

Г.В. Долгов, В.Г. Абашин, Кафедра акушерства и гинекологии им. А.Я. Крассовского
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Опыт применения Протефлазида у семейных пар с привычной потерей беременности, вызванной вирусно-бактериальной инфекцией

Введение. В начале XXI века в Европе и в России проблема низкой рождаемости (<1,5 ребенка на женщину) обозначена как «капкан низкой рождаемости» [4, 10]. Проблема предопределена многими социальными и медицинскими факторами, взаимосвязанными между собой. Увеличение числа гражданских браков, желание жить без детей, часто из боязни родить больного ребенка, являются своеобразной закономерностью стиля жизни пар фертильного возраста с одной стороны. Вместе с тем рост заболеваемости этих пар инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), приводящих к потере беременности также являются значимыми медицинскими факторами этой проблемы [1, 4, 5, 8]. В настоящее время в мировой литературе при двух замерших беременностях принят термин «привычная потеря беременности» (recurrent pregnancy loss), а не привычный выкидыш. Это обусловлено тем, что в 1 триместре гестации в 75% сначала происходит гибель эмбриона и только затем могут быть явления угрозы прерывания или выкидыш [8]. Среди причин потери беременности особое значение отводится герпетической инфекции (ГИ) в ассоциации с бактериальной, заболеваемость которыми за последние годы существенно возросла на фоне снижения адаптационных резервов макроорганизма [1, 3, 5, 7]. Именно поэтому, одной из актуальных задач репродуктологии, является разработка и применение лекарственных препаратов обладающих вируссупрессивным эффектом и повышающих естественную резистентность и женщин и мужчин фертильного возраста.

Цель исследования явилось клиническое и патогенетическое обоснование применения препарата Протефлазид в комплексной терапии пациенток с привычной потерей беременности, вызванной вирусно-бактериальной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Представлен анализ 34 клинических наблюдений (основная группа), включающий семейные пары репродуктивного возраста с потерей беременности. Причиной потери беременности во всех случаях была морфологически верифицированная вирусно-бактериальная инфекция [6].

В контрольную группу были включены 14 здоровых семейных пар (64,2 0% женщин были первобеременными), прошедших предгравидарную подготовку, согласно современным требованиям [8, 9].

Всем пациентам основной группы после клиничко-лабораторного и инструментального подтверждения вирусно-бактериальной инфекции, проведено комплексное лечение с применением Протефлазида.

Препарат Протефлазид разработан НПК «Экофарм» (Украина) и зарегистрирован в России под регистрационным номером: ЛСР-001432/07 – 09.07.2007 года.

Состав препарата представлен в виде спиртового экстракта флавоноидных гликозидов, содержащимися в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L, которые не синтезируются в организме человека.

Механизм действия препарата. Противовирусное действие Протефлазида обусловлено непосредственным блокированием вирусспецифической тимидинкиназы, ДНК-полимеразы, а также активной индукцией эндогенного альфа- и гамма-интерферонов. Вместе с этим, препарат имеет значительные биорегулирующие свойства на уровне неспецифичной макрофагальной модуляции, обладает антиоксидантной активностью и лечебным нейротропным действием [5].

Пациентам препарат назначали по общепринятой схеме 3 раза в сутки: первую неделю лечения – по 5 капель, затем по 10 капель в течении двух недель и на протяжении 4-й недели по 8 капель.

Клинические методы исследования: сбор анамнеза, клиническое общее и специальное исследование пациентов до и после лечения, а также наблюдение течения вновь наступившей беременности до родов.

Лабораторные исследования согласно рекомендациям ВОЗ, начинали ли с диагностики вирусов определением специфических IgM и IgG – антител к ВПГ 1, 2 типа и ЦМВ в сыворотке крови иммуноферментным методом (ИФА). Далее с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли фрагменты ДНК ВПГ и ЦМВ в эпителии шейки матки. Для выявления IgM, IgG к токсоплазмозу, хламидиям, уреоплазме и микоплазме также применяли ИФА и ПЦР. Также производили бактериологический посев содержимого цервикального канала, уретры, влагалища и оценку биоценоза влагалища.

