

«УТВЕРЖДАЮ»:
Председатель СМО МЗР
Академик АН РУз, профессор
М.С. Абдулхаликов

«23» сентября 2004 г.

ПРОТЕФЛАЗИД - НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Методические рекомендации

Ташкент – 2004

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии МЗ РУз

Составители:

Курбанов Д.Д.

директор НИИ АиГ МЗ РУз,
д.м.н., профессор

Мусабаев Э.И.

директор НИИ Вирусологии МЗ РУз,
д.м.н., профессор

Арипджанова Д.С.

научный сотрудник НИИ АиГ МЗ РУз, к.м.н.

Рецензенты:

Аюпова Ф.М.

зав. каф. акушерства и гинекологии II ТашГосМИ,
д.м.н., профессор

Аракелянц А.Б.

доцент каф. акушерства и гинекологии ТашГМИ, к.м.н.

Валиев А.В.

зам. директора по научной работе НИИЭМИЗ,
д.м.н., профессор,

Методические рекомендации предназначены для врачей акушер-гинекологов, инфекционистов, невропатологов, терапевтов, дермато-венерологов.

1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Лечение воспалительных заболеваний гениталий сопряжено со значительными трудностями. Это обусловлено тем, что в современных условиях преимущественно наблюдается ассоциированный характер повреждения половых органов хламидиями, моликутами, вирусами, которым свойственен высокий тропизм к клеткам цилиндрического и переходного эпителия и персистенция возбудителей в самих клетках. Именно это способствует формированию устойчивости к факторам активной терапии и приводит к неудачам в лечении, что определяет необходимость использования не только этиотропных, а и патогенетических способов лечения, особенно при латентном течении заболевания.

Учитывая распространенность хронических форм воспалительных заболеваний гениталий, их стойкость относительно традиционных схем лечения, усовершенствование форм терапии данной патологии с включением препарата противовирусного и иммуномодулирующего действия растительного происхождения производства - НПК «Экофарм» (Украина, Киев) – протектазид является перспективным. Фармакологическим комитетом МЗ РУз 25.04.03г. произведена регистрация данного препарата за номером Б-250-95 № 13503, и 02.07.04г произведена дополнительная регистрация за номером Б-250-95 № 13503.

В состав протектазида входят флавоноидные гликозиды, которые содержатся в диких злаковых *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L., которые способны угнетать ДНК-полимеразную активность клеток инфицированных *Herpes simplex* I, II типов, *Herpes zoster*. Это приводит к снижению способности к репликации вирусной ДНК или полной её блокаде и, как следствие, препятствует размножению вирусов. Вместе с тем протектазид увеличивает продукцию эндогенного ИФН (α - и γ -), что увеличивает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекции. Выше представленная характеристика препарата была взята нами за основу при разработке комплекса противоспалительной терапии хронических сальпингоофоритов, вызванных микст - инфекцией у женщин. Также проведен анализ эффективности препарата при данной патологии.

2. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА

2.А. Введение

За последние десятилетия на мировом фармацевтическом рынке появились десятки новых противовирусных препаратов. Несмотря на это, проблема профилактики и терапии наиболее распространенных вирусных инфекций остается актуальной.

Все известные к настоящему времени противовирусные препараты можно разделить на следующие группы:

- химиопрепараты;
- интерфероны;
- индукторы интерферонов;
- иммуномодуляторы.

При кажущемся многообразии препаратов перечисленных групп большинство больных, страдающих вирусными инфекциями (особенно вирусными гепатитами, инфекциями ЦНС, ВИЧ-инфицированные и др.), практически не имеют безопасных эффективных терапевтических средств.

Впервые высокоэффективные препараты из растительного сырья были использованы в онкологии. Так среди широко применяемых цитостатиков следует отметить винбластин, винкристин, выделенные из барвинка розового; колхамин и колхацин, полученные из барвинка великолепного. Важным критерием отбора веществ, получаемых из растений, как и химиопрепаратов, является их химиотерапевтический индекс, т.е. отношение максимальной переносимой концентрации к минимальной специфической активности препарата.

Особое внимание привлекают группы биологически активных веществ растений, которые характеризуются сравнительно низкой токсичностью и обладают избирательным специфическим действием на организм человека.

Одной из таких групп являются флавоноиды, относящиеся к фенольным соединениям растений, биологическое и фармакологическое действие которых изучено достаточно широко.

Флавоноиды, или флавоновые витамины, представляют собой группу биологически активных фенольных соединений, основу молекулы которых составляет флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. К флавоноидам относится около 4 000 различных соединений, основными группами которых являются катехины, флаваноны и флавоны.

