplex Viruses Clinical Infectious // *Diseases.* – 1998. – V. 26. – P.541 – 555.

Посилання: Zupanets I. A., Sakharova T. S. Proteflazid®: clinical and economic substantiation for use in therapy of herpes infection // *Clinical pharmacy.* – 2016. – Vol. 20, No. 3, – P. 6–12.

7.2. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗИД® У ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Г. М. Войтенко, І. В. Коханов

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

THE PHARMACOECONOMIC BASIS OF USE OF PROTEFLAZID® IN THE TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS

G. M. Voitenko, I. V. Kokhanov

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, UKRAINE

Abstract

The human papillomavirus (HPV) is commonly prevalent. Therapy of HPV is difficult due to the small arsenal of drugs which are effective in the cure of this pathology. Antiviral herbal preparation proteflazid is an effective pharmaceutical for the treatment of HPV. This is due to the wide spectrum of pharmacological activity of proteflazid. Proteflazid's therapeutic activity and capability of correction of auxiliary HPV pharmacotherapy lead to high efficiency of treatment and significant reduction in the cost of treatment of the disease without compromising its effectiveness.

Key words: human papillomavirus infection, proteflazid.

Вступ

Папіломавірусна інфекція є широко розповсюдженим захворюванням, що передається зазвичай статевим шляхом [2]. Зокрема, у США вірусом папіломи людини (ВПЛ) заражено від 19,6 до 44,8% жіночого населення залежно від вікових груп [1]. За даними різних дослідників, від 1,3 до 72,9% сексуально активних чоловіків є носіями ВПЛ. Відомо, що у більшості випадків вірус спонтанно зникає, проте у 5–15% жінок ВПЛ викликає хронічну інфекцію шийки матки, рідше – вувльви, піхви. Нерідко ВПЛ вражає аногенітальну зону людини і може викликати доброякісні та злоякісні новоутворення [3]. В даний час відомо більше 100 генотипів ВПЛ, і принаймні 15 з них можуть викликати онкологічні захворювання. Хронічна інфекція онкогенними типами ВПЛ міцно затвердилася як необхідна ознака передракових станів, а також раку шийки матки, пухлинних уражень вувльви, піхви, ануса, пеніса і ротоглотки [3]. Показано, що жінки, у яких довго персистує ВПЛ у шийці матки, у 65 разів частіше схильні до ризику захворювання на рак шийки матки на відміну від жінок, у яких даний вірус відсутній. Ризик захворювання суттєво підвищується для жінок віком від 30 років, інфікованих ВПЛ високого онкогенного штаму (включаючи типи ВПЛ 16, 18, 48, 56) [2, 5]. Терапія даного захворювання важлива і актуальна, оскільки зберігає здоров'я та життя пацієнта.

ВПЛ належить до сімейства паповавірусів і є невеликими ДНК-вірусами, характерна особливість яких полягає у здатності викликати проліферацію епітелію шкіри та/або слизових оболонок [2, 12]. Існує близько 100 видів ВПЛ, різних за будовою ДНК, більшість з яких молекулярно клонована та секвенована. Відомо про 30 типів вірусів, що вражають аногенітальну зону, серед них до вірусів високого ризику онкогенного захворювання належать ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Максимальна інфікованість, зумовлена ВПЛ, зазначається у віковому діапазоні 18–28 років, проте у старшому віці

через вікові зміни імунного та гормонального характеру підвищується ризик канцерогенезу, пов'язаного з ВПЛ.

Мета дослідження

Фармакоекономічний аналіз результатів застосування різних лікарських засобів у терапії папіломавірусної інфекції на основі доступних наукових публікацій.

Результати та обговорення

Нині єдиних стандартів терапії ВПЛ немає [6, 11]. Водночас арсенал препаратів для специфічної фармакотерапії даного захворювання досить вузький, оскільки згідно з сучасними уявленнями, заснованими на даних доказової медицини, обмежений. Більшість відомих засобів, що пригнічують реплікацію вірусу простого герпесу (ацикловір, ганцикловір тощо), виявилися неефективними при лікуванні аногенітальної ВПЛ-інфекції [9]. Однак показано, що деякі противірусні препарати (лопіновір) в експерименті виявили активність щодо ВПЛ [25]. На цей момент проходять клінічні дослідження активності та безпеки лопіновіру у пацієнтів, які страждають на ВПЛ, проте науково підтверджених даних його ефективності поки немає [26]. У табл. 1 наведено основні методи терапії вірусу папіломи людини.

Таблиця 1. Класифікація симптоматичних/етіотропних методів боротьби з ВПЛ

Методи	Лікування/профілактика	Тип терапії
Деструктивні	Хірургічне висічення	Симптоматична
Фізичні	Електрохірургічні методи, кріотерапія, лазеротерапія, радіохірургія, плазмозна хірургія	Симптоматична
Хімічні	Азотна кислота, трихлороцтовова кислота, фerezол, солковагін, солкодерм	Симптоматична
Цитотоксичні методи	Подофілін, подофілотоксин, 5-фторурацил	Проапоптична дія
Імунологічні методи	Інтерферони, ізопрінозин, глікопін, імуномакс	Імуномодулююча дія
Вакцинація	2-валентна вакцина, 4-валентна вакцина	Імуномодулююча дія
Противірусна терапія	ПРОТЕФЛАЗИД®	Етіотропна (пряма противірусна), апоптозmodулююча, імуномодулююча дії

Одним із ефективних методів боротьби з ВПЛ є вакцинація [13]. В даний час у клініці використовуються два види вакцин проти ВПЛ, механізм дії яких пов'язаний з включенням клітинного імунітету, а також активацією нейтралізуючих антитіл класу імуноглобуліну G [8]. Вони виготовлені з очищених структурних білків L1, що формують типоспецифічні для ВПЛ порожні раковини або вірусоподібні частинки (VLPs) – ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – чотирьохвалентна вакцина та ВПЛ-16, ВПЛ-18 – двовалентна вакцина. Вакцини не містять живих біологічних продуктів або вірусних ДНК (неінфекційні). Вакцини проти ВПЛ призначені для профілактики захворювання, але не для терапії. Слід зазначити, що вакцина не захищає проти всіх типів ВПЛ, це означає, що вона не буде запобігати всім випадкам цервікального раку або

статевих папілом. Приблизно 30% випадків цервікального раку не будуть запобігатися вакцинації (необхідне регулярне проведення ПАП-тесту), оскільки вакцина не впливає на інші онкогенні штами. Також вакцина не запобігає приблизно 10% випадків статевих папілом і при цьому не попереджає інших статевих інфекцій. Показано, що вакцинація була менш ефективною у молодих жінок, які вже були інфіковані одним із типів ВПЛ, від яких захищає вакцина. Слід зазначити і той факт, що рак шийки матки може виявлятися через 15–20 років після зараження ПВЧ, тобто досвід застосування даного препарату повною мірою недостатній. Роздрібна ціна вакцини становить у середньому \$120 за одну дозу. Для повної вакцинації потрібно три ін'єкції, що збільшує вартість курсу до \$360 [7]. Також для вакцинації потрібне залучення медичного персоналу відповідної кваліфікації.

Таблиця 2. Препарати для лікування папіломавірусної інфекції

Параметр	ПРОТЕ-ФЛАЗИД®	Інозин пранобекс	Солко-дерм	Подофіло-токсин	Подо-філін	5-фторурацил	Імікві-мод
Токсичність	Низька	Низька	-	Токсичний	Токсичний	Токсичний	Помірна
Біодоступність	Висока, до 80%	Добра >60%	Не всмоктується	Низька (>0,3%)	Низька (>0,3%)	Низька (>1%)	Низька (>0,9%)
t _{1/2} , год	5–9	0,9	-	До 12 год	До 12 год	До 10 год	До 20 год
Фармакологічна дія (тип терапії)	Пряма протівірусна (ВПЛ), імуностимулююча, антиоксидантна, апоптозозмодуюча дії	Імуностимулююча дія	Деструктивна дія	Проапоптотична дія	Проапоптотична дія	Цитостатична дія	Імуностимулююча дія
Наявність реєстрації в Україні	+	+	+	+	-	-	+
Шлях застосування	Перорально/вагінально	Перорально	Зовнішньо	Місцево	Місцево	Місцево	Місцево
Діти	З народження	Діти старше 1 року	Діти старше 5 років	Заборонено	Заборонено	Заборонено	Не рекомендується
Вагітність/лактація	Дозволено	Небажано	Небажано	Заборонено	Заборонено	Заборонено	Заборонено

Тривалість курсу	12–15 крапель 2 рази щодня протягом 3 міс. орально; вагінальні тампони/ супозиторії 2 рази на добу протягом 14 діб	2 таблетки 3 рази на добу, курс лікування 14–28 днів	Одно-разове застосування	4 цикли з інтервалом у 4 доби: 2 рази на добу протягом 3 днів	4 цикли з інтервалом у 4 доби: 2 рази на добу протягом 3 днів	1 раз на ніч протягом тижня або 1 раз в тиждень протягом 10 тижнів	3 рази в тиждень тривалістю до 16 тижнів
Лікарська форма	Краплі/ супозиторії	Пігулки 500 мг, №50	Розчин для зовнішнього застосування, 1 ампула по 0,2 мл	Крем, 1 туба, 5 г	Крем, 1 туба, 10 г	Крем, 1 туба, 40 г	Крем, 250 мг у саше, №12
Ціна за упаковку/ грн	300/180	180	450	330	786	1836	1600

Серед симптоматичних препаратів, які мають місцеву дію, що припікає, призначених для терапії ПВЧ, виділяється солкодерм (табл. 2). Солкодерм є кератолітичним засобом, діючою речовиною якого є продукти взаємодії органічних кислот та іонів металів з азотною кислотою. Препарат застосовується у вигляді розчину, що містить нітрати у кількості 0,02 мг/мл. Солкодерм має обмежену місцеву дію на патологічно змінені тканини при місцевому застосуванні. Препарат проникає в оброблену тканину, викликаючи надалі муміфікацію патологічної тканини, у міру посилення якої струп темніє і за кілька днів самостійно відпадає. Загоєння відбувається швидко. Хімічним препаратом, що викликає слабку деструктивну дію, є 80–90% трихлороцтова кислота (ТХО). Застосування ТХО найефективніше при невеликих гострокінцевих або вульгарних папіломах, але знижується при великих або ороговілих ураженнях. Нерідко препарат потребує повторного застосування через 1–2 тижні. Слід зазначити, що використання даних препаратів вимагає особливої обережності через можливість викликати сильні больові відчуття та утворення виразок, а згодом і рубців, що нерідко вимагає залучення кваліфікованого медичного персоналу. Ціна на препарат солкодерм виробництва MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцарія, коливається від 394 до 512 грн. Препарат є нестабільним, тому повторне застосування вимагає відкриття нової ампули. Нерідко успішна терапія вимагає повторного застосування препарату, що значно підвищує її вартість. Також для терапії ВПЛ використовуються цитостатичні та противірусні препарати – подофілін, подофілотоксин, 5-фторурацил (табл. 2) [16, 17]. Подофілін, що є смолою, отриманою з рослини *Podophyllum peltatum* і *P. emodi*, застосовують місцево у вигляді 10–25%-го розчину в етанолі або настоянки бензоїну. Дія препарату пов'язана з впливом на апарат мікротрубочок клітин, інгібіцією мітозів, придушенням транспорту нуклеїнових кислот, що викликає інгібування синтезу ДНК та поділу клітин. Препарат застосовується

1–2 рази на тиждень. Хоча подофілін є препаратом вибору у Великій Британії, деякі дослідники характеризують його як погано вивчений, грубо очищений рослинний екстракт. Зокрема, метод рідинної хроматографії показує, що приблизно 10% сухої речовини 20%-го розчину подофіліну складають два флавоноїди – кверцетин та кемферол [28]. Також застосування препарату обмежується тривалістю курсу терапії до 5 тижнів, а також відсутністю реєстрації препарату в Україні. Подофілотоксин є найбільш активною в терапевтичному відношенні фракцією Подофіліну. Хоча подофілотоксин постулюється як противірусний препарат, у нього відсутня пряма противірусна дія щодо ВПЛ. Він запобігає розмноженню вірусів, що викликають ВПЛ завдяки тому, що є інгібітором метафази в клітинах, зв'язуючись як мінімум з одним місцем зв'язування на тубуліні, чим запобігає полімеризації тубуліна, необхідного для компонування мікротрубочок. Подофілотоксин випускається у вигляді препарату кондилін, у лікарських формах розчинів (0,25%, 0,3% і 0,5%) та крему (0,15%, 0,3% та 0,5%). Препарат застосовується 2 рази на день протягом 3 днів на тиждень, поспіль протягом 4–5 тижнів [9, 17]. При застосуванні препаратів, особливо неправильному, можуть проявлятися побічні реакції, властиві цитостатикам (до 15% пацієнтів). В даний час на ринку України подофілотоксин присутній під торговою маркою «Вартек» («Стифел Лабораторіз Лтд» (Ірландія)) (ціна за упаковку від 300 до 400 грн). Цитостатик 5-фторурацил є антагоністом піримідину. Він має здатність порушувати синтез як клітинної, так і та вірусної ДНК. Здебільшого для лікування ПВЧ аногенітальної області його використовують у вигляді 5% крему. При інтравагінальному застосуванні препарат призначається 1 раз на ніч протягом тижня або 1 раз на тиждень протягом 10 тижнів [9]. Ступінь ефективності препарату, на думку різних дослідників, становить 85–90% [18]. Як і при застосування інших цитостатиків, у 5-фторурацилу також виявляється широкий спектр побічних ефектів. 5-фторурацил у вигляді крему також не зареєстрований в Україні як лікарський препарат, що суттєво обмежує його застосування для даної патології.

У зв'язку з тим, що вірус папіломи людини зберігається в епітеліальних клітинах і використання деструктивних методів не гарантує відсутність рецидивів, перспективним у цьому плані є застосування інтерферонові терапії, зокрема в поєднанні з іншими методами лікування. Інтерферони можна застосовувати місцево, всередині осередково та системно (підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно). Встановлено, що при використанні інтерферонів у пацієнтів у вогнищах ураження знижується кількість вірусної ДНК (за даними ПЛР), що корелює з клінічним поліпшенням або зникненням ураження [9, 14].

