

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

ГРІНКЕВИЧ ТЕТЯНА МІЛЕТІВНА

УДК: 618.1:578.825-085

**СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО
ГЕРПЕСУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології медичного факультету Сумського державного університету.

Науковий керівник: член-кор. АМН України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, **Дубчак Алла Єфремівна**, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, головний науковий співробітник відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, **Франчук Анатолій Юхимович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, факультет післядипломної освіти, професор кафедри акушерства та гінекології

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, м. Київ

Захист відбудеться 15.09.2005 року о 13-30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті ім.О.О. Богомольця МОЗ України (01601, м.Київ, бульвар Шевченка,13)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України (01057, м.Київ, вул. Зоологічна,3)

Автореферат розісланий 08.08.2005 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

Я.М. Віговський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання, викликані вірусом простого герпесу (ВПГ), займають одне з провідних місць, визначаються широким розповсюдженням, 90% інфікуванням людської популяції, пожиттєвою персистенцією ВПГ в організмі інфікованих, тропністю до лейкоцитів та еритроцитів, а також торпідністю до існуючих методів лікування (Семенова Т.Б., 2000; Берестова Т.Г. та співавт., 2004). Завдяки тропності вірус адсорбується на клітинах крові і циркулює в організмі, ушкоджуючи різні органи. При нормальному стані імунної системи вірус герпесу елімінується з більшості тканин, за винятком сенсорних гангліїв, що забезпечує персистенцію вірусу. Активація вірусу виникає при недостатній активності макрофагальної системи, Т-лімфоцитів та при зниженні продукції інтерферону (Кругляк Г.О., 2004).

У світі нараховується близько 86 млн людей, інфікованих ВПГ. Кількість жінок, хворих на генітальний герпес, щороку зростає більше, ніж на 10 %. У 75 % з них спостерігаються рецидиви захворювання (Марченко Л.А., 1997; Тищенко Є.Л., 2000; Руденко А.О. та співавт., 2004.).

Герпесвірусні захворювання є не тільки маркерами імунодефіцитних станів і СНІД-індикаторних захворювань, але й причиною різних захворювань статевої сфери, які викликають ускладнення при вагітності: переривання вагітності на стадії преімплантації ембріона, вторинне безпліддя, невиношування вагітності, передчасні пологи, незрілість плода, інфікування плода, фетоплацентарну недостатність (Островська О.В. та співавт., 2000.; Толкач С.М. та співавт., 2001; Smith J., Cowan F.M., Munday P., 1998.).

На сьогодні існує безліч методів лікування генітального герпесу, проте жоден з них не забезпечує елімінацію ВПГ з організму людини. Клітини нервової системи залишаються резервуаром ВПГ, що призводить до рецидиву захворювання. Перебіг захворювання знаходиться під контролем імунної системи. Стан імунного дефіциту призводить до збільшення частоти та тривалості рецидивів (Селіванов Є.В., 1999, Шабалін А.Р., 1999).

Перед вченими всього світу постає завдання знайти нові ефективні методи лікування, які б зупиняли реплікацію ВПГ, сприяли формуванню адекватної імунної відповіді та блокували реактивацію ВПГ у вогнищі персистенції.

Вітчизняний препарат рослинного походження - протекфлазид блокує вірусоспецифічні ферменти (тимідинкіназу, ДНК-полімеразу), є індуктором ендогенних α -, γ - інтерферонів, проявляє апоптозомодулюючу і антиоксидантну дію, стимулює макрофагальну систему (Венцківський Б.М., 2000, Карпенко.О.А., 2001, Ромашенко О.В., 2002). Крім того, цей препарат немає токсичної, алергізуючої та кумулятивної дії, у нього відсутні канцерогенні, ембріотоксичні та тератогенні властивості. Однак, його вплив на ВПГ в асоціації з мікоплазменною та уреоплазменною інфекцією практично не вивчався. Отже, виникла необхідність вивчити порівняння ефективності різних методів лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в межах програми "Охорона репродуктивного здоров'я жінки в сучасних умовах" (державна реєстрація за № 0103U005668) .

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування жінок з рецидивуючим генітальним герпесом на основі вивчення особливостей порушення імунного статусу та розробки на цій основі патогенетично обгрунтованого лікування і профілактичних заходів.