Кроме того, исследовали естественную резистентность макроорганизма по показателям системы нейтрофильных гранулоцитов и по характеру адаптационным реакций по методике Л.Х. Гаркави и соавт. (1990) на основании лейкограммы крови, а также некоторые биохимические показатели сыворотки крови на автоматизированном аппарате Техникон. У всех мужчин основной группы проводили оценку показателей спермограммы до и после комплексного лечения с Протефлазидом.

Инструментальные методы обследования были представлены ультразвуковыми исследованиями и доплерографией всем пациентам. Во время

беременности эти исследования выполнялись пациентам в общепринятые сроки гестации.

Статистический анализ полученных данных проводился на использовании пакета прикладных программ «Statistica 7.0».

Результаты исследований и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $28,8 \pm 1,7$ лет, у мужчин $33,5 \pm 3,9$ лет, в контрольной группе $26,3 \pm 2,3$ и $30,1 \pm 2,7$ соответственно.

Из анамнеза пациенток основной группы было выявлено, что от ОРВИ лечились 3–4 раза в год 25 женщин (73,5 %), по поводу хронического аднексита 22 пациентки (64,7 %), от эктопий шейки матки и эндоцервицитов – 14 (41,2%), от вагинита и бактериального вагиноза 23 пациентки (67,6 %), что в 2–3 раза чаще по отношению к женщинам контрольной группы.

Партнеры этих пациенток также лечились от ОРВИ 2–3 раза в год – 22 (64,7%), от хронического простатита 16 человек (47,1%) и от экскреторной астенозооспермии 13 (38,2 %) пациентов.

При лабораторном обследовании пациентов основной группы моноинфекции не было диагностировано ни в одном случае. У всех пациентов были выявлены 2–3 вирусно-бактериальные ассоциации.

Хроническую герпетическая инфекция ВПГ-I и II была обнаружена 26 (76,4 %) пациенток, ЦМВ у 12 (35,3%) пациенток, а сочетание ВПГ и ЦМВ у 11 в 32,4 % случаев. Вирусы чаще встречались в ассоциациях с хламидиозом – 15 (44,1%), уреоплазмозом 12 (35,3%) и микотической инфекциями – 9 (26,5%) наблюдений. Полученные результаты, в значительной мере, согласуются с данными литературы о том, что вирусно-бактериальная инфекция почти в 80% случаев инициируется и поддерживается вирусами и только 20% имеет место бактериальная составляющая [1, 6, 7, 8, 9].

Для пациенток основной были характерны жалобы нарушение общего состояния (слабость, повышенную раздражительность, снижение работоспособности, на трудности при засыпании и чуткий сон), а также на периодически возникающие герпетические высыпания на лице и на наружных гениталиях, на зуд и жжение вульвы, на немотивированные повышения температуры тела вечером и на ноющие боли в нижних отделах живота.

Лечение микст-инфекцией у пациентов основной группы проводилось с учетом рекомендаций поэтапно и комплексно. Оно включало назначение Протефлазида, симптоматическую коррекцию общего состояния по показаниям. Через неделю после начала применения Протефлазида назначали индивидуальный курс антибактериальной терапии с подбором чувствительности микроорганизмов в сочетании с антимикотиками, пробиотиками, гепатопротекторами и препаратами и витаминами. Кроме того, у женщин проводили восстановление нормобиоценоза влагалища. Терапию у мужчин основной группы проводили по той-же схеме с дополнительной терапией у андролога.

Контроль эффективности проведенной терапии лечения семейной пары оценивали в динамике по кли-

ническим, иммунологическим и микробиологическим показателям и через 1–1,5 месяца после проведенного лечения.

В нашем исследовании критериями эффективности лечения пациентов с вирусно-бактериальной инфекцией являлись: отсутствие жалоб; клиническое выздоровление; отсутствие антител к IgM на фоне снижения титра IgG к вирусно-бактериальной инфекции; нормализация нейтрофильных гранулоцитов; смещение адаптационных реакций в сторону благоприятных.