Отримано дані про терапевтичний ефект препаратів індукторів інтерферонів. Показано ефективність місцевого застосування низькомолекулярного похідного іміквідахінолінаміну – іміквімоду, який є індуктором цитокінів, і зокрема ЛПФ [15]. Найбільший терапевтичний ефект препарат виявив у вигляді 5%-го крему при застосуванні 3 рази на тиждень або щодня на ніч до зникнення висипань (але не більше 4 міс.). При щоденному застосуванні частіше розвивалися місцеві побічні ефекти: почервоніння, набряклість, ерозія. Вартість препарату (Алдару, саше №12, виробництва «3М Хелс Кеа Лімітед», Велика Британія) становить 1 355–1 870 грн за упаковку, а вартість курсу терапії зростає до 2 710–3 740 грн (табл. 2). Повне зникнення кондилом відзначалося у 13–56% випадків [9].

Ефективність щодо ВПЛ виявляє імуномодулятор інозин пранобекс, що являє собою комплекс інозину та солі N,N диметиламіну-2-пропанолу та Р-ацетамінобензойної кислоти (табл. 2). Інозин пранобекс знайшов застосування у формі таблеток або у формі сиропу. Згідно з останніми даними, активною речовиною в цьому комплексі, мабуть, є інозин, а сіль аміноспирту стимулює його проникнення через мембрану лімфоцитів та інших клітин [9,

19]. Інозину пранобексу властива імуномодулююча дія, пов'язана з посиленням проліферації Т-лімфоцитів, індукованих мітогенами або специфічними антигенами, а також диференціюванням пре-Т-лімфоцитів у Т-лімфоцити, що супроводжується появою на їх поверхні відповідних антигенів, поліпшенням співвідношення CD4+/CD8+; підвищенням вироблення Т-лімфоцитами ІЛ-2 тощо. Встановлено, що включення інозину пранобексу до комплексу лікувальних заходів сприяє підвищенню їх ефективності та дозволяє попередити рецидиви папіломавірусних уражень шийки матки [18]. Використовуються різні схеми застосування інозину пранобексу при ПВЛ [9, 19, 20, 21]. Рекомендується застосування препарату по 2 таб. 3 рази щодня до 28 днів [9]. Враховуючи розкид цін на препарат в залежності від виробника (Новірин, ПрАТ «Київський вітамінний завод», Україна; Гропринозин, АТ Gedeon Richter, Польща; Ізопринозин TEVA, Ізраїль та ін.) від 200–300 грн за упаковку інозину пранобексу №50, вартість місячного курсу терапії може досягати 800–1 200 грн.

Таблиця 3. Схеми терапії папіломавірусної інфекції та їх вартість

№	Схеми терапії папіломавірусної інфекції	Тип терапії	Вартість курсу, грн
1	Системне застосування альфа-інтерферону в дозі від 1,5 до 3 млн МО внутрішньом'язово або підшкірно через день, протягом 4 тижнів як монотерапія [31]	Імуностимулююча терапія	від 3 000
2	Іміквімод, місцеве застосування 1 саше 3 рази на тиждень тривалістю до 16 тижнів [32]	Імуностимулююча терапія	від 4 800
3	Видалення папілом (солкодерм 1-2 рази), одночасно з внутрішньом'язовим застосуванням імуномаксу по 200 од. 1 раз на добу на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й та 10-й дні лікування [33]	Комбінована (симптоматична+імуностимулююча) терапія	від 1 950–2 400
4	Інозин пранобекс, 3 г/добу (2 таблетки 3 рази на добу) як доповнення до місцевої терапії або хірургічного втручання протягом 14–28 днів, антиоксиданти [34]	Комбінована (симптоматична+імуностимулююча) терапія	від 1 750–2 000
5	Інозин пранобекс як доповнення до хірургічного видалення папілом 5 днів на тиждень послідовно протягом 1-2 тижнів на місяць протягом 3 міс., антиоксиданти [31]	Комбінована (симптоматична+імуностимулююча) терапія	від 2 800
6	Альфа-інтерферон: по 1 свічці 2 рази на день з 12-годинним інтервалом протягом 10 днів, потім по 1 свічці 2 рази на день 3 рази на тиждень протягом 2 міс., місцеве застосування мазь/гель альфа-інтерферон перші 7 днів [36]	Імуностимулююча терапія	від 2 600
7	Комбінування деструкції (солкодерм), цитотоксичної дії (подофілотоксин), імуномодулюючої (альфа-інтерферон 3 мл МО внутрішньом'язово 3 рази на тиждень, тривалістю до 6 міс.) [34]	Комбінована (симптоматична+проаоптична+імуностимулююча) терапія	від 10 000
8	Видалення папілом (електрохірургія, лазерна деструкція) з одночасними ін'єкціями (в/м) імуномаксу по 200 од. 1 раз на добу на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й та 10-й дні лікування та 5-фторурацил місцево [35]	Імуностимулююча + цитостатична терапія	від 3 000

9	Супозиторії інтерферону (віферон) по 3 млн МО на добу, місцево гель віферон протягом 30 днів. На 15-й день деструкція папілом методом електрокоагуляції [36]	Імуностимулююча терапія	2 600
10	ПРОТЕФЛАЗІД® 1-й тиждень – по 7 крапель 2 рази на добу; 2-й, 3-й тиждень – по 15 крапель 2 рази на добу; з 4-го тижня – по 12 крапель 2 рази на добу Тривалість – 3 міс. без перерви. По 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 діб. Курс лікування – 3 місяці (щомісячно по 14 діб) [37]	Етіотропна (пряма противірусна дія), проапоптична+ імуностимулююча терапія	2 520

В даний час використовуються різні схеми лікування ВПЛ, включаючи як моно-, так і комплексну терапію (табл. 3). Незважаючи на відсутність єдиних стандартів, найбільшу ефективність у лікуванні ВПЛ проявила комплексна терапія – застосування інтерферону або його індукторів, а також таких активаторів противірусного імунітету, як ад'ювантна терапія в комбінації з різними деструктивними методами [30]. Було показано, що імунні препарати підвищують ефективність лікування та дозволяють знизити частоту рецидивів. Наприклад, виявлено, що поєднання застосування препаратів інтерферону з лазеротерапією ефективніше, ніж тільки лазеротерапія: повне зникнення папілом відзначалося у 52–81,5% та у 19–61% пацієнтів відповідно. CO₂ – лазерне висічення у поєднанні з терапією низькими дозами α -інтерферону (по 1–3 млн МО на добу протягом 5–7 днів, потім перерва 3–4 тижні, таких 3–4 цикли) підвищує ефективність лікування і дозволяє знизити відсоток рецидивів, що спостерігаються після застосування тільки лазеротерапії [30]. Показання та припинення виділення ВПЛ у 65,6% пацієнтів після проведення комбінованої терапії (ізопрінозин+деструкція вогнищ) цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) низького ступеня [31]. Подібна терапія, незважаючи на достовірну ефективність, виявляє певні недоліки, серед яких необхідність залучення медичного персоналу та суттєве підвищення вартості терапії порівняно з монозастосуванням (табл. 3).

Значну ефективність у терапії ВПЛ виявив противірусний препарат рослинного походження з імунотропними властивостями ПРОТЕФЛАЗІД® (табл. 1), фармакодинамічна дія якого зумовлена флавоноїдними глікозидами, які містяться в диких злаках – *Deschampsia caespitosa* L. та *Salamagrostis epigeios* L., що було показано в ряді клінічних досліджень [21, 23, 24]. Флавоноїди препарату ПРОТЕФЛАЗІД® інгібують синтез ДНК- та РНК-вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази та зворотної транскриптази. Також препарат сприяє синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекції. **ПРОТЕФЛАЗІД® – єдиний препарат, який має доклінічне дослідження специфічної противірусної активності щодо ВПЛ.** У дослідях на експериментальних онкогенних моделях вірусів папіломи людини *in vitro* показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію вірусу папіломи людини (ВПЛ) на 2 lg ID₅₀, що вказує на його високий противірусний потенціал [27]. Також цитологічними дослідженнями встановлено, що діюча речовина пригнічує проліферативну та деструктивну дію ВПЛ на клітини [27]. У клінічних умовах показано ефективність препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнок з діагностованою папіломавірусною інфекцією та дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою ВПЛ, – більш ніж у 80% випадків відзначалося зникнення реплікації ВПЛ у клітинах багат шарового епітелію, а також нормалізація цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN-II

(дисплазія середнього ступеня) до класу CIN-I (дисплазія слабого ступеня) [27]. Також препарату ПРОТЕФЛАЗІД® властиві антиоксидантна дія, що проявляється в інгібіції переліку вільнорадикальних процесів, і апоптозмодулююча дія, що проявляється у впливі на каспазу 9 (сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин). Для терапії папіломавірусної інфекції ПРОТЕФЛАЗІД® застосовується у формі вагінальних тампонів з розчином препарату (для приготування розчину 3,0 мл 72–75 крапель препарату розводили в 20,0 мл фізіологічного розчину; час експозиції – 30–40 хв 2 рази на добу), а також у формі супозиторіїв. Курс лікування – 14 днів [23]. Також рекомендується і пероральне застосування ПРОТЕФЛАЗІДУ® за схемою: 1-й тиждень – по 7 крапель 2 рази на день; 2–3-й тиждень – 15 крапель 2 рази на день; з 4-го тижня – 12 крапель 2 рази на день тривалістю до 3 міс. Поєднання перорального та вагінального застосування ПРОТЕФЛАЗІДУ®, тобто комбінування місцевої та системної терапії ВПЛ, підвищує ефективність терапії. У низці клінічних досліджень показано, що комбіноване використання (перорально та інтравагінально) підвищує його ефективність до 100% [29]. Ще однією з переваг препарату є його значна безпека [22]. Таким чином, враховуючи, що ціна препарату ПРОТЕФЛАЗІД® за упаковку становить близько 300 грн (краплі) та 180 грн (супозиторії), вартість курсу місячної терапії залежно від обраної схеми може становити від 600 до 840 грн на місяць [23]. Слід зазначити, що фармакодинамічна широта ПРОТЕФЛАЗІДУ® дозволяє скоригувати підтримуючу терапію захворювання, що також може суттєво знизити вартість лікування.

Висновки

Фармакоекономічний аналіз свідчить про те, що ПРОТЕФЛАЗІД® є препаратом вибору для лікування папіломавірусної інфекції.

Застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® є виправданим, оскільки дозволяє зменшити витрати пацієнта на лікування та домогтися раціонального клініко-економічного ефекту.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Dunne E., Unger E., Sternberg M. (2007) Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *JAMA*, vol. 297, no 8, pp. 813–819.
2. Bashmakova M., Savicheva A. Papillomavirusnaya infektsiya (posobie dlya vrachev) [Human papillomavirus infection (manual for physicians)] (electronic journal). Available at: <http://www.lytech.ru/data/file/papiloma.pdf>.
3. Castellsagué X. (2008) Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, vol. 110, no 3 (2), pp. 84–87.
4. Dunne E., Nielson C., Stone K. (2006) Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. *J Infect Dis*, vol. 194, no 8, pp. 1044–1057.
5. Clifford G., Smith J., Aguado T. (2003) Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, vol. 89, pp. 101–105.
6. Budanov P., Voronoy S., Aslanov A. (2004) Printsipy lecheniya papillomavirusnoy infektsii [Principles of treatment of human papillomavirus infection]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, vol. 3, no 4, pp. 70–75.
7. (2009) Vaksiny protiv virusa papillomyi cheloveka (Rus) [HPV vaccines]. *Weekly Epidemiological Record (WER)*, vol. 84, no 15, pp. 117–132.
8. Stanley M., Lowy D., Frazer I. (2006) Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, vol. 24, no 3, pp. 106–113.

9. Bogatyireva I. Sovremennyye podhody k lecheniyu papillomavirusnoy infektsii urogenitalnogo trakta [Modern approaches to the treatment of human papillomavirus infection of urogenital tract]. Lechaschiy vrach (electronic journal). Available at: <http://www.lvrach.ru/2001/04/4528713>.
10. Derzhavniy reyestr llkarskih zasobiv Ukrainy [State register of medicinal products of Ukraine] Available at: <http://www.drlz.kiev.ua>.
11. Centers for Disease Control and Prevention (electronic resource). Available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>.
12. Park I., Introcaso C., Dunne E. (2015) Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*, vol. 61, no 8, pp. 849–55.
13. Valentino K., Poronsky C. (2015) Human Papillomavirus Infection and Vaccination. *J Pediatr Nurs.*, vol. 213, no 5982–5963.
14. Isakov V., Ermolenko D., Kutueva F. Ispolzovanie tsikloferona v terapii papillomavirusnoy infektsii (Rekomendatsii dlya vrachey) [Cycloferon use in the treatment of human papillomavirus infection (Guidelines for physicians)] (electronic resource). Available at: <http://medi.ru/doc/a210211.htm>.
15. de Witte C., van de Sande A., van Beekhuizen H. (2015) Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol.*, vol. 139, no 11, pp. 77–84.
16. Chong S., Zeng K., Li G., Ren F. (2011) Preparation of podophyllotoxin nanostructured lipid carriers and its effects on immortalized human cervical epithelial cells with HPV infection in vitro. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, vol. 31, no 6, pp. 1023–1028.
17. Ramírez-Fort M., Au S., Javed S., Loo D. (2014) Management of cutaneous human papillomavirus infection: pharmacotherapies. *Curr Probl Dermatol*, vol. 45, pp. 175–85.
18. Kollipara R., Ekhlassi E., Downing C. (2015) Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV. *J Clin Med.*, vol. 24, no 4 (5), pp. 832–46.
19. Zabelev A., Dolmatova O., Sivokoneva E. (2005) Rezultaty kolposkopicheskogo skrininga i opyt primeneniya Izoprinozina v lechenii papillomavirusnykh porazheniy sheyki matki [The results of screening and colposcopic experience izoprinozin application in the treatment of papillomavirus cervical lesions]. *FARMATEKA*, no 3, pp. 72–75.
20. Dolgushina V., Ahmatova A., Berenda M. (2009) Effektivnost Izoprinozina v lechenii hronicheskogo tservitsita, assotsirovannogo s papillomavirusnoy infektsiey [Izoprinozin efficacy in the treatment of chronic cervicitis associated with HPV infection]. *FARMATEKA*, no 14, pp. 73–76.
21. Linask L., Grigoreva E. (2008) Opyt primeneniya Izoprinozina pri zabolevaniyah sheyki matki na fone papillomavirusnoy infektsii u podrostkov i molodykh zhenschin [Experience with izoprinozin cervical disease from HPV infection among adolescents and young women]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 16, no 19, pp. 1–4. «Рецепт», 2016, том 19, №3 371 Фармакоэкономика
22. Kamlnskiy V., Shalko M., Grynevych O. (2014) Proteflazid u vagltnih: sistemniy oglyad rezultativ pislyareEstratslynih sposterezhen za bezpechnIstyu ta efektnIstyu zastosuvannya [Proteflazid in pregnant women: systematic review of observing of post-registration safety and effca]. *Zdorove zhenschiniy*, no 6 (92), pp. 160–164.
23. Kaminskiy V., Shalko M., Grynevych O. (2015) Sravnitel'naya effektivnost i bezopasnost suppozitoriev i kapel Proteflazid® u patsientok s displaziey epiteliya sheyki matki, obuslovennoy papillomavirusnoy infektsiey [Comparative efficacy and safety of suppositories and drops Proteflazid® in patient with epithelial dysplasia of the cervix caused by HPV infection]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*, vol. VII/VIII, no 4 (108), pp. 57–59.
24. Voloshina N., Petrova O., Kuznetsova T. (2007) Monitoring patologii sheyki matki u beremennykh [Monitoring cervical pathology in pregnant women]. *Zdorove zhenschiniy*, no 2 (30), pp. 63–67.