Причем в случае флавонов биологической активностью обладают их гликозиды. Все флавоны не синтезируются в организме животных и поступают с растительной пищей. Биофлавоноиды являются широко распространенными компонентами пищевого рациона, некоторые вещества этой группы используются также в виде биодобавок. Хотя эти вещества были открыты уже несколько десятилетий тому назад, их значение для организма животных и человека окончательно еще не установлено (особенно принимая во внимание значительную разнородность заместителей флавонового гетероцикла). Однозначно установлено, что все соединения этого типа обладают антиоксидантными свойствами, благодаря чему они выполняют защитные функции в растениях, предохраняя их от неблагоприятных воздействий внешней среды. По-видимому, антиоксидантная активность этих соединений имеет определенное значение и в организме животных и человека, хотя функции их могут не ограничиваться лишь участием в окислительно-восстановительных процессах.

В последнее время показано, что некоторые биофлавоноиды могут служить в качестве природных агентов химиопрофилактики онкозаболеваний. При этом некоторые из них, в частности генистеин, оказывают непосредственное ингибирующее воздействие на рост опухолевых клеток. Кверцетин в настоящее время проходит первую фазу клинических испытаний в качестве потенциального противоопухолевого препарата. По данным экспериментальных исследований отмечено торможение роста некоторых линий опухолевых клеток в культуре под действием ряда флавоноидов, относящихся к разным группам. Вместе с тем, ряд природных и синтетических флавоноидов ингибируют мутагенное действие продуктов метаболической активации бензпирена.

Некоторые флавоноиды обладают противовирусной активностью, в том числе и в отношении ретровирусов, так как обладают способностью ингибировать обратную транскриптазу этих вирусов. Вполне вероятно может оказаться факт того, что флавоноиды будут ингибировать активность и целого ряда других ферментов, как клеточных, так и вирусных, что может быть одним из механизмов их антивирусного и антипролиферативного действий в дополнение к тем эффектам, которые прямо или косвенно опосредуются антиоксидантными эффектами этих соединений.

2.Б. Характеристика препарата Протефлазид

Химическое название: Протефлазид – комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме.

Лекарственная форма: экстракт спиртовой жидкий темно-зеленого цвета со своеобразным запахом.

Состав и физико-химическая характеристика: *Состав:* флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаковых *Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L. В 1мл препарата содержится 0.3 мг суммы карбоновых кислот в пересчете на яблочную кислоту; 0.32 мг флавоноидов в пересчете на рутин; вспомогательные вещества (спирт этиловый, вода).

Основными действующими веществами Протефлазида являются флавоноиды, которые содержат молекулы флавоноидных кислородсодержащих гетероциклов с разными активными заместителями в ароматических кольцах и высокой степенью гликозилирования. В организме имеет место действие не одного фенола-флавоноида, а эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных продуктов радикалов.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты, АТС J05 AX.

Фармакологические свойства:

1.Противовирусное действие:

- подавление вирусспецифических ферментов тимидинкиназы и ДНК-полимеразы в вирусинфицированных клетках, что приводит к снижению способности к репликации вирусных белков или полному её блокированию и, как следствие, препятствует размножению вирусов.

2. Иммунокорректирующее действие:

- увеличение продуцирования эндогенного альфа- и гамма-интерферонов до физиологически и генетически обусловленного уровня отдельного организма;
- стимулирует неспецифическую резистентность организма, повышая захватывающие, поглощающие и переваривающие способности нейтрофилов;

- апоптозомодулирующее действие: ускоряет вхождение вируспораженных клеток в стадию апоптоза, способствует более быстрой элиминации пораженных клеток из организма.

3. Органолептический эффект (воздействие на системном и организменном уровнях):

- церебропротективный (нормализует процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, повышает умственную и физическую работоспособность);

- антиоксидантный (повышает устойчивость клеток и тканей к свободно-радикальному стрессу);

- детоксикационный (частично инактивирует алкоголь и его альдегиды, наркотические средства, эндогенный аммиак и аммиаксодержащие вещества).

При пероральном применении препарат всасывается преимущественно в тонком отделе кишечника (и лишь в небольшом объеме в желудке). Основная часть флавоноидов распределяется по органам и тканям достигая вирусинфицированных вирусом клеток. Небольшое количество подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм). На неинфицированные клетки, где не наблюдается повышенной активности вирусспецифических ферментов, препарат не действует. Период полувыведения препарата колеблется в пределах 5-9 часов.

При пероральном применении флавоноиды метаболизируются полностью. Ни в моче, ни в кале следовых количеств флавоноидов не отмечено.

Показания к применению:

Вирусные инфекции (непосредственное противовирусное и иммунокорректирующее действие).