Задачі дослідження:

1. Вивчити імунний та інфекційний статус жінок репродуктивного віку з генітальним герпесом, з генітальним герпесом в асоціації з мікст-інфекцією.
2. Дослідити динаміку змін клітинного та гуморального імунітету через 3 і 6 місяців після лікування різними методами.
3. Провести порівняльну оцінку клінічної ефективності комплексного лікування жінок репродуктивного віку вальтрексом, циклофероном, полівалентною герпетичною вакциною, маззю „Герпевір – КМП” та протезфлазідом з полівітамінами.
4. Розробити практичні рекомендації з удосконалення методів лікування генітального герпесу протезфлазідом та впровадити їх в клінічну практику для лікування жінок репродуктивного віку, хворих на рецидивуючий генітальний герпес.

Об'єкт дослідження – генітальний герпес та генітальний герпес в асоціації з мікоплазменною і уреоплазменною інфекцією у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – стан імунної системи, мікробіоценозу піхви у хворих на генітальний герпес та генітальний герпес в асоціації з уреоплазменною та мікоплазменною інфекцією, їх роль у розповсюдженні ВПГ у жінок.

Методи дослідження – клінічні, імуноферментні, імунологічні, бактеріоскопічні і бактеріологічні.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором вперше проведена порівняльна оцінка методів лікування різних форм генітального герпесу та генітального герпесу в асоціації з мікоплазменною і уреоплазменною інфекцією на основі анамнезу, клінічного перебігу захворювання та комплексу клініко-лабораторних досліджень. Вперше одержані дані про динаміку перебігу генітального герпесу при застосуванні різних методів лікування. Встановлено особливості змін імунного статусу організму в залежності від ступеня тяжкості захворювання.

Вперше одержано клінічне та лабораторне підтвердження переваги ефективності застосування протезфлазиду для лікування генітального герпесу в порівнянні з іншими протигерпетичними препаратами. Встановлено позитивний вплив протезфлазиду на супутню інфекцію статевої сфери, доведена доцільність застосування протезфлазиду для лікування генітального герпесу у поєднанні з мікст-інфекцією.

Практичне значення одержаних результатів.

У результаті проведених досліджень удосконалена, науково обгрунтована і впроваджена в гінекологічну клініку схема лікування рецидивуючого генітального герпесу (РГГ) за допомогою вітчизняного препарату протезфлазиду у формі крапель, примочок та піхвових тампонів (деклараційний патент на винахід № 20031211884). Здобуті результати клініко-лабораторних досліджень дають підстави стверджувати, що існує тісний взаємозв'язок між ступенем тяжкості захворювання та змінами імунного статусу хворих. Зокрема, встановлено значний імунодефіцит у хворих з частими рецидивами генітального герпесу та дисбаланс гуморальної і клітинної ланок імунітету.

Описані в роботі форми перебігу генітального герпесу можуть бути використані в клініці для інтерпретації проявів герпетичної інфекції.

Впроваджена схема лікування РГГ препаратом протеплазид забезпечила полегшення клінічного перебігу, зменшила частоту загострень, підвищила надійність лікування. Поряд з цим, запропонована схема терапії сприяла підвищенню імунної реактивності організму, зменшенню частоти реплікації вірусу, покращенню працездатності та зниженню психо-емоційного напруження.

Результати дослідження впроваджені у відділенні інвазивних методів діагностики та лікування Одеської міської клінічної лікарні № 2, гінекологічному відділенні Сумського обласного центру акушерства, гінекології та репродуктології, відділенні гінекології Тернопільської міської комунальної лікарні № 2. Теоретичні положення дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології медичного факультету Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентний та інформаційний пошук, обгрунтовано мету та завдання дослідження, розроблено методичні підходи обстеження хворих. Здобувачем проведено ретельний клінічний аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторне дослідження перебігу РГГ у 100 жінок з визначенням у них стану гуморального і клітинного імунітету, бактеріологічне і бактеріоскопічне дослідження виділень з вагіни. Здобувачем самостійно проведено статистичну обробку фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення і висновки. Автором розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо схеми лікування хворих на генітальний герпес в асоціації з мікоплазменною та уреоплазменною інфекцією. Опубліковані основні положення дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи доповідалися на II Республіканській науково-практичній конференції дисертаційної тудентів та молодих вчених „Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2003), на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні питання патології шийки матки” (Тернопіль, 2003), на спільному засіданні кафедри акушерства та гінекології з кафедрою інфекційних хвороб медичного факультету Сумського державного університету (Суми 2004), на науково-практичній конференції молодих вчених „Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини” (Харків, 2004)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 самостійних наукових робіт, з них 4 – у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 3 – у матеріалах конференцій і тезах, отримано 1 деклараційний патент України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 137 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу, що висвітлює матеріали і методи досліджень, розділів власних досліджень, наукового аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 321 найменування (з них 149 – іноземних). Роботу ілюстровано 18 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених задач проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 120 жінок репродуктивного віку, із них 100 жінок, хворих на РГГ (основна група) та 20 здорових жінок (контрольна група), які були розподілені в наступні рандомізовані групи:

I – контрольна група, складала 20 здорових жінок без інфекції статевої сфери, у яких лабораторно була підтверджена відсутність ВПГ в організмі;

II – 40 жінок, хворих на РГГ, 20 з них (IIa група) підлягали лікуванню вибраними протигерпетичними препаратами (вальтрекс, циклоферон, полівалентна герпетична вакцина, мазь „Герпевір-КМП”), інші 20 жінок (IIб група) лікувались протефлазідом з полівітамінами „Вітрум”;

III – 30 жінок, хворих на РГГ в асоціації з мікоплазменною інфекцією, 16 з них (IIIa група) лікувались вибраними протигерпетичними препаратами та абакталом, решта 14 жінок (IIIб група) підлягали лікуванню протефлазідом з полівітамінами та абакталом;

IV – 30 жінок, хворих РГГ в асоціації з уреоплазменною інфекцією, з них 15 жінок (IVa група) лікувались вибраними протигерпетичними препаратами, доксіцикліном та метронідазолом, інші 15 жінок (IVб група) підлягали лікуванню протефлазідом з полівітамінами, доксіцикліном та метронідазолом.

У всіх жінок проводили об’єктивне обстеження з урахуванням акушерсько-гінекологічного анамнезу, захворювань у дитячому віці, наявності вогнищ хронічної інфекції. Проводили дослідження загального аналізу крові та сечі, робили проби за Зимницьким та Нечипоренком, RW крові, здійснювали бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження вмісту піхви, цервікального каналу та уретри. Для діагностики ВПГ-інфекції та оцінки ефективності лікування використовували метод імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) сироватки крові та слизу цервікального каналу до ВПГ, мікоплазменною та уреоплазменною інфекції. ІФА визначались специфічні антитіла імуноглобулінів класу М, G (IgM, IgG). ПЛР виявляла ДНК ВПГ у крові та слизу цервікального каналу.

Для твердофазного ІФА були використані тести "ІнтипоСомв 11" (фірми Orgenics, Ізраїль). Рідиннофазова ІФА діагностика проводилась за допомогою діагностичних імуноферментних тест-систем "Векто ВПГ – IgM – стрип" (Д – 2154), "Векто ВПГ – IgG – стрип" (Д – 2152), "Мікоплазма Бест – IgG – стрип" (Д – 2256), "Уреоплазма Бест – IgG – стрип" (Д – 2254) виробництва Росії.

Для визначення IgM та IgG до ВПГ-II розраховували середнє значення оптичної щільності (ОЩ) в лунках з від’ємним контрольним зразком. Результат аналізу оцінювали як позитивний, якщо значення ОЩ у відповідній лунці дорівнювало або перевищувало критичне значення. Норма ОЩ у контрольній групі IgM до антигену ВПГ – 0,4 нм, IgG – 0,24-0,40 нм.

ПЛР проводили за допомогою комплексів "Амплі Сене" (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК ВПГ I та II типів, мікоплазми і уреоплазми у сироватці крові та слизу цервікального каналу. Шкребок з цервікального каналу здійснювали за допомогою спеціальних одноразових стерильних зондів типу Corvex brush або Voba-brush.

Для діагностики мікст-інфекції відбирались системи праймерів, комплементарних специфічним для збудника ділянкам генів, які дозволяли ампліфікувати фрагмент певної довжини. Поряд з цим, досліджували у крові загальну кількість лімфоцитів, вміст Т-лімфоцитів, рівень IgM, IgG, IgA, проліферативну активність лімфоцитів, фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) та фагоцитарне число. Кількість лімфоцитів, фагоцитарне число у крові визначали за методом В.В. Меньшикова (1978, 1987). Дослідження Т-лімфоцитів проводили за допомогою реакції спонтанного розеткоутворення (Е-РУК) за J. Bach et al. (1969). Оцінку проліферативної активності лімфоцитів здійснювали за методом Б.В. Пинегіна та інш. (2001). Рівень Ig M, IgG, IgA в крові визначали за методом радіальної імунодифузії (С. Mancini et al., 1965).