25. Batman G., Oliver A., Zehbe I. (2011) Lopinavir up-regulates expression of the antiviral protein ribonuclease L in human papillomavirus-positive cervical carcinoma cells. *Antiviral Therapy*, vol. 16, pp. 515–525.
26. Lahiri C., Dugan K., Xie X. Oral (2015) Lopinavir Use and Human Papillomavirus Infection in HIVPositive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 70 (2), pp. 63–66.
27. Kaminskiy V., Shalko M., Vorobeva L. (2015) Proteflazid® : spetsificheskaya aktivnost v doklinicheskikh issledovaniyah, effektivnost i bezopasnost primeneniya v klinicheskoy praktike pri zabolevaniyah, vyzvannyih virusom papillomyi cheloveka (sistemacheskii obzor) [Proteflazid® : efficacy and safety in clinical practice for diseases caused by human papillomavirus (systematic review)]. *Zdorove zhenschiny*, no 3, pp. 128–138.
28. Petersen C., Weismann K. (1995) Quercetin and kaempferol: an argument against the use of podophyllin. *Genitourin Med*, vol. 71, pp. 92–93.
29. Kaminskiy V., Shalko M., Mihaylov V. (2015) Otsenka effektivnosti preparata Proteflazid pri lechenii papillomavirusnoy infektsii: meta-analiz rezultatov mnogoletnih klinicheskikh issledovaniy [Evaluation of efficacy of Proteflazid in the treatment of HPV-infection: meta-analysis of long-term clinical trials results]. *Meditinskii aspekti zdorovya zhenschiny*, no 6 (92), pp. 5–14.
30. Solovev A. (2003) Konservativnaya terapiya porazheniy, vyzvannyih papillomavirusnoy infektsiy [Conservative treatment of lesions caused by HPV infection]. *Lechaschiy vrach*, no 7, pp. 22–26.
31. Gomborg M., Solovev A. (2009) Rekomendatsii patsientam s papillomavirusnoy infektsiy pri otsutstvi ee klinicheskikh proyavleniy [Guidelines for patients with HPV infection in the absence of its clinical manifestations]. *Ginekologiya i dermatovenerologiya*, no 3, pp. 12–18.
32. Grillo-Ardila C., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L. (2014) Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, Nov 1;11:CD010389 (electronic resource). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362229>.
33. Solovev A., Perlamutrov Yu., Ataulhanov R., Pichugin A. (2014) Obosnovanie i opyt primeneniya immunoterapii pri lechenii retsidiviruyuschih ostrokonechnykh kondilom [Rationale and experience in the application of immunotherapy in the treatment of recurrent condyloma acuminatum]. *Trudnyi patsient*, no 6, vol. 2, pp. 34–37.
34. Davidson-Parker J., Dinsmore W., Khan M. (1988) Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med.*, vol. 64 (6), pp. 383–6. (electronic resource). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1194272>.
35. Fedotov V., Dyudyun A. (2008) Immunomaks v terapii hronicheskoy papillomavirusnoy infektsii s soputstvuyuschimi urogenitalnymi infektsiyami [Immunomax in the treatment of chronic HPV infection associated with urogenital infections]. *Dermatovenerologiya, kosmetologiya, seksopatologiya*, no 1–2 (11), pp. 225–228.
36. Molochkov A. (2009) Immunoterapiya genitalnoy papillomavirusnoy infektsii [Immunotherapy of genital human papillomavirus infection]. *Lechaschiy vrach*, no 5 (electronic resource). Available at: <http://www.lvrach.ru/2009/05/9208767/>.
37. Instruksiya dlya medichnogo zastosuvannya Ikkarskogo zasobu Proteflazid® [Manual for medical use drug Proteflazid®] (electronic journal). Available at: <http://www.drlz.com.ua/>

Посилання: *Войтенко Г. М., Коханов І. В. Фармакоеконімічне обґрунтування застосування препарату Протефлазид® у терапії папіломавірусної інфекції // «Ресіре». – 2016. – volume 19, №3. – P. 361–371.*



Додатки

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№2143 від 21.09.2020 р.
Ресстраційне посвідчення
№UA/4220/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№2131 від 25.11.2022 р.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ПРОТЕФЛАЗІД®
(PROTEFLAZIDUM®)

Склад.

1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1).

Розчинник екстракції: етанол 96%.

Лікарська форма. Краплі.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина темно-зеленого кольору зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК- вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена противірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази.

Протефлазід пригнічує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2).

Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано, що препарат її блокує.

В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) показана противірусна активність препарату проти пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 – зі значним пригніченням реплікації вірусу.

Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та C₃-компонент комплементу).

Встановлено, що препарат є індуктором синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій.

Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому, згідно з віковими дозами та схемами застосування, препарат не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи: не спостерігається пригнічення синтезу альфа- та гамма-інтерферонів, що дає можливість у разі необхідності застосовувати препарат протягом тривалого часу.

Препарат має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих навколишніх умов.

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Фармакокінетика.

Діючі речовини препарату швидко абсорбуються з шлунково-кишкового тракту в кров, досягаючи максимальних концентрацій вже через 20 хв після введення (дослідження *in vivo*). За наявною динамікою, період напіввиведення із плазми крові становить близько 2,3 години. Biodоступність при пероральному введенні дорівнює 80%. Виведення з організму повільне. Рівень накопичення діючих речовин клітинами крові, порівнюючи з плазмою крові, значно вищий. Відповідні концентрації діючих речовин в крові забезпечують пролонгацію дії препарату в організмі та накопичення в органах і тканинах внаслідок звільнення від них клітин крові. Така наявна фармакокінетична динаміка накопичення та вивільнення діючих речовин клітинами крові, зумовлює необхідність дворазового прийому препарату протягом доби для досягнення ефективних концентрацій.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених:

- вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів;
- вірусами оперізувального герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип);
- вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форм;
- вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус).

Лікування і профілактика грипу та інших ГРВІ (зокрема пандемічних штамів грипу).

У складі комплексного лікування:

- гепатитів В та С;
- вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми тощо);
- ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN-1 та CIN-2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, зокрема онкогенними штамми.

У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, зокрема онкогенними штамми.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічного застосування встановлено можливість та доцільність комбінації препарату Протефлазид® з антибіотиками та протигрибковими препаратами для лікування вірус-

но-бактеріальних і вірусно-грибкових захворювань. Негативних проявів унаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами не встановлено.

Особливості застосування.

При лікуванні вірусних гепатитів у 10–15% хворих з вираженим цитолітичним синдромом через 2–4 тижні після початку лікування може спостерігатися підвищення активності амінотрансфераз, рідше – рівня білірубіну, яке триває впродовж 2–4-х тижнів та не потребує відміни препарату.

Пацієнтам з розладами шлунково-кишкового тракту та з хронічним гастродуоденітом у разі загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу необхідно приймати препарат через 1,5–2 години після їди.

Транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С не потребує відміни препарату. У випадку підвищення температури тіла необхідно проконсультуватися з лікарем для виключення інших можливих причин її появи.

При місцевому застосуванні препарату, у випадку появи відчуття печіння, свербіжжю, сухості, необхідно зменшити концентрацію препарату в розчині для аплікацій.

Для запобігання урогенітальної реінфекції рекомендується одночасне лікування статевого партнера.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

При проведенні доклінічних досліджень ембріотоксичного, тератогенного, фетотоксичного, мутагенного та канцерогенного впливів не виявлено. Спеціальних досліджень щодо такого впливу препарату на плід людини не проводилось, але клінічний досвід застосування препарату у I–III триместрах вагітності та в період годування груддю негативного впливу не виявив. Рішення про доцільність застосування препарату у період вагітності або годування груддю приймає лікар.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

При застосуванні у рекомендованих дозах негативного впливу на здатність виконувати роботу, що потребує особливої уваги та швидкої реакції, не виявлено.

Спосіб застосування та дози.

Перед використанням флакон необхідно збовтати.

Препарат дозується за допомогою крапельниці. Необхідну кількість препарату накапати у воду (об'єм – 1–2 столові ложки), приймати за 10–15 хвилин до їди.

Схема прийому препарату Протефлазид® (краплі) залежно від віку

Вік (роки)	Доза (краплі) та кратність прийому на добу
від народження до 1 року	1 крапля на добу
1–2 роки	1 крапля 2 рази на добу
2–4 роки	2 краплі 2 рази на добу
4–6 років	4 краплі 2 рази на добу
6–9 років	9 крапель 2 рази на добу
9–12 років	10 крапель 2 рази на добу
Діти віком від 12 років та дорослі	12–15 крапель 2 рази на добу

Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу захворювання.

Для лікування та профілактики рецидивів герпетичного гінгівостоматиту, фарингитонзиліту, вітряної віспи; для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій та їх асоціацій; для запобігання вірусним та бактеріальним інфекціям, які виникають у пацієнтів з недостатньою функцією імунної системи рекомендовано приймати препарат протягом 1-го місяця.

Для лікування герпетичної екзemi та герпетичного везикулярного дерматиту (в комплексі з місцевим застосуванням розчину); герпетичного менінгіту та енцефаліту; герпетичного ураження очей; генітального герпесу; для лікування оперізувального герпесу (Herpes zoster); гострої та хронічної активної форми вірусної інфекції Епіштейна-Барр; цитомегаловірусної хвороби; папіломавірусної інфекції (в комплексі з місцевим застосуванням розчину) рекомендовано приймати препарат протягом 3-х місяців без перерви.

При рецидивному перебігу інфекцій курси лікування препаратом проводять 1–2 рази на рік за рекомендацією лікаря.

Тривалість лікування у педіатричній практиці аналогічна до такої у дорослих. Дози призначають відповідно до віку пацієнта, залежно від перебігу захворювання. Лікування проводять під наглядом лікаря.

В комплексному лікуванні вірусних гепатитів В та С, ВІЛ-інфекції та СНІДу рекомендовано приймати препарат протягом 6–12 місяців без перерви.

Лікування гепатитів у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД проводять до або після антитривірусної терапії.

Для лікування грипу та інших ГРВІ препарат застосовують від 5 до 14 днів залежно від перебігу захворювання. З профілактичною метою препарат приймають 2–4 тижні в дозі, яка складає половину лікувальної дози. Під час епідемії прийом препарату можна продовжити до 6 тижнів.

Місцеве використання в комплексі з пероральним прийомом препарату:

Для лікування інфекцій простого герпесу шкіри та слизових оболонок, гострих форм оперізувального герпесу, папіломатозу шкіри слід наносити аплікації з розчином препарату на уражену ділянку до 3–5 разів на добу. Термін експозиції аплікацій – 10–15 хвилин. Для приготування розчину необхідно 1,5 мл (36–38 крапель) розвести в 10 мл фізіологічного розчину хлориду натрію.

Місцеве застосування слід продовжувати до зникнення ознак ураження шкіри або слизової оболонки, але не менше 10 днів.

При первинному та рецидивуючому генітальному герпесі, папіломавірусній та вірусно-бактеріальній інфекціях жіночих статевих органів застосовують вагінальні тампони з розчином препарату. Для приготування розчину необхідно 3,0 мл (72–75 крапель) препарату розвести у 20 мл фізіологічного розчину хлориду натрію. Термін експозиції вагінальних тампонів – 30–40 хвилин, проводити процедури необхідно 2 рази на добу.

Тривалість місцевого застосування вагінальних тампонів при генітальному герпесі становить 10 днів, при папіломавірусній та вірусно-бактеріальних інфекціях жіночих статевих органів – 14 днів.

Діти.

Препарат Протефлазід® дітям застосовують від народження.

Передозування.

Випадки передозування невідомі, але можливий розвиток побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту. Лікування симптоматичне.

При передозуванні препаратом Протефлазід® слід негайно звернутися до лікаря.

Побічні реакції.

Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю, можуть проявлятися реакції гіперчутливості. Рідко можуть виникати алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. **З боку травної системи:** спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

Загальні розлади: у поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3–10-й день терапії препаратом.

Лабораторні показники: при лікуванні вірусних гепатитів у 10–15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубину).

Місцеві реакції: при місцевому застосуванні можлива поява відчуття печіння, свербіжу, сухості. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати! Допустимим є утворення гелеподібної структури, яка руйнується при струшуванні. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Світлозахисні скляні флакони по 10 мл, 30 мл або 50 мл, закупорені кришками для флаконів з пробками-крапельницями з контролем першого відкриття або кришками для флаконів з пробками-крапельницями з контролем першого відкриття та захистом від дітей, у картонній паці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «НВК «Екофарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський район, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

Заявник.

ТОВ «НВК «Екофарм».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, буд. 136-Б

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.09.2020 №2220
Ресстраційне посвідчення
№UA/4220/02/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.12.2022 №2271

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОТЕФЛАЗИД®
(PROTEFLAZIDUM®)

Склад:

діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг;
допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г.