После начала приема Протефлазида на 2–3 сутки 18 (52,9,3%) женщин и 11 (32,43%) мужчин предъявляли жалобы на повышение температуры тела до $37,4$ °С, усиление болей в нижних отделах живота, которые в течение 2–3 дней на фоне продолжения терапии Протефлазидом (без назначения десенсибилизирующей терапии) проходили и были расценены нами, как обострение основного заболевания (у женщин – хронического аднексита, а у мужчин – хронического простатита) и были подтверждены изменением характера адаптационных реакций через неделю после монотерапии Протефлазидом (рис. 1), как обострение основного заболевания (у женщин – хронического аднексита, а у мужчин – хронического простатита).

На рис. 1 представлены изменения характера адаптационных реакций женщин основной группы до и после проведения комплексной терапии с Протефлазидом.

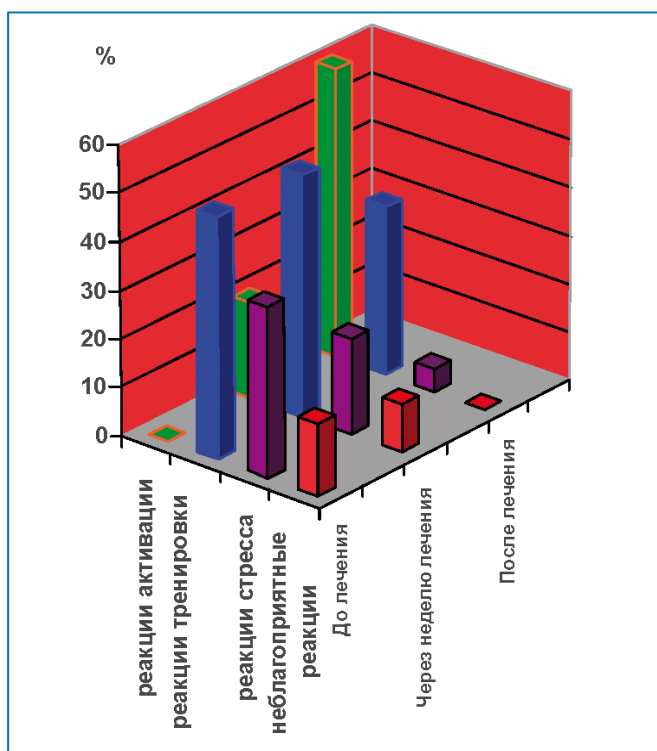


Рис.1. Адаптационные реакции женщин основной группы до и после комплексного лечения с применением Протефлазида.

Анализ этих данных свидетельствует о значительном снижении естественной резистентности у женщин основной группы. Отчетливо видно смещение профиля адаптационных реакций в сторону гармоничных через 7 суток монотерапии Протефлазидом. После окончания лечения пациенток основной группы наиболее благоприятные адаптационные реакции, по сравнению с исходным уровнем, достоверно увеличились на 60%.

На рис. 2 отражены особенности изменения адаптационных реакций мужчин основной группы после комплексного лечения с включением Протефлазида по отношению к исходным значениям.