Бактеріоскопічне дослідження вмісту вагіни, уретри та цервікального каналу шийки матки проводилось для визначення морфологічних та тинкторіальних властивостей мікробної флори, ступеня чистоти піхви, діагностики захворювання (наказ МОЗ СРСР № 1570 від 04.12.1986 р.).

Бактеріологічне дослідження вмісту з уретри, цервікального каналу і піхви проводили для ідентифікації збудників та їх чутливості до антибіотиків (наказ МОЗ України № 192 від 03.08.1999 "Про заходи щодо покращання бактеріологічної діагностики"). Здійснювали посів матеріалу на поживні середовища. Після встановлення типу мікроорганізму проводили визначення його чутливості до лікарських препаратів за допомогою стандартних дисків (метод дифузії в агарі).

Визначення мікробіоценозу піхви здійснювали за допомогою дослідження піхвового вмісту та амніотесту (наказ МОЗ СРСР № 1175, Москва, 1979 р.).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили методом варіаційної статистики (Ю.А. Иванов, О.Ю. Погорелюк, 1990). Рівень достовірності визначали за Ст'юдентом-Фішером. При $p < 0,05$ різниця вважалась достовірною. Статистична обробка даних проведена на персональному комп'ютері Pentium-166.

Основні результати досліджень та їх обговорення.

Діагностика РГГ проводилась на основі сукупності анамнестичних, епідеміологічних, клініко-лабораторних досліджень з використанням ІФА сироватки крові та ПЛР сироватки крові і слизу цервікального каналу.

У 96 жінок (96%) основної групи був обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез. У 37 жінок (37%) мали місце викидні у ранньому терміні вагітності, у 14 жінок (14%) - викидні у великому терміні вагітності, у 15 жінок (15%) - завмерла вагітність у ранньому терміні вагітності, у 24 жінок (24%) - непліддя, у 26 жінок (26%) - порушення менструального циклу, у 3 жінок (3%) - вагітність перервана за медичними показаннями (внутрішньоутробні вади розвитку плода), у 2 жінок (2%) - передчасні пологи. Основними провокуючими чинниками виникнення рецидивів РГГ були: перехідні погодні умови в осінньо-весняний період – у 48% жінок, стресові ситуації – у 24% жінок, менструації – у 14% жінок, активне статеве життя – у 10% жінок.

Різна частота рецидивів створювала відповідний ступінь тяжкості перебігу захворювання. У 46% жінок з РГГ спостерігався легкий ступінь захворювання (1-2 рецидиви на рік); у 27% - середній ступінь (рецидиви кожні 3-4 місяці); у 27% жінок тяжкий ступінь (рецидиви щомісячно). Відомо, що під час рецидиву порушуються три взаємозв'язані процеси: активність клітинного імунітету, антиоксидантні властивості плазми та синтез інтерферонів (Малиновська В.В., 1996; Кругляк Г.О., 2004). Вибір методу лікування ґрунтувався на нормалізації саме цих процесів.

Клінічна картина під час рецидиву РГГ була наступною. Хворі скаржились на печію, поколювання, свербіж у зоні ураження, болючість, парестезії, посилення піхвових виділень, які

виникали за 2 доби до появи висипки. Герпетична висипка з'являлась на малих та великих статевих губах, вульві, промежині, супроводжувалась еритемою. Через 3-5 днів пухирці розривались з утворенням ерозії, реепітелізація яких відбувалась на 8-11 добу. У 35 хворих (35%) спостерігалось порушення психо-емоційного стану у вигляді депресивного синдрому. У 15 жінок (15%) спостерігались дизуричні явища у вигляді частого та болючого сечовиділення. У 6 обстежених жінок (6%) виявлено ендocerвіцит, у 16 жінок (16%) - ендocerвіцит і вульвовагініт.