Лікарська форма. Супозиторії.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії буро-зеленого кольору, торпедоподібної форми.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X.
Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02C X.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Діюча речовина препарату (флавоноїди) інгібує синтез ДНК- та РНК-вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів РНК-, ДНК-полімераз, тимідинкінази та зворотної транскриптази; має імунотропні властивості.

Встановлено, що діюча речовина сприяє синтезу ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності), що підвищує місцеvu неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекцій.

У клінічних дослідженнях доведено, що препарат ПРОТЕФЛАЗИД® (супозиторії) відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплекта).

У досліджах на експериментальних моделях онкогенних вірусів папіломи людини *in vitro* показано, що діюча речовина лікарського засобу має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію вірусу папіломи людини (ВПЛ) на 2 Ig ID₅₀.

Цитологічними дослідженнями встановлено, що діюча речовина пригнічує проліферативну та деструктивну дію ВПЛ на клітини.

При лікуванні дисплазії епітелію шийки матки, що зумовлена папіломавірусною інфекцією, відзначається нормалізація цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепіте-

ліальної неоплазії класу CIN-II (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN-I (дисплазія слабого ступеня).

При генітальному герпесі препарат попереджує утворення нових елементів висипу, знижує імовірність дисемінації та вісцеральних ускладнень, прискорює загоєння ушкоджень.

При вагінозах, вагінітах та запальних захворюваннях шийки матки препарат сприяє відновленню місцевого імунітету та більш швидкій і ефективній елімінації збудника.

Препарат сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси відновлення епітелію слизової оболонки шийки матки; попереджує рецидиви захворювань.

Препарат має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин.

Препарат є модулятором апоптозу, підсилюючи дію апоптозіндукуючих речовин та активуючи каспазу 9, що сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Фармакокінетика.

При місцевому застосуванні діюча речовина практично не потрапляє в системний кровообіг та не проявляє системної дії. У досліджах встановлено, що при вагінальному застосуванні місцево досягається терапевтична концентрація препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барр;
- вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами.

У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми).

Противоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливі заходи безпеки.

Супозиторії не застосовувати перорально.

Особливих заходів безпеки препарат не вимагає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) можна комбінувати з іншими противірусними препаратами та антибіотиками для лікування вірусно-бактеріальних і вірусно-грибкових захворювань органів малого таза. Негативних проявів унаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами не встановлено.

У разі виникнення будь-яких реакцій при комбінованому застосуванні препаратів необхідно звернутись за консультацією до лікаря.

Особливості застосування.

У період лікування супозиторіями бажано уникати статевих контактів.

Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції.

Для досягнення бажаного терапевтичного ефекту при лікуванні генітальних захворювань, спричинених збудниками вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій та їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми), необхідне одночасне лікування статевих партнерів. У цьому випадку для лікування партнера слід використовувати препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції.

Препарат містить бутилгідроксіанізол (Е 320), тому може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит) або подразнення слизових оболонок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При проведенні доклінічних досліджень діючої речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® токсикологічного, тератогенного, мутагенного, ембріотоксичного, фетотоксичного та канцерогенного впливів не виявлено. Клінічний досвід застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у I–III триместрах вагітності та в період годування груддю негативного впливу не виявив.

Необхідно дотримуватись правил призначення лікарських засобів у період вагітності або годування груддю, оцінюючи співвідношення користь/ризик. Застосування можливе тільки за призначенням та під контролем лікаря.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Негативного впливу на здатність займатися потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують особливої уваги та швидкої реакції, не виявлено.

Спосіб застосування та дози.

Супозиторії застосовувати вагінально.

Супозиторії слід застосовувати після гігієнічних процедур. Перед використанням із супозиторія необхідно зняти захисну пластикову упаковку. Супозиторій вводити глибоко у піхву. Після введення супозиторія бажано знаходитись у лежачому положенні не менше 3 годин та не вступати в статевий контакт протягом щонайменше 8 годин. Рекомендовано розпочинати лікування одразу після менструації. На момент менструації слід зробити перерву у лікуванні.

Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7–10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання.

Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, зокрема при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барр, застосовують по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів. Курс лікування проводити протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів. Курс лікування проводити протягом 3 місяців (щомісячно по 14 днів).

Діти.

Застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв дітьми не досліджувалося, тому препарат не слід призначати дітям.

Передозування.

Не описано. У разі виникнення передозування необхідно негайно проконсультуватися з лікарем щодо подальшого лікування.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату можливий незначний місцевий свербіж або печіння слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату.

Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції.

У разі виникнення алергічних або будь-яких інших небажаних реакцій застосування супозиторіїв необхідно призупинити та проконсультуватися з лікарем щодо подальшої тактики лікування захворювання.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати!

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 супозиторіїв у блістері, по 1, 2 або 3 блістери у пацці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «НВК «Екофарм», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський р-н, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

Заявник.

ТОВ «НВК «Екофарм», Україна.

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, буд. 136-Б

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№1032 від 25.05.2021
Ресстраційне посвідчення
№UA/5510/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№2131 від 25.11.2022

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛАВОВІР®
(FLAVOVIR®)

Склад:

1 мл сиропу містить:

0,02 мл рідкого екстракту Протефлазід, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (Herba Deschampsia caespitosa L.) та Війника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфат (Е 221), вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора солодка рідина жовто-зеленого кольору зі слабким специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X.

Імуностимулятори. Код АТХ L03A X.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флавоноїди, які входять до складу лікарського засобу, мають здатність пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено інгібуючу активність препарату щодо вірусів грипу та гострих респіраторних інфекцій, вірусів герпесу.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібванні синтезу вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази, нейрамінідази та індукції синтезу ендogenous інтерферону.

Флавоноїди сиропу пригнічують активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2). Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано її блокування.

В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин Vero E6 та A549/ACE2 продемонстрована противірусна активність стосовно пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 зі значним пригніченням реплікації вірусу.

Препарат захищає слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, sIgA та лізоцим).

Під час досліджень встановлено, що препарат нормалізує синтез ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій.

Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому лікарського засобу згідно з віковими дозами та схемами застосування не виникає рефрактерності імунної системи: не спостерігається пригнічення синтезу α - та γ -інтерферонів. Така властивість сиропу Флавовір® сприяє підтримці рівня інтерферонів, достатнього для адекватної імунної відповіді організму на інфекційний збудник. Зі свого боку це дає можливість, у разі необхідності, застосовувати препарат протягом тривалого часу.

Лікарський засіб має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих навколишніх умов.

Препарат є модулятором апоптозу: підсилює дію апоптозіндукуючих факторів, активуючи каспазу 9, що сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Фармакокінетика.

Діючі речовини лікарського засобу швидко абсорбуються з травного тракту в кров, досягаючи максимальних концентрацій вже через 20 хвилин після введення (дослідження *in vivo*). За наявною динамікою період напіввиведення із плазми крові становить близько 2,3 години. Біодоступність при пероральному введенні становить 80%. Виведення з організму повільне. Рівень накопичення діючих речовин клітинами крові порівнюючи з плазмою крові значно вищий. Відповідні концентрації діючих речовин забезпечують пролонгацію дії лікарського засобу в організмі і накопичення в органах і тканинах внаслідок звільнення від них клітин крові. Така наявна фармакокінетична динаміка накопичення та вивільнення діючих речовин клітинами крові зумовлює необхідність дворазового прийому лікарського засобу протягом доби для досягнення ефективних концентрацій.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ;
- етіотропне лікування та профілактика грипу, зокрема спричиненого вірусами пандемічних штамів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічного застосування встановлено можливість комбінації сиропу Флавовір® з антибіотиками та протигрибковими препаратами для лікування вірусно-бактеріальних і вірусно-грибкових захворювань. Негативних проявів унаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами не встановлено.

Особливості застосування.

Пацієнтам з хронічним гастродуоденітом, у разі загострення гастродуоденіту, при виникненні гастроєзофагеального рефлюксу необхідно приймати сироп через 1,5–2 години після їди.

Цей лікарський засіб містить 3,85 об.% етанолу (алкоголю), тобто від 15,4 мг/дозу (для дітей з народження до року) та до 277,2 мг/дозу (для дітей віком від 12 років та дорослих), що еквівалентно від 0,4 мл пива, 0,2 мл вина (для дітей з народження до року) до 6,9 мл пива, 2,9 мл вина (для дітей віком від 12 років та дорослих) у дозі.

Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки він містить сорбіт.

Метилпарабен та пропілпарабен можуть спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені).

Натрію сульфат рідко може спричинити реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При проведенні доклінічних досліджень тератогенного, мутагенного, ембріотоксичного, фетотоксичного та канцерогенного впливів не виявлено. Клінічний досвід застосування лікарського засобу у I–III триместрах вагітності та в період годування груддю негативного впливу не виявив. Проте необхідно дотримуватись правил призначення лікарських засобів у період вагітності або годування груддю, оцінюючи співвідношення користь/ризик та проконсультуватися з лікарем.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Негативного впливу на здатність займатися потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують особливої уваги та швидкої реакції, не виявлено.

Спосіб застосування та дози.

Перед вживанням флакон із сиропом необхідно збовтати.

Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20–30 хвилин до їди. Для досягнення більшого терапевтичного ефекту при контакті з респіраторними вірусами бажано затримувати сироп на 20–30 секунд в роті, прополоскавши горло перед проковтуванням.

Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта.

Дозування лікарського засобу

Вік пацієнта	Дозування
З народження до 1 року	по 0,5 мл 2 рази на добу
Від 1 до 2 років	по 1 мл 2 рази на добу
Від 2 до 4 років	по 3 мл 2 рази на добу
Від 4 до 6 років	по 4 мл 2 рази на добу
Від 6 до 9 років	по 5 мл 2 рази на добу
Від 9 до 12 років	по 6 мл 2 рази на добу
Від 12 років, в тому числі дорослі	по 9 мл 2 рази на добу

Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для досягнення найбільшої ефективності терапії застосування сиропу необхідно починати при перших проявах захворювання або після контакту з хворими. Залежно від перебігу захворювання курс лікування може бути продовжено до 2 тижнів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози.

Під час епідемії пандемічних штамів термін застосування сиропу у профілактичній дозі можна продовжити до 6 тижнів.

У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше.

Діти.

Флавовір® застосовувати дітям від народження.

Передозування.

Випадки передозування невідомі. У разі передозування сиропом слід звернутися до лікаря.

Побічні реакції.

Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть траплятися реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, набряк шкіри, кропив'янку, гіперемію шкіри.

З боку травної системи: спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5–2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

Загальні розлади: можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3–10-й день терапії препаратом, головний біль.

У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Після першого відкриття флакона зберігати його закритим в оригінальній упаковці не більше 30 діб.

Упаковка.

По 30 мл, 50 мл або 60 мл у флаконах із темного скла або пластику, закупорених пластиковими кришками для флаконів з контролем першого відкриття або пластиковими кришками для флаконів з контролем першого відкриття та захистом від дітей. В картонну пачку вкладається дозуюча ємність.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

ТОВ «НВК «Екофарм», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський р-н, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116

Заявник.

ТОВ «НВК «Екофарм».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчувацька, буд. 136-Б.

НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЦЕРВІКАЛЬНИМИ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ НЕОПЛАЗІЯМИ, ЗУМОВЛЕНИМИ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Робоча група:

- В. М. Запорожан – модератор, президент Асоціації акушерів-гінекологів України, доктор мед. наук, професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету;*
- В. В. Камінський – модератор, доктор мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика, головний поза штатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини;*
- В. С. Свінцицький – модератор, доктор мед. наук, Національний інститут раку (Київ); головний поза штатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкогінекологія»;*
- В. О. Бенюк (Київ), Н. М. Волошина (Запоріжжя), В. М. Гончаренко (Київ),*
- І. Т. Кишакевич (Івано-Франківськ), І. В. Ковальчук (Київ), А. Г. Корнацька (Київ),*
- В. Г. Марічерета (Одеса), В. Ф. Назорна (Одеса), В. О. Потапов (Дніпро),*
- В. І. Пирогова (Львів), О. А. Ревенько (Київ), В. В. Суменко (Київ), Л. В. Суслікова (Київ),*
- К. В. Чайка (Київ), М. Н. Шалько (Київ), М. О. Щербина (Харків).*

Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці лікаря акушера-гінеколога, так і в аспекті охорони здоров'я загалом. Їхня частота надзвичайно висока і не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє попередити виникнення раку (РШМ). Саме тому проблема ранньої діагностики та лікування патологічних станів ШМ щодо репродуктивного здоров'я пацієнток має особливе значення, оскільки відсутність симптомів наявності даного захворювання зумовлює його прогресування. Особливо у сучасному емансипованому світі, коли чоловіки часто поступаються жінці місцем у забезпеченні сім'ї та вихованні дітей.

Багаточисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів та імунологів свідчать, що до факторів ризику розвитку РШМ належать такі ДНК-вмісні віруси, як віруси папіломи людини (ВПЛ), які є для цієї патології етіотропним фактором.

Неінтегрована форма інфекції характеризується продукцією непошкоджених вірусних часточок, і саме тоді папіломавірусна інфекція (ПВІ) буває безсимптомною та надзвичайно патогенною.

На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику [4, 5, 7].

У 10% хворих з фоновими процесами (захворюваннями) ШМ діагностують ПВІ. Тому питання стосовно ПВІ заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику з розвитку РШМ. За численними даними літератури, у 50–84% випадків інфекція ВПЛ і рак поєднуються.

ПВІ можна віднести до захворювань, які впливають на демографічний показник країни, позаяк ПВІ передається статевим шляхом. У разі вагітності у зв'язку зі змінами імунітету латентна ПВІ переходить в активний стан і прискорює пухлинну трансформацію епітелію шийки матки. Також можливе інфікування під час вагітності та пологів. Здебільшого страждають молоді дівчата і чоловіки віком 20–30 років, які потрапляють до лікаря-онколога у задавненому стані, позаяк перехід у злоякісну форму відбувається повільно й практично непомітно для хворого.

Тому у даному документі представлено основні відомості щодо симптомів ПВІ та викладено рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з метою попередження онкозахворюваності в жінок, у яких виявлено цю інфекцію.