- Герпесвирусы: вирус простого герпеса тип 1,2, вирус опоясывающего герпеса, вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирусы 6-8 типов;

- Пикорнавирусы: энтеровирусы человека (в т.ч. вирус гепатит А), поливирусы Коксаки вирусы, экховирусы, калицивирус гепатита Е;

- Ортомиксовирусы: вирусы гриппа А, В;

- Паповавирусы: вирусы папилломы, бородавок; вирус полиомы;

- Гепаднавирусы (вирус гепатита В);

- Риновирусы, реовирусы;

- Аренавирус (вирус лимфоцитарного хориоменингита);

- Коронавирусы;

- Тогавирусы: флавивирусы-гепатита С, G, вирус краснухи человека;

- Парамиксовирусы: вирус паротита, вирус парагриппа, вирус кори, респираторно-синцитиальный вирус;

- Аденовирусы: аденовирус человека;

- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

Бактериальные инфекции (хронические стафилококковые, стрептококковые инфекции), *хламидиозы, микоплазмы* (для повышения реактивности организма, потенцирования антибактериального эффекта антибиотиков).

Грибковые инфекции (для повышения реактивности организма, потенцирования антигрибкового эффекта): кандидоз, аспергиллез, криптококкоз.

Способ применения препарата:

Препарат применяется:

- *внутрь* - в виде капель, растворов для полоскания;

- *наружно* - в виде примочек, компрессов, прижиганий.

- *вагинально* - в виде тампонов.

Внутрь препарат используется каплями, нанесенными на кусочек сахара или крахмала (хлеба), за час до еды или после еды. При нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта препарат принимают за 60 мин до еды, при повышенной кислотности, наличие гастритных явлений - через 60 мин после еды.

Схемы назначения препарата.

Средняя терапевтическая доза для взрослых составляют 20 - 40 капель в сутки: по 10 капель 2 - 3 раза в сутки.

Профилактическая доза препарата составляет от 5 до 10 капель в сутки: по 5 - 10 капель 1 - 2 раза в день (или через день).

Присем препарата начинают с 3-5 капель и повышают до терапевтического уровня в течение первых 3-6 суток.

Схема применения препарата в педиатрической практике:

- дети до 1-го года жизни: 1-2 капли/сутки;
- дети от 2 до 6 лет: по 4-8 капель/сутки;
- дети от 7 до 12 лет: по 8-14 капель/сутки;
- после 12 лет: подбор взрослой дозировки.

Наружное использование препарата:

- при поражении слизистой оболочки ротовой полости используют раствор препарата для полосканий (20 капель препарата на 100 мл кипяченой воды);

- для приготовления вагинальных тампонов разводят от 1,5 мл препарата к 10 мл физраствора до 2 мл препарата к 8 мл физраствора (по состоянию больной и переносимости препарата) 2 раза в день в течение 10-14-ти дней. По возможности рекомендуется перед введением тампонов делать ванночки, при которых шейка заливается на 20 мин раствором препарата такой же концентрации. Процедуры рекомендуется выполнять в условиях гинекологического кабинета.

- для приготовления аппликаций разводят 1,5 мл препарата (36-37 капель) в 10 мл физраствора.

Длительность применения препарата определяется терапевтическим эффектом и составляет:

- при пероральном приеме: от 2 - 3-х недель до 4 - 6 месяцев при остром и подостром течении заболевания, и до 1 года при хроническом.
- при наружном: от 2 - 3-х дней до нескольких недель.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. При одновременном применении с наркотическими средствами снижается активность последних. Антагонизма с антибактериальными, противовирусными, иммунокорректирующими препаратами не наблюдается. При применении с раствором диметилсульфоксида (наружно) отмечается синергизм противовирусного и противовоспалительного эффектов.

Побочные действия: возможны аллергические реакции к компонентам препарата (сыпь на коже, боли в желудке при ан- и гипоацидном гастритах).

Противопоказания: относительным противопоказанием являются: выраженный аллергоз; язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. Абсолютным противопоказанием являются: почечная недостаточность с олиго-, анурией; острая печеночная недостаточность с энцефалопатией.

2.В. Практическое применение препарата Протекфлазид в акушерской гинекологической практике

1. Лечение вирусных инфекций мочеполового тракта, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2.
2. Лечение и профилактика ЦМВ инфекции.
3. Лечение папилломавирусной инфекции (фоновых и предраковых состояний эпителия шейки матки; начальных форм рака шейки матки, инициированных вирусными инфекциями ВПЧ и ВПГ-2; остроконечных кондилом).
4. Лечение и профилактика воспалительных заболеваний мочеполового тракта, вызванных микст-инфекцией.
5. Лечение и профилактика вирусных и бактериальных инфекций у беременных.

1. Лечение вирусных инфекций мочеполового тракта, вызванных ВПГ1 и ВПГ2.