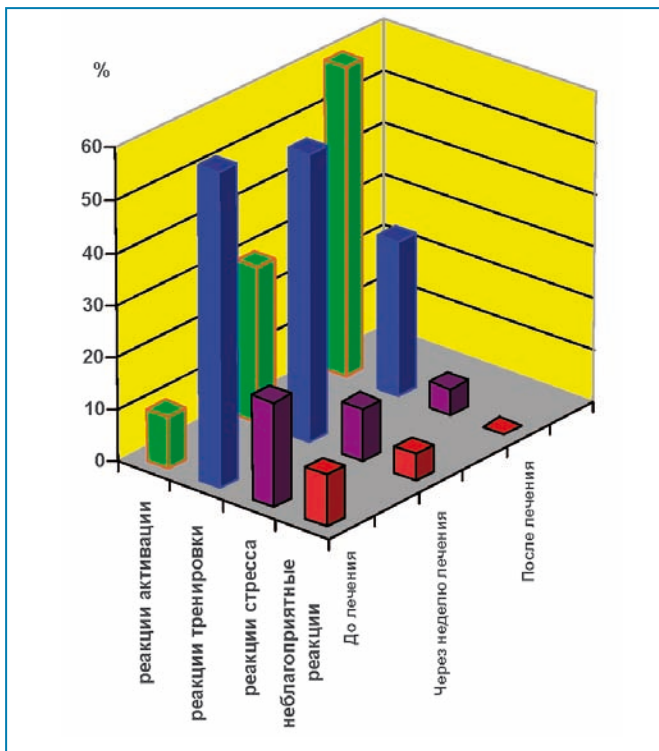


Рис. 2. Адаптационные реакции мужчин основной группы.

В исходных значениях доля негармоничных адаптационных реакций у них также преобладала, но менее значительно при сравнениях с женщинами этой же группы (рис. 1). Аналогично, как и пациенток основной группы, через неделю после приема Протефлазида, произошло резкое смещение профиля адаптационных реакций в сторону благоприятных. После проведенного комплексного лечения гармоничные адаптационные реакции у мужчин были преобладающими.

О повышении естественной резистентности пациентов основной группы свидетельствует анализ изменений показателей системы нейтрофильных гранулоцитов и после лечения комплексного лечения с Протефлазидом (табл. 1). Он показывает, что введение препарата значительно и достоверно увеличивает бактерицидность сыворотки крови и фагоцитоз.

Комплексная терапия мужчин основной группы с Протефлазидом достоверно улучшила основные показатели спермограмм (табл. 2).

Результаты изучения возможного влияния Протефлазида на некоторые биохимические показатели (табл. 3) показали, что введение препарата не вызвало достоверных изменений изучаемых показателей с тенденцией к их улучшению, при сравнении с контрольной группой.

После проведенного курса лечения практически все пациенты отмечали улучшение общего состояния и самочувствия, повышения работоспособности и улучшения качества жизни.

Таблица 1

Показатели системы нейтрофильных гранулоцитов у пациентов контрольной и основной групп

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		До лечения	После лечения
Бактерицидность (NCT тест, ед./млн.кл)	97,396,5	64,764,2 •	94,695,1*
Фагоцитоз (%)	57,754,3	38,534,5 •	60,264,1*

• – при $p < 0,05$, при сравнении с показателями мужчин контрольной группы;

* – $p > 0,05$ по отношению к исходным величинам пациентов основной группы до проведения комплексного лечения с Протефлазидом

Таблица 2

Влияние комплексного лечения мужчин основной группы с применением Протефлазида на основные показатели спермограммы

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Концентрация (млн/мл)	80,1±5,8	53,8±5,9 •	79,9,4±4,9 *
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	132,3±3,7	99,78±2,9 •	123,4±2,7 *
Подвижность сперматозоидов (%)	54,3±2,8	29,722,5 •	50,4±2,1 *
Нормальная морфология сперматозоидов (%)	56,652,3	28,3±4,1 •	47,6 ±3,4 *

• – при $p < 0,05$, при сравнении с показателями мужчин контрольной группы;

* – при $p < 0,05$, при сравнении с показателями мужчин основной группы до и после лечения.

Таблица 3

Показатели АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы у пациентов исследуемых групп в сыворотке крови

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		До лечения	После лечения
АЛТ, mU/ml	16,5 12,1	22,31.4	17,92,1
АСТ, mU/ml	16,212,8	18,71.6	16,71,8
Щелочная фосфатаза, mU/ml	41,24 3.2	46,33.2	42,32,8

* – $p > 0.05$ – по отношению к исходным величинам до проведения комплексного лечения с Протефлазидом

Следует также подчеркнуть, что во время приема пациентами Протефлазида (на протяжении 28 дней) аллергических реакций на препарат нами не зарегистрировано.