Визначення

Папіломавірусна інфекція – це процес, який спричинено вірусом папіломи людини (ВПЛ, HPV – Human papillomavirus), що має здатність до реплікації у людському організмі. Як і решта представників папіломавірусів, він має властивість інфікувати кератиноцити шкіри або слизової оболонки. Більшість відомих типів ВПЛ спричинюють захворювання, що мають асимптомний перебіг, проте деякі з них зумовлюють часті утворення папілом, кератозів, бородавок, а також розвиток злоякісних новоутворень.

Епідеміологія

Захворювання РШМ посідають провідне місце у структурі патології репродуктивної системи і виявляються у 15–20% жінок дітородного віку та у 5–9% жінок менопаузального віку. Навіть випадки доброякісних фонових процесів з усієї кількості звернень по гінекологічну допомогу становлять, за різними даними, 35–80%.

Щорічно у світі реєструють близько півмільйона жінок, які захворіли на РШМ, і до 270 тис. із них помирають протягом першого року після встановлення діагнозу. РШМ посідає друге місце у структурі гінекологічних онкологічних захворювань у країнах Європейського Союзу (ЄС). Щорічно в ЄС констатують близько 33 000 нових випадків РШМ і до 15 000 випадків смертей від цього захворювання [1]. Захворюваність на РШМ в Україні значно перевищує світові статистичні дані (11,04 проти 7,94 на 100 тис. жінок), а показники смертності перевищують світові майже у 2 рази (4,9 проти 3,2 на 100 тис. жінок).

Щодо поширеності ВПЛ-інфекції, то сьогодні вона є найбільш поширеною у всьому світі – глобальний показник становить 11,7%. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, щонайменше 95% випадків плоскоклітинного РШМ містять ДНК ПVL. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковані ВПЛ [8, 10, 12]. Важливо наголосити, що пік ПВІ припадає на вікову групу 20–25 років, тобто на період репродуктивної та статевої активності жінок. При цьому найчастіше виявляють 5 високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (47%), ВПЛ-18 (29%), ВПЛ-52 (9%), ВПЛ-31 (8%) і ВПЛ-58 (7%) [2].

Цю інфекцію розглядають як одну з головних причин передраку і РШМ. Дані епідеміологічних досліджень, що встановили зв'язок між ВПЛ і РШМ, були опубліковані у 1990-х роках [2, 6, 7, 9]. За даними ВООЗ (1986), розвиток плоскоклітинного та залозистого РШМ тісно пов'язують з нерозбірливою статевою поведінкою, яка супроводжується частою зміною статевих партнерів та впливом інфекційних агентів, що передаються статевим шляхом.

Етіологія

Доведено, що основною причиною розвитку РШМ (72–90% випадків) є персистувальна ВПЛ-інфекція. Збудником ПВІ є ДНК-вмісний вірус, який належить до роду Alpha papillomavirus сімейства Papillomaviridae, який уражає базальні мембрани слизових оболонок.

Клітини ВПЛ розрізняють за генетичною послідовністю зовнішнього капсидного білка L1. Більше 30 штамів ВПЛ інфікують генітальний тракт. Сьогодні відомі типи ВПЛ високого, потенційно високого і низького онкогенного ризику. До ВПЛ низького ризику належать 6, 11, 34, 35, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 70, 71, 74-й типи. До потенційно високого ризику – 26, 53, 66-й типи. До ВПЛ високого ризику належать 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 59, 39-й типи [1, 3, 4].

Однією з причин, що зумовлює виникнення патології ШМ, є штучні аборти, що призводять до травматизації, нейроендокринних порушень та інфекцій, які неопосередковано впливають на незрілий (неповноцінний) епітелій ШМ. До виникнення патології ШМ можуть призвести й запальні захворювання жіночих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливає на здоров'я мільйонів жінок дітородного віку. Важливу роль у захворюваності ВПЛ відіграє ранній початок статевого життя, число статевих партнерів, довготривале вживання оральних контрацептивів, безплідність, ожиріння, паління.

Жінка, яка палить, належить до групи підвищеного ризику щодо розвитку передраку і РШМ. Дослідники Rzerka G. I. та співавтори (1993), Waggoner S. E. та співавтори (1994) встановили, що нікотин накопичується у цервікальному слизі пропорційно його вмістові у крові. Його звичайні концентрації не спричинюють патологічного впливу, але відзначений селективний мітогенний ефект нікотину на клітини ектоцервіксу, а особливо, коли вони уражені ВПЛ.

Є дані, що кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ураження ПВІ. Найчастіше (95% випадків) ВПЛ локалізується у перехідній зоні ШМ, де виникає неоплазія епітелію ШМ. ВПЛ впливає на патологічну проліферацію циліндричного епітелію. Високоонкогенні типи ПВІ є основною етіопатогенетичною причиною розвитку неоплазій ШМ. ВПЛ вбудовуються у геном базальних клітин епітелію і порушують їхню генетичну стабільність, що зумовлює виникнення РШМ.

Процеси, що сприяють відновленню ділянок ШМ та утворенню і росту резервних клітин епітелію, залежать від багатьох факторів. Прямо чи опосередковано, але на стан ШМ впливають: вік, запальні процеси та їхній характер, інфекції, гормональний та імунний стан організму. До факторів, які збільшують ризик виникнення патології ШМ, належать порушення гормонального та імунного стану, менструального циклу, аборти, запальні процеси статевих органів та інше, особливо на фоні інфікованості ПВІ.

Діагностика

Проблема діагностики і лікування передпухлинних і пухлинних захворювань ШМ, асоційованих з ВПЛ, в останні роки набула особливої актуальності у зв'язку з різким зростанням захворюваності на РШМ, високим онкогенним потенціалом вірусу, неефективністю традиційної терапії і відсутністю специфічної противірусної терапії.

Особливістю ВПЛ-інфекції є той факт, що через епітеліофільність вірусу його не виявляють у крові, а вироблення антитіл імунною системою спостерігається далеко не у всіх інфікованих у зв'язку з нездатністю організму забезпечити тривалий і надійний імунітет за дуже низького рівня антитіл [1, 3–5]. Як наслідок, ДНК ВПЛ тривалий час зберігається в епітелії ШМ, що призводить до атипової трансформації епітеліальних клітин. У результаті до 88% хворих з неоплазіями епітелію ШМ мають цитологічні ознаки ВПЛ, а інфікування клітини у 80,2% випадків знаходиться саме в зоні трансформації [2, 3].

Філософія цервікального скринінгу базується на «трьох китах»: цитології з ВПЛ-тестуванням, кольпоскопії та гістології. ПаП-тест – найчастіше використовується у

різних країнах світу. Це найуспішніший та найдешевший тест в історії медицини, що може завчасно попередити всі типи РШМ при правильному його виконанні.

Скринінг на патологію ШМ є способом запобігання розвитку онкологічного процесу шляхом виявлення і лікування патологічних змін епітелію ШМ жінок, у яких, якщо їх не лікувати, може розвинутися інвазивний РШМ. За своєчасного виявлення цих змін та лікування жінки, розтлумачення їй про засоби профілактики та необхідності регулярного спостереження у лікаря, від РШМ її можна вберегти [15]. На жаль, до цього часу недостатньо застосовуються можливості цитологічного скринінгу, оскільки він надалі залишається опортуністичним, тобто обстеженням за зверненням. Систематичний скринінг дозволяє попередити до 80% випадків виникнення РШМ, як доведено у багатьох країнах Євросоюзу.

Інструментальний метод

Клінічні прояви патології ШМ чітко визначаються при вагінальному дослідженні за допомогою простої та розширеної кольпоскопії.

Кольпоскопія дає клініцисту можливість огляду статевих шляхів (тканин) під збільшенням від 8 до 40 разів. Використання тесту з 3% оцтовою кислотою забезпечує виявлення атипичного ацето-білого епітелію (АБЕ). Наявність АБЕ – це важливий кольпоскопічний тест, який використовується в останніх Міжнародних кольпоскопічних термінологіях (Рюде-Жанейро, 2011). Певні епітеліальні зміни у пошкоджених зонах епітелію, тобто субклінічні зміни (пошкодження), які містять добре окреслені білі плями, зернисті або гладенькі поверхні та судинні зміни, допомагають знайти місце для подальшого цитологічного обстеження та біопсії.

Кольпоскопія – важливий метод поглибленої діагностики патологічних змін епітелію ШМ. У багатьох країнах кольпоскопія не використовується для скринінгу РШМ. Також вона потребує спеціальної підготовки та практичного досвіду лікаря, щоб уникнути похибок у діагностиці та лікуванні патологічних станів ШМ.

При візуальному методі діагностики патології ШМ також використовують пробу Шиллера – нанесення водного розчину Люголя на ШМ. Клітини епітелію ШМ, які містять глікоген, забарвлюють у коричневий колір. За наявності захворювань ШМ кількість глікогену скорочується і відповідно зменшується всмоктування. Ці зони трактуються як Люгольнегативні зони. При їхньому виявленні треба проводити поглиблене обстеження – кольпоскопія та ВПЛ-тест за показаннями. Під час проведення розширеної кольпоскопії відбувається вивчення стану покривного епітелію ШМ та піхви, а також тих ділянок, які мають патологічні зміни.

Про наявність ПВІ свідчать такі зміни кольпоскопічної картини:

- ацето-білий епітелій;
- гострокінцеві та плоскі кондиломи;
- залози з обідками. Там, де розташовуються вивідні протоки залоз, з'являються обідки ацето-білого (диспластичного метаплазованого) епітелію, що може свідчити про персистенцію ВПЛ. У такому випадку обов'язково має бути здійснена прицільна біопсія для гістологічного дослідження, щоб виключити наявність раку;
- атипіві судини і атипіві зони трансформації;
- мозаїка;
- пунктація (згідно з сучасною термінологією, 2011);
- кератоз (лейкоплакія);

• йоднегативні ділянки епітелію. З патологічно зміненої ділянки обов'язково слід зробити забір матеріалу для цитологічного і в подальшому – за показаннями – гістологічного дослідження.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, прийнята на VII Всесвітньому конгресі з патології шийки матки і кольпоскопії (Рим, 1990)

I. Нормальні кольпоскопічні ознаки:

1. Сквामозний багат шаровий епітелій.
2. Циліндричний епітелій.
3. Нормальна зона трансформації.

II. Аномальні кольпоскопічні ознаки:

A. У межах зони трансформації:

1. Ацето-білий епітелій:

- a) плоский;
- б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
2. Пунктація.
3. Мозаїка.
4. Кератоз (лейкоплакія).
5. Йоднегативний епітелій.
6. Атипові судини.

Б. Поза зоною трансформації (ектоцервікс, піхва).

1. Ацето-білий епітелій:

- a) плоский;
- б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
2. Пунктація.
3. Мозаїка.
4. Лейкоплакія.
5. Йоднегативний епітелій.
6. Атипові судини.

III. Підозра на інвазивний рак при кольпоскопії.

IV. Незадовільна кольпоскопія:

1. Межа багат шарового плоского епітелію не візуалізується.
2. Виражене запалення або атрофія.
3. Цервікс не візуалізується.

V. Змішані ознаки:

1. Ацетонбіла мікропапілярна поверхня.
2. Екзофітна кондилома.
3. Запалення.
4. Атрофія.
5. Виразка.
6. Інші.

Кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки (Коханевич Є. В., Ганіна К. В. та ін. 1967, 1997)

I. Доброякісні (фонові) патологічні процеси:

1. Ектопія циліндричного епітелію:
- a) дисгормональна;

- б) посттравматична.
- 2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії):
 - а) незакінчена зона трансформації;
 - б) закінчена зона трансформації.
- 3. Запальні процеси шийки матки:
 - а) екзоцервіцит;
 - б) ендоцервіцит.
- 4. Справжня ерозія.
- 5. Доброякісні поліпоподібні утворення.
- 6. Ендометріоз шийки матки.

II. Передракові стани шийки матки:

- 1. Проста лейкоплакія.
- 2. Поля дисплазії:
 - а) багат шарового сквамозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
- 3. Папілярна зона дисплазії:
 - а) багат шарового сквамозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
- 4. Передухлинна зона трансформації.
- 5. Конділоми.
- 6. Передракові поліпи.

III. Преклінічний рак шийки матки:

- 1. Проліферувальна лейкоплакія.
- 2. Поля атипічного епітелію.
- 3. Папілярна зона атипічного епітелію.
- 4. Зона атипічної трансформації.
- 5. Зона атипічної васкуляризації.

IV. Клінічно виражений рак:

- 1. Екзофітна форма.
- 2. Ендофітна форма.
- 3. Змішана форма.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів (IFCPC, Plo-de-Janeiro, 2011)

I. Загальні положення:

1. Адекватна/неадекватна картина (з наведенням причини: об'єктивне оцінювання ШМ утруднене через запалення, кровотечу, рубцеві зміни та ін.).

2. Межа між багат шаровим плоским та циліндричним епітелієм (візуалізується повністю, частково, не візуалізується).

3. ЗГ I, II, III типу.

II. Нормальні кольпоскопічні картини:

- 1. Богатошаровий плоский епітелій (зрілий, атрофічний).
- 2. Циліндричний епітелій (ектопія).
- 3. Метаплазований епітелій (наботові кісти, відкриті залози – крипти).
- 4. Децидуоз (при вагітності).

III. Аномальні кольпоскопічні картини:

- 1. Загальні принципи:

- а) локалізація ураження (у межах чи поза ЗТ відповідно до циферблату);
- б) розміри ділянки ураження (у відсотковому співвідношенні з ендцервіксом).

2. Ступінь I (слабовиражене ураження):

- а) тонкий ацето-білий епітелій з нерівними нечіткими контурами:
 - ніжна мозаїка;
 - ніжна пунктація.

3. Ступінь II (виражене ураження):

- а) щільний ацето-білий епітелій з чіткими контурами;
- б) швидке побіління;
- в) ацето-білий щільний обідок навколо відкритих залоз (крипт):
 - груба мозаїка;
 - груба пунктація;
 - всередені ураження – контури більш щільної ацето-білої ділянки;
 - ознака горбкуватості (гребені).

4. Неспецифічні ознаки:

- а) лейкоплакія;
- б) ерозія;
- в) зафарбовані розчином Люголя (проба Шиллера):
 - йодпозитивні;
 - йоднегативні.