Актуальность проблемы состоит в чрезвычайно широкой распространенности вирусов герпеса среди людей (70% детей после первых 3-х лет жизни имеют антитела к вирусу ВПГ-1; 80-90% взрослых имеют антитела к ВПГ-2), а также в способности вирусов герпеса поражать большинство жизненно важных органов и систем в виде острой, латентной или хронической рецидивирующей инфекций. В последнее время клиницисты обращают внимание на роль вирусов герпеса в развитии патологии беременности, рака шейки матки, а так же на их возможную роль в развитии атеросклероза и саркомы Капоши.

Многообразие клинических признаков, биологические особенности возбудителей герпетической инфекции, возможности их распространения множественными путями позволили ВОЗ отнести герпетическую инфекцию к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии человека.

У человека выделяют 8 типов вирусов. Наиболее типичным представителем является ВПГ-1, который способствует возникновению орофациального герпеса. ВПГ-2 по своим морфологически, антигенным и физико-химическим свойствам близок к ВПГ-1 и способствует возникновению генитальной инфекции. Последняя распространяется восходящим путем на слизистую оболочку матки, маточные трубы, уретру, мочевого пузыря и способствует возникновению специфических изменений в месте поражения.

Выделяют несколько видов клинических проявлений генитального герпеса:

1. Острая первичная генитальная герпетическая инфекция (в крови выявляются специфические иммуноглобулины класса М на 5-7-й день; иммуноглобулины класса G отсутствуют).
2. Вторичная генитальная герпетическая инфекция (при наличии специфических иммуноглобулинов класса G к вирусу ВПГ-2 и при отсутствии в анамнезе эпизодов генитального герпеса).
3. Рецидивирующая генитальная герпетическая инфекция (наличие специфических иммуноглобулинов класса М в момент обследования и эпизодов генитального герпеса в анамнезе).
4. Бессимптомная генитальная герпетическая инфекция.

Рецидивы находятся под иммунным контролем. Состояние иммунного дефицита приводит к увеличению их частоты, более длительному периоду распространения вируса и пролонгации симптоматики. Установлено, что несмотря на полиморфизм клинических проявлений герпес-инфекции, в этиологии первичного инфицирования, персистирования и рецидивирования лежит угнетение продукции интерферонов и снижение Т-клеточного звена иммунитета.

Лечение герпетической инфекции препаратом Протекфлазид

Цель лечения:

1. Снять остроту процесса, уменьшить явления поражения.
2. Предупредить возможность рецидива, поддерживать иммунный статус.

Для лечения генитального герпеса препарат используют, сочетая прижигания (первые 1-2 дня) с наружными аппликациями и вагинальными тампонами (первые 10-14 дней) и приёмом внутрь (3-3,5 месяца).

Прижигания проводятся неразведенным препаратом в зависимости от переносимости (болезненности) первые 1-2 дня от 3 до 8 раз в сутки.

Аппликации и вагинальные тампоны применяются первые 10-14 дней. Для приготовления раствора для аппликаций разводят 1,5 мл препарата (36-37 капель) в 10 мл физраствора.

Вагинальные тампоны. Для приготовления раствора для вагинальных тампонов разводят от 1,5 мл препарата к 10 мл физраствора до 2мл прератата к 8 мл физраствора (по состоянию больной и переносимости препарата) 2 раза в день в течение 10-14-ти дней. По

возможности рекомендуется перед введением тампонов делать ванночки, при которых шейка заливается на 20 мин раствором препарата такой же концентрации.

Схема для внутреннего применения

1. Острая вирусная инфекция появившаяся впервые (лечение 2-4 месяца, требуется 3-5 флаконов Протефлазида)

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней, - по 10 капель 3 раза в день в течение 1-2-х месяцев.
Поддерживающая доза:
- по 5 капель 3 раза в день (через день) в течение 1-2-х месяцев.

2. Хроническая вирусная инфекция вне обострения (лечение 5-7 месяцев, требуется 5-7 флаконов Протефлазида)

Лечебная доза:
- по 3 капли 3 раза в день в течение 3-х дней, - по 5 капель 3 раза в день в течение 3-х дней, - по 7 капель 3 раза в день в течение 3-х дней, - по 8-10 капель 3 раза в день в течение 3-х месяцев.
Поддерживающая доза:
- по 5 капель 3 раза в день (через день) в течение 2-4-х месяцев.