При бактеріоскопічному і бактеріологічному дослідженнях вмісту піхви встановлено порушення мікробіоценозу піхви. У 41 жінки (41%) виявлені дріжджоподібні грибки, у 31 жінки (31%) – гарднерели, у 50 жінок (50%) діагностована змішана флора, у 28 жінок (28%) - паличкова флора, у 22 жінок (22%) – кокова флора. Неспецифічну мікрофлору частіше виявляли у двох-трьохкомпонентних асоціаціях: *Esh. Coli* – у 64% жінок, *Staph. aureus* – у 58 %, *Peptostreptococcus* – у 47 %, *Staph. epidermidis* – у 42 % жінок, *Enterococcus* – у 32 % жінок. Високе мікробне число було виявлено у 7% жінок з РГГ та у 27% жінок з РГГ в асоціації з мікст-інфекцією.

За результатами ІФА у досліджуваних групах до лікування рівень імуноглобулінів до ВПГ був різним. Так, рівень IgM у 52% жінок був в межах норми, у - 32% помірно підвищеним, у 16% жінок – був підвищеним у 1,5 рази. Рівень IgG у 54% жінок був підвищеним у 2,5 рази, у 19% - підвищений у 3 рази, у 27% - був підвищеним у 4 рази.

За результатами ПЛР до антигену ВПГ до лікування у 18% жінок була реакція позитивною, як у сироватці крові, так і в слизу цервікального каналу; у 17% жінок - ПЛР у сироватці крові була негативною, а в слизу цервікального каналу - позитивною; у решти жінок ПЛР до антигену ВПГ до лікування була негативною в обох середовищах. Істотне значення в розвитку РГГ мав стан імунної системи організму. Тривалий перебіг РГГ з частими рецидивами призводив до пригнічення клітинної ланки імунітету з одночасною активацією гуморального імунітету. Так, у всіх жінок з РГГ виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів ($p < 0,001$), суттєве зниження проліферативної активності лімфоцитів ($p < 0,001$), значне зниження фагоцитарного числа ($p < 0,05$). Поряд з цим, відмічалось збільшення IgM, IgG ($p < 0,001$), несуттєве зниження IgA ($p > 0,05$).

Для лікування РГГ в IIa, IIIa, IVa групах застосовували сучасні протигерпетичні препарати (циклоферон, вальтрекс, полівалентну герпетичну вакцину) за схемою Ісакова В.А., Борисової В.В., Ісакова Д.В. (1999). Циклоферону 12,5% розчин вводили по 2 мл внутрішньом'язево за схемою: перші дві ін'єкції – кожного дня, другі дві ін'єкції – через день, треті дві ін'єкції – через два дні, наступні дві ін'єкції – через три дні і останні дві ін'єкції – через 4 дні. Жінкам з ендocerвіцитом протягом 21 доби вводили у вагіну тампони з лініментом циклоферону. Після лікування генітального герпесу циклофероном з метою профілактики рецидування за умов відсутності рецидиву протягом 3 тижнів, застосовували полівалентну герпетичну вакцину, яка стимулює специфічний імунітет і відновлює функціональну активність імунокомпетентних клітин. Вакцину вводили внутрішньошкірно по 0,2 мл кожних 3 дні, всього 5 ін'єкцій, через 10 днів повторювали введення по 0,2 мл, всього 5 ін'єкцій. У випадках рецидиву генітального герпесу ми застосовували вальтрекс по 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 10 днів разом з циклофероном за схемою та місцево застосовували мазь „Герпевір – КМП” на зону висипки 5-6 разів на добу. Для лікування мікоплазменної інфекції в III групі застосовували абактал по 400 мг двічі на добу перорально протягом 7 днів. Для лікування уреазплазменної інфекції в IV групі застосовували доксіциклін по 100 мг двічі на добу перорально протягом 10 днів та метронідазол по 250 мг чотири рази на добу протягом 7 днів. При грибкових кольпітах і бактеріальних вагінозах у піхву вводили кульки або таблетки відповідної дії.

В IIб, IIIб, IVб групах для лікування хворих з РГГ застосовували протезфлазід з полівітамінами

за запропонованою нами схемою. У хворих з рідкими рецидивами захворювання протезфлазід призначали по 10 крапель через годину після їжі 3 рази на добу на шматочку цукру протягом 2 місяців безперервно. Потім препарат призначали по 5 крапель 3 рази на добу протягом 3 місяців. В цілому курс лікування тривав 5 місяців. Одночасно застосовували піхвові тампони з розчином протезфлазиду 1:10 протягом 14 днів, при ендocerвіциті та вульвовагініті – протягом 24-28 днів. При грибкових кольпітах і бактеріальних вагінозах у піхву вводили кульки або таблетки відповідної дії. Лікування поєднували з призначенням полівітамінів "Вітрум" по одній таблетці щодня протягом одного місяця з перервою на один місяць. Всього проводили три курси лікування полівітамінами.