IV. Підозра на інвазію:

1. Атипові судини. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу та виразок.

V. Інші кольпоскопічні картини:

1. Вроджена ЗТ.
2. Стеноз. Конділоми.
3. Уроджені аномалії.
4. Поліпи.
5. Наслідки раніше проведеного лікування.
6. Запалення.
7. Ендометриоз.

Лабораторна діагностика

Перший етап скринінгу на патологію ШМ – це цитологічне дослідження. Дану процедуру може виконувати лікар загальної практики або навіть медична сестра після спеціальної підготовки та тренінгу. Тому що від правильного забору матеріалу для цитологічного дослідження залежить не тільки якість діагностики, а навіть здоров'я жінки. Матеріал для цитологічного дослідження потрібно брати з поверхні ШМ, зони трансформації та каналу ШМ. Це дозволяє цитологу оцінити епітелій ШМ і виявити наявність інтраепітеліальних уражень різного ступеня злоякісності.

Батьком первікальної цитології вважають Дж. Папаніколау, який опублікував у 1928 р. статтю «Нова діагностика раку». У ній він описав тестування, що дозволяє виявляти РШМ на ранніх стадіях. У 1943 р. спільно з Гербертом Траугом він видав монографію «Діагностика раку тіла матки на основі мазка, взятого з піхви». У книзі була описана методика цитологічних досліджень із застосуванням методу фарбування, який до сьогодні пов'язують з його ім'ям – фарбування за Папаніколау. Це стало основою

для створення скринінгових програм у наступному десятилітті в різних країнах світу. Упровадження цих програм дозволило знизити захворюваність і смертність від РШМ на 50–80% (70) [12].

Скринінг на патологію ШМ не є тестом на рак. Він виявляє можливі порушення або зміни у клітинах, які можуть переродитися у рак, якщо цьому не запобігти. Більшість змін, виявлених при скринінгу РШМ, успішно лікуються. Якість отримання цитологічного матеріалу та точність лабораторних висновків за даними мікроскопії мазків є важливим компонентом скринінгового тесту.

Однак широке використання традиційної цитології має деякі недоліки, а саме:

- високий відсоток отримання неякісних мазків, що вимагають повторного забору матеріалу;
- складності якісного оцінювання клітинного матеріалу (мала кількість або надлишок клітин, нашарування, механічне пошкодження клітин, неправильна фіксація, присутність клітинних елементів крові, елементів запалення).

Усе це зумовлює ймовірність несвоєчасного виявлення клітин з передраковими змінами через наявність рясного фону або некоректної оцінки характеру змін внаслідок нашарування клітин та інших факторів впливу. Діагностична чутливість цитологічного методу в середньому становить близько 60%, а це означає, що у 40% випадків результати не відповідають ступеню наявних змін (є хибнонегативними).

Зокрема, у 1996 р. у США була вперше представлена методика рідинної цитології (liquid based cytology – LBC). Відмінністю даного методу від традиційного є те, що зібрані клітини епітелію ШМ вміщують у спеціальне рідке середовище і направляють у лабораторію, де мазок готується спеціальним обладнанням і потім проводиться його фарбування. Рідинна цитологія дозволяє усунути деякі недоліки традиційної цитології. Це, зі свого боку, сприяє підвищенню діагностичної чутливості цитологічного скринінгу.

Відмінні риси методу рідинної цитології:

- зберігається увесь зразок, отриманий з ШМ;
- волога фіксація у консервувальній рідині посилює чіткість клітинних структур і виключає появу артефактів під час висушування на повітрі;
- можливість отримання тонкого репрезентативного моношарового препарату, що дозволяє своєчасно виявити поодинокі клітини з передраковими змінами і обґрунтувати додаткове обстеження;
- можливість готувати додаткові препарати (до п'яти), якщо перший виявився незадовільним. Метод дозволяє зберігати зразки тривалий час: 4 тиж. – у контейнері та 6 тиж. – в умовах холодильника;
- зменшується кількість непридатних для оцінювання препаратів;
- підвищується чутливість до легких форм неоплазій;
- підвищується специфічність загального цитологічного методу;
- зразок може бути використаний для проведення допоміжних досліджень: виявлення інфікування ВПЛ, визначення маркерів проліферації p16/Ki67 та інших маркерів.

Клініцисту необхідно враховувати, що якість цитологічного дослідження стосовно забезпечення ефективності вторинної профілактики (незалежно від того, який метод приготування мазка використовується) залежить від:

- а) суворого дотримання правил підготовки пацієнтки до цитологічного скринінгу;
- б) особливостей отримання повноцінного матеріалу [10].

Ефективність ПАП-тесту традиційного залежить від підготовки пацієнтки, якісного відбору матеріалу гінекологом, правильним нанесенням на скло, адекватної та своєчасної вологої фіксації, правильного забарвлення препаратів та правильної інтерпретації цитологом клітинних змін.

Найбільш ефективним у світі визнано фарбування мазків за Папаніколау, позаяк саме поліхромні фарбники дозволяють добре профарбувати структури цитоплазми та ядра.

Одним із факторів, що забезпечують ефективність цитологічного дослідження у межах цервікального скринінгу, є направлення на аналіз, у якому зазначають паспортні дані пацієнтки, клінічний діагноз, дату останньої менструації або тривалості менопаузи, проведене лікування (замісна гормональна терапія, вживання оральних контрацептивів). Усі ці дані дозволять адекватно оцінити характер змін епітелію ШМ і зробити об'єктивний цитологічний висновок. У лабораторії цитолог насамперед оцінює повноцінність матеріалу. Згідно з критеріями повноцінного для інтерпретації мазка, є наявність 8 000–12 000 клітин плоского епітелію для традиційної цитології або 5 000 – для рідинної. При цьому обов'язковою є умова наявності не менше 10 клітин циліндричного та метаплазованого епітелію. Після оцінювання препарату цитолог на підставі характеру клітинних змін формує цитологічний висновок відповідно до прийнятих класифікацій [12].

Сьогодні існує кілька класифікацій:

- для цитологічного обстеження за Папаніколау (класифікація CIN) використовується термінологічна система Бетесда (The Bethesda system, TBS). Класифікація прийнята у 1988 р. у місті Бетесда (Меріленд, США). Доповнена та частково змінена у 2001, 2006, 2012 рр. Остання редакція проведена у 2014 р. Дана класифікація рекомендована в усьому світі як найбільш оптимальна система видачі цитологічних заключень. Вона визначає двірневу систему обліку для плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (LSIL і HSIL), які віддзеркалюють біологію змін, що відбуваються за наявності ПВІ: продуктивну (епісомальну), що відповідає LSIL, та інтегровану, що відповідає HSIL.

- для гістологічних препаратів: класифікація BOO3, класифікація CIN.

На сьогодні основними світовими рекомендаціями у цитологічному скринінгу запропоновано видавати цитологічні висновки відповідно до системи Бетесда (2014), у якій виділено такі категорії змін:

- NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативні щодо інтраепітеліальних уражень і злоякісності.

Для оцінювання **плоского епітелію** ШМ:

- LSIL (lowgrade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності;

- HSIL (highgrade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності;

- ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипові клітини плоского епітелію неясного значення;

- ASCH (atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипові клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL;

- Squamous cell carcinoma – інвазивна плоскоклітинна карцинома.

Для оцінювання **циліндричного епітелію** ШМ:

- AGC favor neoplastic (atypical glandular cells, favour neoplastic) – атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію;

- AGCUS (atypical glandular cells of undetermined significance) – атипові клітини залозистого епітелію неясного значення;
- AIS (endocervical adenocarcinoma in situ) – ендоцервікальна аденокарцинома in situ;
- adenocarcinoma – аденокарцинома.

Однією з особливостей даної класифікації є визначення категорій ASCUS/ASCH для плоского епітелію і AGCUS/AGC favor neoplastic для залозистого епітелію, які дозволяють своєчасно запідозрити наявність передракових станів і обґрунтувати необхідність більш поглибленого обстеження жінки. Видача висновку цитологічного дослідження відповідно до TBS допомагає стандартизувати формат цитологічних висновків у всьому світі для можливості обміну досвідом тактики ведення різних типів патології. Виділення категорій ASCUS/ASCH для плоского епітелію і AGCUS/AGC favor neoplastic дає можливість підвищити діагностичну чутливість цитологічного скринінгу. Сьогодні цитологічне дослідження у багатьох країнах світу залишається основним методом скринінгу РШМ.

Роботу цитолога та гінеколога об'єднує класифікація. Вона допомагає передати те, що побачив цитолог, та визначитися гінекологу з подальшою тактикою ведення пацієнтки. За класифікацією лікар має визначити клінічно значущу для себе інформацію. Тому що інформація про типи мазків – це далеко не все, що цитолог хоче передати гінекологу. Класифікація має відповідати сучасним уявленням про неоплазію.

Очевидно, що термінологія за класифікацією Бетесда відрізняється від традиційних типів, якими звикли користуватися: NILM, LSIL, HSIL, ASCUS, ASCH, AGC. Слід зазначити, що при використанні даної класифікації не рекомендується використовувати LSIL для опису залозистого епітелію. Необхідно зазначити, що «дисплазія циліндричного епітелію» слабпомірного ступеня у класифікацію Бетесда не включена, а наявна тільки «тяжка дисплазія» (AGC).

Також треба звертати увагу на неопластичні клітинні зміни, зокрема на плоскоклітинні метаплазії, які ведуть неправильно. При неправильному забарвленні вони інтерпретуватимуться як кератоци.

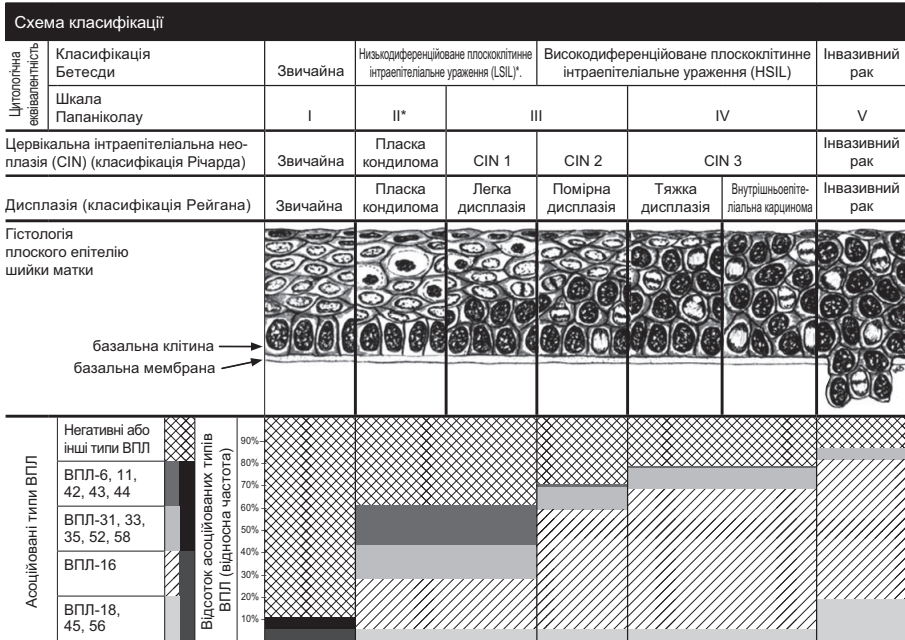
Гіперкератоци, дискератоци, метаплазія, атрофічні зміни – це все варіанти норми, хоча дані зміни не виключають інфікування ПВІ.

Важливо враховувати, що патологія клітин ділиться на два підтипи: патологія клітин (плоского) багатоядерного сквамозного епітелію та патологія клітин залозистого епітелію. Завдяки патології клітин залозистого епітелію відбувається абсолютне неспівпадіння з класифікацією за типами. На сьогодні відзначено збільшення кількості випадків патології саме цього епітелію та ендоцервікального раку [13, 15].

Незакінчена зона трансформації і крипти залозистого епітелію в екзо- і ендоцервіксі є найбільш уразливими для проникнення ВПЛ і розвитку цервікальної залозистої інтраепітеліальної неоплазії (ЦЗІН) – стану, при якому на екзоцервіксі ШМ патології не виявляють, а при кольпоцервікоскопії і ПАП-тесті в ендоцервіксі виявляють залозисту неоплазію і її найбільш тяжку форму – аденокарциному [13].

У скринінгові програми США та деяких країн Євросоюзу включені обстеження на ВПЛ у жінок після 30 років, що пояснюється доведеною роллю ВПЛ у розвитку РШМ (рисунок). Включення типоспецифічного ДНК-тесту дозволяє ідентифікувати разом із цитологічними змінами групу жінок із ризиком розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії з нормальною цитологією. У частини інфікованих ВПЛ відбувається процес самоелімінації вірусу, а у 10–15% (в одній жінки з 10–30) інфікованих ВПЛ виявляють цитологічну

атицію. Однак здатність до елімінації ВПЛ переважно спостерігається у молодих жінок до 25 років. Після 30 років частіше (все більше) спостерігаються факти персистенції ВПЛ. Слід ураховувати, що куріння та імуносупресія подвоюють ризик прогресування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії до CIN-III у ВПЛ-позитивних жінок. Саме тому ВПЛ-тестування лягло в основу останніх рекомендацій ВООЗ зі скринінгу, діагностики та лікування ракових уражень ШМ.



* LSIL також включає атипіві плоскоклітинні клітини невідомого значення (ASCUS)

Рисунок. Співвідношення різних класифікацій. Від кондиломи до раку

До цитологічної інтерпретації за TBS також входять патогенні мікроорганізми (трихомонади; гриби, подібні до Candida; шифт флори, характерний для бактеріального вагінозу; бактерії, подібні до актиноміцетів, та клітини, характерні для вірусу простого герпесу та цитомегаловірусу). Особливу увагу треба звертати на віруси. Лікар має розуміти, про що йдеться: чи про віруси простого герпесу та цитомегаловірусу, чи про ВПЛ.

Що повинен знати гінеколог у разі виявлення ПВІ? Для цієї інфекції характерна латентна форма, яка цитологічно не проявляється. Вірус цитологічно проявляє себе у продуктивній фазі специфічним маркером – койлоцитозом.