3. Хроническая вирусная инфекция с периодическими обострениями (стадия обострения) (лечение 6-10 месяцев, требуется 7-10 флаконов Протефлазида)

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней, - по 8 капель 3 раза в день в течение 2-х дней, - по 10 капель 3 раза в день в течение 3-4-х месяцев.
Поддерживающая доза:
- по 7-8 капель 3 раза в день (через день) в течение 3-6 месяцев.
Затем в течение 3-4 дней курс лечения заканчивают, постепенно снизив суточную дозу до 9 капель (по 3 капли три раза в день).

Терапевтическое действие Протефлазида обуславливает:

1. Уменьшение и исчезновение локальных проявлений заболевания.
2. Восстановление функции пораженных органов и уменьшение клинических проявлений заболевания (астении, вегетативной лабильности, дискинезий желудочно-кишечного тракта), повышение работоспособности.
3. Уменьшение частоты рецидивов заболеваний.
4. Уменьшение интенсивности репликации вируса (по данным исследования крови методом ПЦР).
5. Повышение иммунной реактивности организма (количества Т- и В- лимфоцитов).
6. Уменьшение частоты заболеваемости другими вирусными инфекциями, способными вызывать иммунную депрессию и рецидивы заболевания.

У 10-20 % больных на фоне начального курса терапии Протефлазидом (1-2-я недели) может возникнуть кратковременное обострение заболевания, что не требует отмены препарата в период лечения.

2. Лечение и профилактика ЦМВ инфекции

Инфицирование цитомегаловирусом среди молодых женщин во всем мире непрерывно растет и колеблется от 50 до 85 %. ЦМВИ может вызывать как системное заболевание (мононуклеоз, генерализованная цитомегалия), так и поражение отдельных органов (печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы и др.).

Цитомегаловирусная инфекция занимает одно из ведущих мест среди вирусных поражений в антенатальном и постнатальном периодах. Исследования ряда авторов показали возможность трансплацентарного проникновения ЦМВ к плоду (внутриутробная инфекция), приводящего к формированию тяжелых пороков развития (эмбриопатии и фетопатии). Заражение ребенка ЦМВ может происходить и перинатально во время родов (в случае поражения ЦМВ инфекцией шейки матки у роженицы). Первичное ЦМВ поражение при беременности создает более высокую вероятность врожденной инфекции. В результате перинатальной инфекции может развиваться хроническая генерализованная цитомегалия у детей раннего возраста и первых лет жизни. Выделение огромных количеств ЦМВ с мочой и слюной делает таких детей источником заражения для окружающих, которые могут заразиться алиментарным или респираторным путями.

Особое внимание следует уделять подготовке женщин с ЦМВ инфекцией к беременности. Для этого Протефлазид назначается по схеме:

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней,
- по 10 капель 3 раза в день в течение 1-2-х месяцев.
Поддерживающая доза:
- по 5 капель 3 раза в день (через день) в течение 1-2-х месяцев.

При первичной ЦМВ во время беременности Протефлазид назначается по схеме:

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 1-й недели,
- по 8 капель 3 раза в день в течение 2-й недели,
- по 10 капель 3 раза в день в течение 3-й недели.
- затем в течение 3-4 дней курс лечения заканчивают, постепенно снизив дозу до 9 капель в сутки (по 3 капли три раза в день).
Через 2 недели перерыва курс повторить.

3. Лечение папилломавирусной инфекции

(фоновых, предраковых состояний эпителия шейки матки и начальных форм рака шейки матки, инициированных вирусными инфекциями ВПЧ и ВПГ-2; остроконечных кондилом)

По данным ряда авторов папилломавирусная инфекция занимает ведущее место в теории онкогенеза. В 80-85 % случаев диспластические процессы эпителия шейки матки и начальные формы рака шейки матки инициированы папилломавирусной инфекцией или герпетической инфекцией (ВПГ-2). В структуре онкологической патологии рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест.

Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ: четко прослеживается тенденция к росту случаев его возникновения у женщин репродуктивного возраста во всех странах мира.

В медицинских кругах более 30 лет идет постоянная дискуссия по поводу наиболее адекватного лечения тяжелых форм дисплазий, внутриэпителиального рака (CIN-III) и начальных форм рака шейки матки (НФРШМ) у молодых женщин. Обнадешивающие результаты излечения ранних форм опухолей при постепенном уменьшении объема хирургических вмешательств стали поводом для развития нового направления в онкогинекологии — органосохраняющего лечения (Е.Г. Новикова 1998). Учитывая то, что злокачественная опухоль в прединвазивной и микроинвазивной стадиях имеет локальный характер, и удаление первичного очага может привести к излечению, все чаще применяются щадящие хирургические методы лечения (конусовидная электроэксцизия, крио- и лазеродеструкция опухоли).