У хворих з частими рецидивами генітального герпесу протезфлазід застосовували по 10 крапель 3 рази на добу протягом 3 місяців і ще 3 місяці – по 5 крапель 3 рази на добу. Курс лікування тривав 6 місяців. Піхвові тампони з розчином протезфлазиду 1:10 використовували протягом 14 днів та 24-28 днів при ендocerвіцитах та вульвовагінітах. Призначали полівітаміни "Вітрум" за вищевказаною схемою. Одночасно лікували грибкові кольпіти, бактеріальні вагінози. Грибкові кольпіти лікували шляхом застосування у подружніх пар флуконазолу по 150 мг 1 раз на 3 дні, всього 3 прийоми препарату. При грибкових кольпітах і бактеріальних вагінозах у жінок застосовували свічки поліжинаксу (№ 12), клотримазолу (№ 12) або бетадину (№ 14). Перед застосуванням свічок проводили санацію вагіни антисептичними розчинами (фурациліну 1:5000, хлоргексидину 0,1%, настоєм ромашки тощо). Динаміка видужування в кожній групі мала свої особливості і залежала як від ступеня тяжкості перебігу захворювання, так і від вибраного методу лікування.

При застосуванні вибраних протигерпетичних препаратів (циклоферон, полівалентна герпетична вакцина, вальтрекс) вирівнювання показників стану імунної системи відбувалось повільніше і навіть через 6 місяців не досягало бажаного рівня (табл. 1). Поряд з цим, не відбувалось достатнього обмеження реплікації вірусу, внаслідок чого частота рецидивів зменшувалась лише на 10%. Протезфлазід проявляє позитивний ефект вже на протягом перших трьох місяців лікування: відбувалось зменшення вираженості симптомів захворювання, спостерігалось скорочення тривалості періоду висипки, прискорювалась епітелізація ерозій, частота рецидивів зменшувалась на 19%, створювались несприятливі умови для персистенції вірусу. Поряд з цим, спостерігалось достовірне покращання імунного статусу хворих.

Поєднання протезфлазиду з полівітамінами для лікування має свої переваги. Очевидно, полівітаміни, як природні антиоксиданти, створюють сприятливий фон і посилюють дію протезфлазиду, нормалізуючи ефекторну ланку фагоцитозу.

Аналіз клініко-лабораторних досліджень хворих на рецидивуючий генітальний герпес в асоціації з мікст-інфекцією показав, що перебіг захворювання при цьому більш важкий, внаслідок розвитку імунодефіцитного варіанту порушень імунної системи. Це узгоджується з дослідженнями Тіщенко Є.Л., Каримової І.М., 2001; Руденко А.В., Ромашенко О.В., 2002; які стверджують, що РГГ в асоціації з хламідіями, уреоплазмою, мікоплазмою та іншими мікроорганізмами суттєво знижує продукцію ендogenousного інтерферону і призводить до розвитку імунодефіциту, що знижує імунну реактивність організму.

В таблиці 2 показана динаміка змін показників стану імунної системи протягом 6 місяців лікування різними протигерпетичними препаратами. Як видно з таблиці, застосування вибраних протигерпетичних препаратів з абакталом у IIIa групі було менш ефективним, ніж у IIIб групі. Очевидно, на фоні мікоплазменної інфекції, яка знижує специфічну резистентність організму відбувається послаблення дії циклоферону на індукцію ендogenousних інтерферонів. Протезфлазід поряд з високим протигерпетичним і імуномодуючим ефектом проявляє антиоксидантну дію і

створюються несприятливі умови для персистенції вірусу. Беручи до уваги більшу ефективність лікування протезфлазидом, можна стверджувати, що останній створює сприятливий фон для лікування мікоплазменної інфекції.