Під час оброблення великих масивів баз даних цитологічних досліджень було встановлено, що навіть при ASCUS у 2% випадків може бути діагностовано рак in situ (CIS). При LSIL CIS може спостерігатися до 10% випадків, а інвазивний рак – у 0,2%.

Відповідно до рекомендацій американських колег, у таких випадках не потрібно застосовувати ні кольпоскопію, ні біопсію, але водночас не потрібно й повертатися до рутинного скринінгу пацієнтки. Натомість необхідно повторити котестінг через 6 та 12 міс.

У тому разі, якщо виявлено атипію або ВПЛ-позитивний результат, проводиться звичне обстеження методами кольпоскопії, біопсії та цервікального кюретажу. За умови відсутності змін у цитологічному дослідженні пацієнтку повертають до рутинного скринінгу.

Останні рекомендації ВООЗ пропонують стратегію screen and treat. Скринінг починається з ВПЛ-тесту. Якщо жінка вірусопозитивна, то проводять візуальну інспекцію. За наявності ацето-білої плями або йоднегативної ділянки без проведення біопсії та кольпоскопії показана криодеструкція. Такою є експертна рекомендація ВООЗ. Проводять криодеструкцію, а не конізацію, за якої вищий ризик виникнення кровотеч та передчасних пологів. Однак експерти свідчать про меншу кількість рецидивів захворювання при проведенні саме конізації.

Але чи прийнятна дана рекомендація для наших умов? Адже для впровадження системи screen and treat необхідно зробити крок назад. Відповідь на це питання можна знайти у тих же настановах, які стверджують, що цитологія, кольпоскопія, біопсія з наступним лікуванням (тобто те, до чого ми звикли) – прийнятні методи і мають право на життя, якщо вони вже розвинені. Треба чітко розуміти, що ця поважна організація дає рекомендації не лише для Європи, але й для африканських країн та інших країн із низьким рівнем соціального, економічного та медичного розвитку. Запропонований підхід є актуальним лише для тих регіонів України, де не вдається провести цитологічне обстеження. Основна цінність цього документу полягає в урахуванні економічних, соціальних, медичних особливостей кожної країни під час вибору стратегії цервікального скринінгу.

Цікавими є рекомендації Американського Товариства кольпоскопістів і цервікальних патологів, які, як і документ ВООЗ, побачили світ у 2013 р. та стали переглядом консенсусних рекомендацій 2006 р. За цей період проаналізовані і відстежені дані 1,5 млн жінок великого центру у Північній Кароліні з дисплазіями залежно від цитологічних матеріалів та біопсій.

Американська система скринінгу рекомендує його початок з 21 року життя. Від 21 до 29 років виконується рідинна цитологія (РЦ) кожні три роки. РЦ дає можливість оцінити не лише морфологію клітини, але й дослідити ДНК ВПЛ. У віковій категорії від 30 до 65 років до цитології додається ДНК-типсування – у літературі позначається терміном «котестінг» – цитологія та ВПЛ одночасно. Таке дослідження виконується раз на 5 років. Можлива тільки РЦ кожні три роки.

Отже, якщо пацієнтка з нормальною цитологією, але інфікована ВПЛ, то вона має потрапити у поле зору лікаря і пройти періодичні обстеження через півроку та через рік. І лише при повторному підтвердженні наявності ВПЛ показане дообстеження, оскільки присутність ВПЛ у такому разі свідчить про його персистенцію.

У практичній діяльності за класифікацією Бетесда досить рідко устанавлюють діагноз «Атипові клітини плоского епітелію неясного значення», тобто такі клітини, які не виключають наявність ураження високого ступеня. Але саме у такій категорії хворих досить високою є ймовірність присутності тяжкої та помірної форм дисплазії, що потребує кольпоскопії та біопсії. У тому випадку, коли кольпоскопія не виявляє вогнища, проводять котестінг із наступною кольпоскопією двічі з інтервалом у 6 міс., попередньо застосувавши протизапальну терапію.

Під час кольпоскопії можуть прицільно бути проведені біопсія та гістологічне дослідження з оцінюванням морфологічної картини зміни тканин ШМ. Ця процедура належить до відстроченої за часом. Для забору матеріалу потрібна біопсія ділянки ШМ з

патологічними змінами. Щоб процедура мала діагностичну значущість, необхідно порівняти два зразки тканин. Один зразок береться з ділянки ШМ, де найбільш виражені зміни, а інший – з незміненої ділянки ШМ. Щоб отримати матеріал для дослідження, процедуру проводять під контролем кольпоскопа. Отриманий зразок повинен обов'язково включати не тільки епітелій, а також струму.

Гістологічна класифікація ВООЗ (2003)

I. Плоскоклітинні пухлини та їхні попередники:

1. Плоскоклітинна карцинома неуточнена:
 - а) ороговіла;
 - б) неороговіла;
 - в) базалоїдна;
 - г) верукозна;
 - д) бородавчаста;
 - е) папілярна;
 - є) лімфоепітеліомоподібна;
 - ж) папілярна плоскоперехідноклітинна карцинома.
2. Мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.
3. Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.
4. Плоскоклітинна карцинома *in situ*.
5. Доброякісні плоскоклітинні ураження:
 - а) гострокінцева кондилома;
 - б) плоскоклітинна папілома;
 - в) фіброепітеліальний поліп.

II. Залозисті пухлини та їхні попередники:

1. Аденокарцинома:
 - а) муциозна аденокарцинома:
 - ендocerвікальна аденокарцинома;
 - кишечна аденокарцинома;
 - перстеноподібноклітинна аденокарцинома;
 - злоякісна аденома;
 - вілогландулярна аденокарцинома.
 - б) ендометріоїдна аденокарцинома;
 - в) мезонефральна аденокарцинома;
 - г) світлоклітинна аденокарцинома;
 - д) серозна аденокарцинома.
2. Мікроінвазивна аденокарцинома.
3. Аденокарцинома *in situ*.
4. Дисплазія залозистого епітелію.

III. Інші епітеліальні пухлини:

1. Залозистоплоскоклітинна карцинома:
 - а) склоподібноклітинний варіант.
2. Аденокістозна карцинома.
3. Аденоїдна базальна карцинома.
4. Нейроендокринні пухлини:
 - а) карциноїд;

- б) атипівий карциноїд;
 - в) дрібноклітинна карцинома;
 - г) великоклітинна нейроендокринна карцинома.
5. Недиференційована карцинома.

Метод гістологічного дослідження у діагностиці ВПЛ має високу прогностичну цінність (більше 90%), але низьку чутливість (усього 50%). Це пояснює необхідність доповнення гістологічного дослідження методом діагностики вірусної інфекції за допомогою ПЛР. Даний молекулярнобіологічний метод дає можливість виявити ознаки інфекції ще задовго до появи перших клінічних проявів або змін на клітинному рівні і з великою точністю визначає певний тип вірусу [14]. Також важливим етапом для визначення інтеграції вірусного геному при повторних позитивних результатах щодо ВПЛ є визначення клітинних біомаркерів p16 та Ki67. Саме наявність обох цих маркерів підтверджує стадію проліферації – необоротну стадію інтеграції ДНК вірусу в геном людини, коли самоелімінація практично неможлива.

У сучасних умовах метод набув найбільшого поширення. Він належить до ампліфікаційних методів діагностики виявлення ДНК папіломавірусу. При проведенні комплексного дослідження, яке включає гістологічне дослідження і використання методів виявлення ДНК папіломавірусу, можливо досягти значного зниження рівня захворюваності та смертності від РШМ. Завдяки такому комплексному обстеженню можна проконтролювати концентрацію вірусу в організмі, на підставі чого робиться висновок про перебіг і прогноз захворювання.

Тактика при важких формах ураження добре відома і відпрацьована. Єдине, на що необхідно звернути увагу, так це на пацієток, у яких у висновках фігурують атипіві залозисті клітини, аденокарцинома *in situ*. Таким жінкам, а також всім жінкам віком від 35 років і пацієткам з ожирінням, олігоменореєю та патологічними матковими кровотечами, окрім цервікального кюретажу під контролем кольпоскопії показано робити ендометріальний кюретаж.

У роботі онкогінеколога є важливий момент – результати обстежень повинні корелювати: цитологія має підтверджувати кольпоскопію, кольпоскопія – гістологію. У тих випадках, коли такої кореляції немає, показана діагностична конічна біопсія. Винятком є юні жінки до 24 років, оскільки ризик розвитку у них інвазивного раку є низький.

Лікування

Сьогодні лікування ВПЛ здійснюється різними методами, однак позбутися присутності вірусу в організмі досить важко. Лікування захворювань, що спричинені ВПЛ, на сучасному етапі зводиться до ліквідації клінічних і субклінічних проявів. У кожній конкретній ситуації лікування підбирається персоналізовано.

Мета лікування патології ШМ – ліквідація патологічного процесу і тих змін в організмі, які зумовили його виникнення. Принципами лікування є:

- 1) забезпечення безрецидивності;
- 2) використання органозберігальних методів лікування у жінок репродуктивного віку.

Один із важливих висновків останніх американських рекомендацій: тактика при CIN-I має бути щадна. Це пояснюється даними досліджень: 60% легких форм CIN (дисплазій) регресують без будь-якого лікування, 32% – без змін, в 11% – відбувається перехід у CIN-II, 1% – трансформується в інвазивний рак (Oster A. G.). Ці дані поширюються і на ВПЛ-позитивних жінок (Syrjanen K. J.).

Лікування ПВІ у жінок має проходити одночасно за декількома напрямками. Метою терапії є елімінація вірусу з організму, видалення патологічного вогнища – ураження та попередження рецидивів. Найбільш перспективним вважається комплексне лікування, що включає специфічну противірусну терапію та місцевий вплив на змінені ділянки ШМ.

Ураховуючи можливі етіопатогенетичні механізми виникнення проліферативних процесів ШМ, у лікуванні даної патології суттєве значення має проведення терапії, спрямованої на ліквідацію етіологічних агентів за допомогою противірусних препаратів прямої дії та шляхом стимуляції власних захисних ресурсів організму. Ліквідація причинного фактора дозволяє застосовувати щадні методи лікування, що дуже важливо, оскільки передрак і РШМ найчастіше діагностують у жінок репродуктивного віку, які у перспективі бажають мати дітей.

У разі ПВІ можна використовувати препарати інтерферону. В останні роки для лікування генітальної папіломавірусної і герпесвірусної інфекцій знайшли використання препарати α -, β -, γ -інтерферону, що мають непряму противірусну, імуномодулюючу і антипроліферативну дію (Гомберг М. А. та інші, 1998; Gross G. et al., 1998; Syed T. A. et al., 1998; Perry C. M. et al., 1999; Petersen C. S. et al., 1999; Самгин М. А. та інші, 2002; Прилепська В. Н. та інші, 2003).

Що ж до індукторів ендогенного інтерферону, то вони мають низку переваг перед препаратами інтерферону (Гомберг М. А. та інші, 1998; Єршов Ф. І. та інші, 2005). У разі папіломавірусної та герпесвірусної інфекцій статевих органів препарати інтерферону підвищують вміст лише α -інтерферону в крові пацієнтів і мають низьку імуномодулюючу активність; індуктори інтерферону виявляють виражену імуномодулюючу дію, стимулюють вироблення α -, β -, γ -інтерферону, відновлюють баланс прозапальних (інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин- α) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів [11].

Однак повне знищення вірусу за використання інтерферонів та їхніх індукторів неможливе, адже дисбаланс клітинного імунітету при ПВІ підтверджується такими даними, як поєднання спонтанної регресії гіперпластичних проявів ПВІ з інфільтрацією оточуючих тканин лімфоцитами і макрофагами. Результати деяких досліджень свідчать про зв'язок елімінації ВПЛ з організму з появою відповідей Т-хелперів на С-кінцевий домен вірусного білка E₂.

*Одним із найбільш перспективних напрямів у лікуванні та вторинній профілактиці ПВІ є застосування прямих противірусних препаратів – природних флавоноїдів (одержаних з суміші *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.), які одночасно є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативну дію на клітину. Слід підкреслити, що завдяки здатності безпосередньо впливати на активність вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, застосування даної групи лікарських засобів чинить виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи папіломавірус людини [16–18].*

Одночасне комплексне системне та місцеве застосування природних флавоноїдів може використовуватися для успішного лікування CIN-I та CIN-II без хірургічного втручання [19, 20].

Комплексне системне та місцеве застосування флавоноїдів, інтерферонів у перед і післяхірургічному лікуванні (ДЕЕ, кріо- або лазерна коагуляція, РХЛ) є незаперечно ефективною підготовкою з метою зниження частоти рецидивів [11] та збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Місцеве лікування передбачає видалення змінених ділянок епітелію різними методами: кріодеструкцією, радіохвильовим методом, лазерним випромінюванням, діатермоексцизією чи конізацією.

Лікування хірургічним шляхом означає видалення уражених ділянок. Застосовується здебільшого за наявності великих уражень тканин, при підозрі на злоякісні утворення.

- *Кріодеструкція* передбачає заморожування новоутворень за допомогою рідкого азоту. Ефективність даного методу досягає 54,8–75%. Така відносно невисока ефективність є наслідком життєздатності вірусу навіть після його заморожування. Кріотерапія нетоксична, але може спричинити біль під час «відтанення» тканин. З побічних ефектів слід відзначити можливість появи пухирів та виразок. При проведенні кріотерапії на ШМ зрідка відбувається глибоке пошкодження тканин, що може призводити до утворення рубцевої деформації, що згодом проявиться у формі стенозу, атрезії каналу ШМ, дистонії ШМ від час пологів.

- За допомогою *радіохвильової коагуляції* усуваються гострокінцеві кондиломи. Для цього застосовується радіохвильовий ніж. За допомогою радіохірургічного впливу можна провести широкий спектр ексцизії ШМ, також виконувати операції LLETZ (обширна петлева ексцизія зони трансформації). Ефект розрізу досягається за допомогою тепла, що виділяється під час опору, який тканини чинять проникненню височастотних радіохвиль. Останні «випаровують» клітини, безпосередньо стикаючись з електродом. Петльові та скальпельні електроди використовують для ексцизії, розрізу і «шліфування» тканин; кулькові електроди – для коагуляції. За допомогою радіохірургічного методу також можливе проведення конізації ШМ. Більшість операцій проводять під місцевою анестезією. Перевагами радіохірургічного впливу є: швидкість лікування; відсутність обвуглювання, усунення труднощів під час розсікання тканин; відсутність кровотечі й больових відчуттів під час операції. Цей метод лікування не спричинює утворень струпу і рубців, удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектуру ШМ. Ефективність радіохірургічного лікування становить у середньому від 86 до 90%.