В то же время необоснованное применение щадящих методов лечения приводит к прогрессированию процесса и ставит под угрозу жизнь больных. А неадекватно расширенное лечение приводит к потере физиологической функции женского организма, снижению качества жизни молодой женщины. Возможно широкий диапазон лечебных воздействий связан с недооценкой патогенетической неоднородности РШМ, отсутствием этиотропного и патогенетически обоснованного лечения, о чем свидетельствуют работы последних лет.

Значительная распространенность сверхрадикального лечения с одной стороны, и необоснованно экономное лечение, которое приводит к возникновению рецидивов с другой стороны, явились поводом для проведения специфической противовирусной и иммуннокорректирующей терапии на этапе дохирургического лечения.

В зависимости от преобладания этиологических и сопутствующих факторов выделено три патогенетических варианта:

I - с наличием экзогенных этиологических и сопутствующих факторов;

II - с эндогенными факторами влияния;

III - с сочетанием экзо-, эндогенных этиологических и сопутствующих факторов.

У больных I патогенетического варианта выявлены такие основные этиологические экзогенные факторы: вирусное инфицирование (89%), трихомониаз (41%), хламидии (24%), candida alb. (21%), их сочетание (43% случаев).

В данном случае Протефлазид назначают по схеме:

- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней,
- по 8 капель 3 раза в день в течение 2-х дней, (Капли наносят на кусочек сахара или крахмал)
- по 10 капель 3 раза в день в течение 1-го месяца.
- затем в течение 3-4 дней курс лечения заканчивают, постепенно снизив дозу до 9 капель в сутки (по 3 капли три раза в день).
- **Параллельно Протефлазид используют наружно** в виде вагинальных тампонов:
 - В разведении от 1,5мл препарата к 10 мл физраствора до 2мл препарата к 8 мл физраствора (по состоянию больной и переносимости препарата). 2 раза в день в течение 10-14-ти дней. По возможности рекомендуется перед введением тампонов делать ванночки, при которых шейка заливается на 20 мин раствором препарата такой же концентрации. Процедуры рекомендуется выполнять в условиях гинекологического кабинета.

При возникновении ощущения раздражения во влагалище необходимо увеличить количество растворителя до двух раз.

При наличии **кандиломных образований** больших размеров как правило рекомендуется лазервапоризация или криодеструкция на фоне приема Протефлазида внутрь по вышеуказанной схеме.

- **Через 10 дней** после проведения **лазервапоризации** на участках удаления кандилом, проводят ванночки и вагинальные тампоны, доводя курс перорального приема до конца.

- Через месяц после окончания, повторяют курс ванночек, вагинальных тампонов и перорального применения «Протефлазида».

- **После проведения криодеструкции**, через месяц после окончания перорального приема препарата, повторить курс.

Курс лечения Протефлазидом при соответствующих показаниях дополняют противомикробными препаратами, средствами для восстановления нормальной микрофлоры влагалища (вагилак, лактобактрин).

По результатам множественных исследований этиопатогенетического подхода к лечению больных НФРШМ получены свидетельства того, что адекватно подобранное этиотропное лечение противовирусным препаратом «Протефлазид» в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и средствами, нормализующими биоценоз влагалища, является весьма эффективным и может уменьшать пролиферативную активность опухолей. Это позволяет применять органосохраняющее лечение.

В случаях с отсутствием положительной динамики целесообразно выполнить более расширенное хирургическое вмешательство.

4. Лечение и профилактика воспалительных заболеваний мочеполового тракта, вызванных микст-инфекцией

Серьезной проблемой здравоохранения является глобальное неконтролируемое распространение хронических урогенитальных инфекций (УГИ). УГИ, вызываемые хламидиями, микоплазмами и уреаплазмами, являются самыми распространенными заболеваниями, передающимися половым путем. Часто урогенитальный хламидиоз становится этиологической причиной возникновения хламидиозов других локализаций и урогенного синдрома Рейтера (поражение крупных суставов).

Облигатное внутриклеточное паразитирование, L-подобная трансформация и персистенция микроорганизмов, их «антигенная маскировка» приводят к неполноценности иммунного ответа. Это проявляется классическим феноменом «незавершенного фагоцитоза», снижением фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, изменением соотношения хелперов и супрессоров и другими иммунологическими отклонениями. Закономерным следствием патогенетического развития УГИ является длительное рецидивирующее течение заболевания и низкая чувствительность к антибиотикотерапии.

Заболевания кандидозной и сочетанной кандидозно-бактериальной этиологии чаще всего являются манифестацией первичных и вторичных иммунодефицитов различного генеза. В основном они возникают как осложнение антибактериальной, иммуносупрессивной, цитостатической и лучевой терапии.

Использование Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией, патогенетически обосновано и отличается эффективностью в сравнении с традиционными методами лечения данной патологии.