При обстеженні хворих з РГГ в асоціації з уреоплазменною інфекцією (IV група) до лікування було встановлено (табл. 3) виражене пригнічення активності клітинного імунітету та активацію гуморальної ланки імунної системи. В цій групі хворих частота рецидивів була значно вищою. Очевидно, в такій асоціації посилюється патогенність вірусу, що зумовлює зниження активності системи макрофагів, Т-лімфоцитів і сприяє персистенції вірусу. У таблиці 3 представлено динаміку змін показників імунного статусу організму при застосуванні обох методів лікування.

Використання циклоферону, полівалентної герпетичної вакцини, вальтрексу, доксіцикліну і метронідазолу покращувало стан хворих, полегшувало перебіг захворювання, але нормалізації показників стану імунної системи до кінця 6 місяця лікування не відбувалось. При застосуванні протезфлазиду, полівітамінів з доксіцикліном та метронідазолом спостерігалось збільшення кількості Т-лімфоцитів до рівня контролю, підвищення фагоцитарного числа, достовірне підвищення проліферативної активності лімфоцитів, відбувалась нормалізація рівня імуноглобулінів.

Таким чином, наші дослідження підтверджують, що обидва методи лікування забезпечують пригнічення герпес-вірусної інфекції, попереджують рецидування, покращують загальний стан організму, нормалізують показники імунного статусу. Лікування вальтрексом давало позитивний клінічний ефект, але викликало значні побічні дії: нудота виникала у 12 жінок (23,5%), головний біль - у 6 жінок (11,7%), діарея спостерігалась у 4 жінок (7,8%). Незважаючи на те, що полівалентна герпетична вакцина стимулює специфічну реактивність та відновлює функціональну активність імунокомпетентних клітин, поновлення показників стану імунної системи в IIa, IIIa, IVa групах відбувалось дуже повільно, навіть через 6 місяців деякі показники не досягли рівня контролю.

Поряд з цим, вакцина також викликала побічні дії: місцеві алергоподібні реакції спостерігались у 12 жінок (23,5%), підвищення температури тіла виявлено у 10 жінок (19,6%), у 7 жінок (13,7%) застосування вакцини стало провокуючим фактором – спостерігалось загострення перебігу РГГ. У цих групах відбувалось зменшення частоти рецидивів на 11%, скорочення періоду реепітелізації до 7-8 доби. На фоні лікування протезфлазидом з полівітамінами у IIб, IIIб IVб були отримані кращі результати: частота рецидивів зменшувалась на 19%, майже у 2 рази скорочувався період реепітелізації, подовжувалась тривалість ремісії, знижувалось психо-емоційне напруження, не виникало побічних явищ. Крім того, використання протезфлазиду економічно дешевше, ніж вальтрексу, циклоферону, полівалентної герпетичної вакцини.

Таким чином, протезфлазид за фармакологічним властивостям та ефективністю не поступається іншим протигерпетичним препаратам, позитивно впливає на супутню інфекцію, не викликає побічних дій, менш трудомісткий у застосуванні та значно дешевший.

Глибоке вивчення імунних порушень у хворих на РГГ дасть можливість переглянути та удосконалити принципи супресивної терапії цього захворювання.

Таблиця 1

Показники імунного статусу у обстежених жінок з рецидивуючим генітальним герпесом (M±m)

Показник	Обстежені жінки					
	Контрольна група	До лікування II група	III група		IV група	
			через 3 місяці	через 6 місяців	через 3 місяці	через 6 місяців
Лімфоцити, %	27,85±1,35	47,22±1,08 ₁	40,44±0,85 _{1,2}	38,66±0,79 _{1,2}	37,88±0,31 _{1,2,4}	37,66±0,68 _{1,2}
T-лімфоцити, %	68,65±2,09	51,88±0,82 ₁	60,11±0,63 _{1,2}	63,11±0,65 _{1,2,3}	62,88±0,69 _{1,2,4}	66,22±0,75 _{2,3,5}
Проліферативна активність лімфоцитів, %	64,55±3,29	39,66±1,20 ₁	49,22±0,95 _{1,2}	57,55±1,04 _{1,2,3}	53,77±1,12 _{2,4}	60,88±1,20 _{2,3,5}
Ig M, г/л	1,48±0,12	2,51±0,10 ₁	1,89±0,14 _{1,2}	1,66±0,04	1,54±0,19 ₂	1,51±0,08 _{2,5}
Ig G, г/л	8,02±0,12	12,32±0,33 ₁	11,3±0,3 _{1,2}	9,73±0,15 _{1,2}	10,68±0,25 _{1,2}	9,21±0,11 _{1,2,3}
Ig A, г/л	2,17±0,19	1,89±0,17	2,95±0,15 _{1,2}	2,26±0,1 ₃	2,13±0,14 ₃	1,61±0,17 _{1,3,5}
Фагоцитарне число	6,07±0,34	4,85±0,46 ₁	4,85±0,46	6,33±0,06 ₂	6,27±0,16 ₂	6,71±0,14 _{2,3}
Примітки :						
1 – різниця достовірна з показниками контролю (p<0,05);						
2 – різниця достовірна між показниками до і після лікування (p<0,05);						
3 – різниця достовірна між показниками після лікування в обох групах через 3 та 6 місяців (p<0,05);						
4 – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 3 місяці (p<0,05);						
5 – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 6 місяців (p<0,05).						