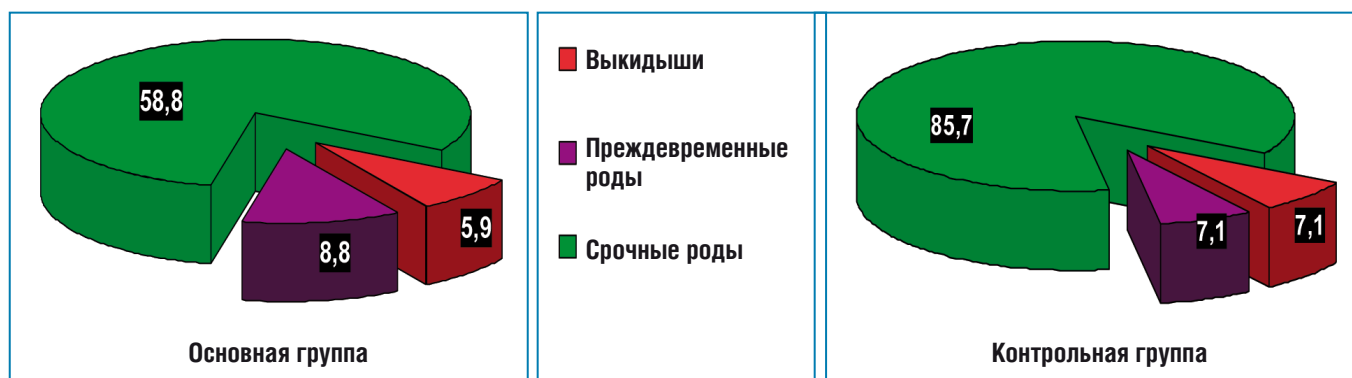
Желанная беременность и ее исходы у пациенток основной и контрольной групп представлены на рис. 3. в процентах.

В основной группе у беременных было 2 выкидыша ранних сроков, в контрольной у 1-й пациентки. Преждевременные роды в контрольной группе произошли у 1-й пациентки и у 3 –х в основной групп. Срочные роды через естественные родовые пути благополучно закончились для матери и плода

у 20 пациенток основной группы и у 12-и в контрольной. Остальные 9 (26,5) пациенток основной группы находятся под нашим наблюдением при различных сроках гестации.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что проведение прегравидарного комплексного лечения семейных пар с потерей беременности, вызванной вирусно-бактериальной инфекцией, с применением Протефлазида клинически и патогенетически оправдано.



Литература

1. Бойко Е.Л., Посисеева Л.В., Шульпина Е.В. Репродуктивное здоровье супружеских пар с привычным невынашиванием беременности //Мат. IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 2008. –С.29.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. -3-е изд. доп. - Ростов–на Дону: Изд–во Рост. ун-та, 1990. – 223 с.
3. Долгов Г.В. Современная иммунотерапия инфекций (от бесплодного брака до послеродового периода)/Russian Journal of Immunology, 2005, №2. – С.20-23.
4. Кавлис Т.И. Демографический кризис в России и в Европе//Мат. научно- практ конф. «Актуальные вопросы родовспоможения и репродуктивное здоровье женщин» СПб., 2008. –С.61- 65.
5. Нагорная В.Ф, Николаева С.В. Оценка эффективности препарата Протефлазид в схемах супрессивной терапии герпетической инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности/ Журнал Репродуктивное здоровье женщин № 1 (25), 2006.-С. 88-90.
6. Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Осипов А.В. и др. Вирусная инфекция в генезе неразвивающейся беременности в I триместре беременности//Мат. научно- практ конф. «Актуальные вопросы родовспоможения и репродуктивное здоровье женщин» СПб., 2008. –С.77- 84.
7. Сельков С.А. Роль иммунной системы в развитии хронического рецидивирующего герпеса у женщин и мужчин//Гинекология. Экстравыпуск., 2007.- С.3-5.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности – М:Триада –Х, 2005.-304 с.
9. Серов В.Н., Тютюник В.Л. Подготовка к беременности при инфекциях, передаваемых половым путем//Мат. IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 2008. –С.77- 84.
10. Lutz W., Skirbekk V. Policies Addressing the Tempo Effect in Low-Fertility Countries. Population and Development Review 31:699-720 (2005).5