Благодаря современным методам диагностики, доказано, что традиционная антибактериальная терапия при этих инфекциях является недостаточной. Исчезновение типичных симптомов далеко не всегда свидетельствует об этиологической излеченности.

Применение Протефлазида способствует увеличению этиологической излеченности на 41-43 % по сравнению с контрольными вариантами, в которых использовались традиционные курсы терапии этих заболеваний.

Использование Протефлазида позволяет снизить дозировки антибактериальных препаратов и порой отказаться от их комбинации (длительное применение с использованием

высоких доз антибиотиков приводит у иммуносупрессии). На фоне приема Протефлазида уменьшается вероятность возникновения дисбактериоза, что позволяет существенно снизить стоимость курса лечения (за счет противогрибковых средств, биопрепаратов и гепатопротекторов).

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней,
- по 10 капель 3 раза в день в течение 1-го месяца.
Поддерживающая доза:
- по 5 капель 3 раза в день (через день) в течение 1-го месяца.

Антибактериальная терапия назначается на 5-7-й день от начала применения Протефлазида.

5. Лечение и профилактика вирусных и бактериальных инфекций у беременных

Охрана здоровья матери и ребенка является основной задачей современного акушерства. По последним данным медицинской литературы одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является интраамниальная инфекция, в частности, различные формы герпетической инфекции. Первичная герпесвирусная инфекция приводит к самопроизвольному прерыванию беременности в ранние сроки, возникновению аномалий развития у плода, а после 20 недель является одной из основных причин преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности. Несмотря на значительное число научных сообщений в современной литературе о проблемах герпетической инфекции в акушерстве и перинатологии, нельзя считать все вопросы полностью решенными. Одной из наиболее актуальных научных задач является определение влияния различных форм герпетической инфекции на развитие акушерской и перинатальной патологии, а также использование современных противовирусных препаратов с профилактической целью.

Изучение особенностей течения беременности у пациенток с герпетической инфекцией позволило установить, что генитальный герпес редко проявляется в виде «моноинфекции». Острые и хронические очаги экстрагенитальной инфекции преобладают у 43,3% беременных с латентной формой и у 73,3% с рецидивирующей. Сопутствующее бактериальное поражение нижних отделов половых путей, вызванное условнопатогенной и дрожжеподобной микрофлорой, наблюдается у 83,3% обследованных (причем с одинаковой частотой при обеих формах герпетической инфекции).

Основными осложнениями у пациенток с герпетической инфекцией являются: угроза прерывания беременности, многоводие, хроническая гипоксия плода, а в родах - преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности.

Наиболее высокой была частота угрозы прерывания беременности при рецидивирующей форме герпетической инфекции (73,3%).

Лечебная доза при латентной инфекции:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней,
по 10 капель 3 раза в день в течение 1-го месяца.
затем в течение 3-4 дней курс лечения заканчивают, постепенно снизив суточную дозу до 9 капель (по 3 капли три раза в день).
При рецидивирующей форме применяется 2-3 курса терапии.

Применение препарата Протефлазид позволяет снизить частоту угрозы прерывания беременности (с 73,3 до 36,7 %), фетоплацентарной недостаточности (с 46,7 до 23,3 %), преэклампсии различной степени тяжести (с 23,3 до 10,0 %), преждевременных родов (с 16,7 до 6,7 %), преждевременного разрыва плодных оболочек (с 46,7 до 20,0 %) и аномалий

родовой деятельности (с 26,7 до 10,0 %). Кроме того, к положительным аспектам следует отнести и уменьшение частоты асфиксии новорожденных различной степени тяжести (с 43,3 до 23,3 %), проявлений интраамниального инфицирования (с 23,3 до 10,0 %) и отсутствие случаев генерализованной инфекции у новорожденных III группы.

Клиническая эффективность использования Протефлазида полностью подтверждена результатами вирусологических, микробиологических и функциональных методов исследования.

Как известно, ежегодно в мире урогенитальным хламидиозом болеет около 90 млн. человек. Хламидиозом поражено до 40-60% женщин и мужчин, у которых есть негонекококковые заболевания мочеполовых органов. Хламидийная инфекция в акушерской практике может привести к патологии беременности и родов, послеродовым осложнениям у матери и заболеваниям новорожденных. Среди беременных в общей популяции *Chlamydia trachomatis* (Cr) составляет 4-13% случаев, при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта и осложненном акушерском анамнезе (мертворождаемость, преждевременные роды и постоянная невынашиваемость) – до 34-74%. При этом у половины инфицированных встречаются произвольные аборт, хориоамниониты, эндометриты при родах и в послеродовом периоде [12].