- *Лазерне випромінювання* – ліквідація новоутворень за допомогою лазера. Це єдина процедура, що підходить вагітним для усунення кондилом. Але лікування за допомогою цієї процедури не виключає утворення рубців. Досить ефективним і безпечним методом лікування є використання лазера. Головними перевагами CO₂-лазера є контрольоване випарювання біотканин без некрозу сусідніх ділянок, відсутність поширення пухлинних клітин під час операції і підвищеної відновної здатності країв лазерної рани. З побічних ефектів слід відзначити наявність кровотечі в інтраопераційний період. Загоєння лазерних ран відбувається первинним натягом з мінімальним рубцюванням. Ефективність використання лазерів при комбінованій терапії ПВІ ШМ становить 86–96%. Але одним з важливих недоліків лазеротерапії є ризик рецидивів за наявності зони трансформації 3-го типу, тому що лазерний промінь не зачіпає патологічні процеси, що розташовані у каналі ШМ.

- *Діатермокоагуляція* є методом видалення кондилом височастотним випромінюванням або електроножем. Діатермоконізація є одним з найбільш радикальних методів видалення вогнищ ураження. Ефективність становить 76,7–90%. Однак підвищена травматичність втручання, часті ускладнення (стенози каналу ШМ, ендометріоз, пошкодження перешийку матки внаслідок глибокого ураження тканин, подальші порушення репродуктивної функції) обмежують її застосування у молодих жінок.

• *Гістеректомія*. Показання: CIN-III з локалізацією у цервікальному каналі; вік жінки старше 50 років, технічна неможливість проведення конізації у зв'язку з анатомічними особливостями; поєднання з міомою матки або пухлинами яєчників; рецидиви після ексцизійних методів лікування. При розповсюдженні процесу на склепіння піхви показана ексцирація матки з верхньою третиною піхви.

Диспансерне спостереження після лікування доброякісних процесів проводиться протягом 3 міс., при цьому рекомендується обмежити статеве життя та використання місцево свічок з метилурацилом, гіалуронідазою або тіотриазоліном [15]. Після лікування CIN диспансерне спостереження продовжують до 2 років.

Велике значення для кінцевого результату оперативного лікування має ведення після операційного періоду. Ексцизія є частою причиною стенозу та інших ускладнень. Це пояснюється тим, що фаза загоєння на ШМ така сама, як і в будь-якій іншій частині людського тіла. Треба розуміти, що після оперативного лікування рана зазнає інфікування анаеробною флорою. У фазі регенерації необхідно підтримати проліферацію.

З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню і зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідне призначення препаратів з прямою противірусною дією (флавоноїдів).

Важливим моментом є ведення CIN під час вагітності. Американські рекомендації та рекомендації ВООЗ наголошують, що під час вагітності лікуванню підлягає лише інвазивний рак, тому завдання лікаря полягає у виключенні у пацієнтки діагнозу «Інвазивний рак».

Проте лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонено чи не рекомендовано до застосування у вагітних. Водночас препарати, які одночасно поєднують пряму противірусну дію та імуномодульовальну активність і дозволені до застосування у період гестації (природні флавоноїди), можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і за рахунок цього знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок.

Можливості профілактики РШМ шляхом вакцинації проти ВПЛ

Для профілактики ВПЛ необхідно створити умови для утворення в організмі людини специфічних довготривалих циркулюючих антитіл проти ВПЛ, що можливо тільки у випадку вакцинації. Первинна профілактика РШМ полягає у проведенні заходів стосовно осіб, які не мають ознак захворювання, з метою попередження його розвитку в подальшому. Класичним прикладом первинної профілактики РШМ є вакцинація дівчаток-підлітків до початку статевого життя.

Одним із ефективних методів боротьби з ВПЛ є вакцинація. Сьогодні у клініці використовують два види вакцин для профілактики ВПЛ, і нещодавно з'явилася третя – дев'ятивалентна вакцина, механізм дії яких пов'язаний з включенням клітинного імунітету, а також активацією антитіл класу IgG [16]. Вони виготовлені з очищених структурних білків L1, які формують типоспецифічні для ВПЛ порожні раковини або вірусоподібні частки (VLPs): ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – чотирихвалентна вакцина, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – двовалентна вакцина і ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18, ВПЛ-31, ВПЛ-33, ВПЛ-45, ВПЛ-52, ВПЛ-58 – дев'ятивалентна вакцина.

Вакцини не містять живих біологічних продуктів або вірусних ДНК (неінфекційні). Вакцини проти ВПЛ призначені для профілактики захворювання, але не для терапії. Слід

зазначити, що вакцина не захищає проти всіх типів ВПЛІ. Це означає, що вона не буде запобігати розвитку усіх випадків цервікального раку або статевих папілом.

Близько 30% випадків цервікального раку не будуть попереджені вакцинацією (необхідно регулярне проведення ПАП-тесту), оскільки вакцина не впливає на інші онкогенні штами. Також вакцина не запобігає виникненню у близько 10% випадків статевих папілом і при цьому не попереджає інших статевих інфекцій.

Вторинна профілактика РППМ полягає у ранньому виявленні та лікуванні жінок, які мають передракові зміни на ШМ, з метою попередження у подальшому розвитку інвазивного раку. Третинною профілактикою РППМ є комплексне чи комбіноване лікування, що включає оперативне втручання у поєднанні з променевою і хіміотерапією.

Перелік використаних літературних джерел:

1. Human papillomavirus infection // Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. – 2012.
2. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: MetaAnalysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
3. Cutts F. T., Franceschi S., Goldie S. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review // Bulletin of the World Health Organization. – 2009.
4. Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
5. Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
6. Herbert A., Bergeron C., Wiener H. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007; 18: 213–219.
7. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
8. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www/whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdfua=1.
9. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology (2007).
10. Berzolla C. E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C. E. Berzolla // J Womens Health (Larchmt). – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
11. Джей Наомі. Папіломавірусна інфекція у жінок / Джей Наомі, Мосціцкі Анна-Барбара // Жінка і здоров'я. – 2010. – Т. 2. – 196.
12. Патологія шийки і тіла матки: посібник для лікарів акушерів-гінекологів, онкологів, цитологів, гістологів, викладачів і студентів мед. ін-тів / за ред. О. В. Коханевич. – Ніжин: Гідромакс, 2009. – 350 с.
13. Тімушш Е., Адамс К. Шийка матки. Цитологічний атлас / Е. Тімушш, К. Адамс: пер. з англ. за ред. Н. І. Кондрикова. – М.: Практична медицина, 2009. – 251 с.
14. Данилова Н. В. Пухлини шийки матки. Морфологічна діагностика і генетика: Посібник для лікарів / Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андрєєва, Л.Е. Завалішина, Т. В. Кекєєва, П. Г. Мальков, Г. А. Франк; під ред. Ю. Ю. Андрєєвої, Г. А. Франка. – М.: Практична медицина, 2012. – 116с.
15. Волошина Н. М., Волошин М. А. Скринінг і профілактика раку шийки матки. – Запоріжжя: Друкований світ, 2010. – 155 с.

16. Войтенко Г. М., Коханов І. В. Фармакоеконімічне обґрунтування застосування препарату Протефлазид® у терапії папіломавірусної інфекції // «Рецепт». – 2016. – Т. 19, №3.
17. Zaporozhan V. N., Marichereda V. G., Dimcheva L. I. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок // The use of flavonoid glycosides in the treatment of genital papillomavirus infection in women. Journal of Health Sciences. 2014; 4 (12) : 93–104. ISSN 1429–9623 / 2300–665X.
18. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям / Б. М. Венцківський, І. В. Поладич, В. В. Біла, О. Ю. Костенко, К. С. Казидуб // Медицина транспорту України. – 2015. – №3–4. – С. 8–15.
19. Ventskivsky B. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / B. Ventskivsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // American Journal of Science and Technologies. – 2016. – №1 (21). – January-June. – P. 983–1002.
20. Годлевська Н. А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид® у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н. А. Годлевська, А. В. Старовер // Здоров'я жінки. – 2012. – №3 (69). – С. 80–83.
21. Годлевська Н. А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н. А. Годлевська, А. В. Старовер // Здоров'я жінки. – 2017. – №2 (118). – С. 55–60.

Посилання: *Запорожан В. М., Камінський В. В., Свінціцький В. С. та співаєт. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією // Здоров'я жінки, – 2017. – №7 (123). – С. 16–24.*



Проект компанії ТОВ «НБК «Екофарм» *«Innovative direct action anti-HPV agent for cervical cancer prevention»* 18 лютого 2019 року одержав сертифікат Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак»).

9 жовтня 2019 року інший проєкт компанії ТОВ «НБК «Екофарм» *«Innovative natural direct action antiviral agent for ARI treatment»* також удостоєний сертифіката Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак»).

Керівник відзначених проєктів – О. Й. Гриневич, доктор медичних наук, Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат премії Кабінету Міністрів України.

«Відмінний знак» – це знак якості, яким європейці нагороджують науковців за проєктні пропозиції, подані на фінансування в межах програми «Горизонт 2020», яка є Рамковою програмою ЄС з досліджень та інновацій. Щороку тисячі організацій в Європі звертаються до програми «Горизонт 2020». Європейська комісія керує однією з найбільш повних систем оцінювання у світі, використовуючи міжнародні групи незалежних експертів та відображає пропозиції щодо визначених показників проєктів: excellence, impact, quality and efficiency of implementation.

Нагородження сертифікатами «SEAL OF EXCELLENCE» свідчать про те, що проєкти *«Інноваційний анти-ПВЛ агент прямої дії для профілактики раку шийки матки»* та *«Інноваційний натуральний противірусний засіб прямої дії для лікування ГРЗ»*, подані ТОВ «НБК «Екофарм» на конкурс, оцінені міжнародною групою незалежних експертів «як високоякісна пропозиція проєктів у процесі висококонкурентної оцінки», а також, що проєкти пройшли жорсткі критерії оцінювання програмою «Горизонт 2020» за показниками – відмінність, вплив, якість та ефективність впровадження і, таким чином, зазначені теми надзвичайно актуальні для міжнародної спільноти.

Зі свого боку, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®[®], що представлений в обох проєктах як природний противірусний засіб широкого спектру дії, привернув увагу європейських фахівців, адже це перспективний противірусний засіб для профілактики і лікування небезпечних вірусних інфекцій сьогодні, його використання в практичній медицині є вельми перспективним у майбутньому для збереження сталого здоров'я людства.

★ SEAL OF
EXCELLENCE

European
Commission

*Certificate delivered by the European Commission,
as the institution managing Horizon 2020,
the EU Framework Programme for Research and Innovation 2014-2020*

The project proposal 859790, UniVirTTM

Innovative direct action anti-HPV agent for cervical cancer prevention

Submitted under the Horizon 2020's SME instrument phase 2
call H2020-EIC-SMEInst-2018-2020 (H2020-SMEInst-2018-2020-2) of 9 January 2019
in the area of EIC-SMEInst-2018-2020

SME instrument

by

Scientific & Manufacturing Company Ecopharm Ltd.

9V Stepana Bandery Str.
04073 Kyiv
Ukraine

following evaluation by an international panel of independent experts

**WAS SCORED AS A HIGH-QUALITY PROJECT PROPOSAL
IN A HIGHLY COMPETITIVE EVALUATION PROCESS***

This proposal is recommended for funding by other sources since Horizon 2020 resources
available for this specific Call were already allocated following a competitive ranking.

* This means passing all stringent Horizon 2020 assessment thresholds for the 3 award criteria
(excellence, impact, quality and efficiency of implementation) required to receive funding from the EU budget Horizon 2020.

Corina Crețu,
Commissioner for
Regional Policy

Carlos Moedas
Commissioner for Research
Science and Innovation

Brussels, 18/02/2019

European
Commission



★ SEAL OF ★
EXCELLENCE



European
Commission

*Certificate delivered by the European Commission,
as the institution managing Horizon 2020,
the EU Framework Programme for Research and Innovation 2014-2020*

The project proposal 890043, ARItreat

Innovative natural direct action antiviral agent for ARI treatment

Submitted under the Horizon 2020's SME instrument phase 1
call H2020-EIC-SMEInst-2018-2020 (H2020-SMEInst-2018-2020-1) of 5 September 2019
in the area of EIC-SMEInst-2018-2020

SME instrument

by

Scientific & Manufacturing Company Ecopharm Ltd.

9V Stepana Bandery Str.
04073 Kyiv
Ukraine

following evaluation by an international panel of independent experts

**WAS SCORED AS A HIGH-QUALITY PROJECT PROPOSAL
IN A HIGHLY COMPETITIVE EVALUATION PROCESS***

This proposal is recommended for funding by other sources since Horizon 2020 resources
available for this specific Call were already allocated following a competitive ranking.

* This means passing all stringent Horizon 2020 assessment thresholds for the 3 award criteria
(excellence, impact, quality and efficiency of implementation) required to receive funding from the EU budget Horizon 2020.

Corina Crețu,
Commissioner for
Regional Policy

Carlos Moedas
Commissioner for Research
Science and Innovation

Brussels, 09/10/2019



European
Commission



П86 **ПРОТЕФЛАЗІД®: клінічний досвід /**
Науковий редактор д. мед. н. Гриневич О. Й. –
Київ : 2024. – 478 с.
ISBN 978-966-2544-98-5

УДК 615.281.8 (615.03)

ISBN 978-966-2544-98-5

© ТОВ «НВК «Екофарм»
Науковий редактор д. мед. н. Гриневич О. Й.,
2024
© П86 Гриневич О. Й. 2024

Наукове видання

Гриневич О. Й.

ПРОТЕФЛАЗІД®: клінічний досвід

Підписано до друку: 01.10.2024 р. Формат 70x100/16.
Наклад: 500. Зам. №

Віддруковано ТОВ «Інфопрінт»,
04074, Київ, вул. Шахтарська, 9.
inforprint.com.ua, +38 (067) 443-41-50.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ДК №3945 від 01.12.2010.