На сегодняшний день хламидийная инфекция занимает от 5,3 до 27,4% среди причин антенатальной гибели плода. У половины новорожденных от матерей с хламидиозом выявляются клинические проявления инфекции: у 35-50% – конъюнктивит, у 12-20% – респираторные симптомы, у 60-70% – генерализованные инфекции (менингонцефалиты, пневмонии).

Гестационный период у женщин с урогенитальным хламидиозом характеризуется большой частотой акушерских осложнений. Так по данным И.В. Унгвицкой (1996) хламидиоз осложняет течение беременности, вызывая увеличение частоты ранних (21,7±4%) и поздних (50,94±4,86%) токсикозов; хронической утробной гипоксии (16,98±3,65%) и гипотрофии плода (14,15±3,39%). Частота преждевременных родов увеличивается до 7,0±2,55%, произвольных выкидышей – до 2,0±1,4% и мертворождений – до 3,0±1,71%. Кроме того, гнойно-септические осложнения составляют 36,7±0,98%, слабость родовой деятельности – 22,2±0,65%, эндометриты – 9,52±0,46% [5, 13].

Несомненно, более частым и вместе с тем трагическим осложнением хламидийной инфекции при беременности является ее прерывание. Основной сложностью при этой проблеме в акушерстве является инфицирование хламидиями амниона, что приводит к лимфоцитарной инфильтрации, отложению фибриноида и другим специфическим инволютивно-дистрофическим процессам в плаценте (Н.Н. Мезикова и соавт., 1991). Такие морфофункциональные изменения последа приводят к хронической фетоплацентарной недостаточности, которая проявляется состоянием напряжения гормональной функции плаценты, замедлением плацентарного кровообращения, что, в свою очередь, у одной трети беременных инициирует развитие внутриутробной гипотрофии и гипоксии плода.

Способность Протефлазида центробежно действовать на систему эндогенных интерферонов, восстанавливая активность клеток макрофагального ряда с последующей модуляцией состояния клеточного иммунитета и запуска репаративно-регенераторных процессов, позволяет использовать Протефлазид в лечении этих состояний. Экспериментальными исследованиями установлено, что Протефлазид не оказывает токсического действия во время приема на протяжении 6 месяцев эксперимента и, согласно критерия ЛД-50, по токсичности принадлежит к 4-му классу опасности (более 20 000 мг/кг). Препарат не имеет кумулирующих свойств, аллергизирующего, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Лечебная доза:
- по 5 капель 3 раза в день в течение 2-х дней,
- по 10 капель 3 раза в день в течение 1-го месяца.
Поддерживающая доза:
- по 5 капель 3 раза в день (через день) в течение 1-го месяца.

Таблица 1

Динамика изменений субпопуляций лимфоцитов при угрозе прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией в зависимости от схемы лечения ($M \pm m$)

Показатели (%)		ПЗЛ (n=28)	Схема терапии угрозы прерывания беременности	
			комплексная терапия (n=20)	комплексная терапия + Протефлазид (n=30)
CD4	До	45,82±6,80	28,32±2,18*	29,41±3,22
	После		34,84±1,59*	41,35±3,15
CD8	До	32,14±4,82	47,42±3,53	46,89±2,46
	После		45,04±2,72	38,75±3,24
CD56	До	17,42±3,24	12,63±1,21	12,82±1,83
	После		13,36±1,52	17,15±1,85

1. Назначение препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидиозом (внутрь каплями, нанесенными на чайную ложку сахара: 1-ю неделя – по 5 капель 3 раза в сутки, 2-3-ю неделя – по 10 капель 3 раза в сутки, 4-ю неделя – по 8 капель 3 раза в сутки) обеспечивает восстановление механизмов кооперации в системе лимфоцитарных субпопуляций, увеличивает продукцию γ -интерферона. Это улучшает процессы освобождения пораженных клеток от возбудителя хламидиоза и, тем самым, способствует нормализации показателей иммунного статуса организма. После окончания курса лечения показатель CD4+-клеток значительно увеличился (на 13,03%), приблизившись к показателям нормы; показатель CD5+-клеток также увеличился (на 4,52%) по сравнению с исходным и приблизился к норме; уровень CD8+-клеток уменьшился на 15,04%, что свидетельствует о высокой эффективности проведенной терапии.

2. Санация организма от хламидий дает возможность прервать целый каскад патологических механизмов, которые в конечном итоге приводят к прерыванию беременности.

3. Применение препарата Протефлазид у беременных с хламидийной инфекцией способствует уменьшению частоты такого осложнения как невынашивание беременности. Результаты этих исследований будут представлены в следующей работе.

Для лечения вирусных заболеваний у кормящих и беременных женщин (на любом сроке гестации) применение препарата «Протефлазид» является оптимальным ввиду отсутствия у препарата токсического и тератогенного эффектов.