Показники імунологічного статусу у обстежених жінок з рецидивуючим генітальним герпесом в асоціації з мікоплазменною інфекцією (M=m)

Показник	Обстежені жінки					
	Контрольна група	До лікування III група	IIIа група		IIIб група	
			через 3 місяці	через 6 місяців	через 3 місяці	через 6 місяців
Лімфоцити, %	27,85±1,35	35,72±0,63 ₁	33,45±0,52 _{1,2}	32,00±0,46 _{1,2,3}	32,00±0,53 _{1,2}	30,29±0,79 ₂
T-лімфоцити, %	68,65±2,09	63,63±0,52 ₁	68,18±0,42 ₂	71,09±0,49 _{2,3}	68,75±0,64 ₂	72,25±0,79 _{2,3}
Проліферативна активність лімфоцитів, %	64,55±3,29	50,54±0,38 ₁	58,00±0,38 ₂	63,09±0,68 _{2,3}	58,79±0,36 ₂	64,79±1,13 _{2,3}
Ig M, г/л	1,48±0,12	1,51±0,06	1,41±0,08	1,25±0,06 ₂	1,38±0,10	1,18±0,09 ₂
Ig G, г/л	8,02±0,12	12,58±0,73 ₁	10,03±0,34 _{1,2}	9,11±0,29 _{1,2,3}	9,87±0,10 _{1,2}	9,35±0,11 _{1,2,3}
Ig A, г/л	2,17±0,19	1,2±0,07 ₁	1,76±0,12 ₂	2,00±0,15 ₂	1,86±0,08 ₂	1,89±0,12 ₂
Фагоцитарне число	6,07±0,34	5,06±0,27 ₁	5,28±0,17 ₁	6,33±0,13 _{2,3}	5,33±0,18	6,58±0,24 _{2,3}
Примітки : ₁ – різниця достовірна з показниками контролю (p<0,05); ₂ – різниця достовірна між показниками до і після лікування (p<0,05); ₃ – різниця достовірна між показниками після лікування в обох групах через 3 та 6 місяців (p<0,05); ₄ – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 3 місяці (p<0,05); ₅ – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 6 місяців (p<0,05).						

Показники імунологічного статусу у обстежених жінок з рецидивуючим генітальним герпесом в асоціації з уреоплазменною інфекцією (M±m)

Показник	Обстежені жінки					
	Контрольна група	До лікування IV група	IVа група		IVб група	
			через 3 місяці	через 6 місяців	через 3 місяці	через 6 місяців
Лімфоцити, %	27,85±1,35	38,33±0,37 ₁	36,44±0,44 _{1,2}	34,44±0,47 _{1,2,3}	4,58±0,31 _{1,2,4}	30,91±0,57 _{1,2,3,5}
T-лімфоцити, %	68,65±2,09	9,33±0,74 ₁	65,55±1,04 ₂	68,88±0,75 _{2,3}	68,16±1,08 ₂	71,16±0,57 _{2,3,5}
Проліферативна активність лімфоцитів, %	64,55±3,29	51,66±0,52 ₁	58,44±0,21 ₂	68,44±0,72 _{2,3}	59,83±0,62 _{2,4}	64,50±0,74 _{2,3,5}
Ig M, г/л	1,48±0,12	1,82±0,05 ₁	1,72±0,13	1,57±0,06 ₂	1,32±0,04 _{2,4}	1,44±0,07 ₂
Ig G, г/л	8,02±0,12	12,24±0,35 ₁	9,93±0,11 _{1,2}	9,91±0,12 _{1,2}	9,74±0,13 _{1,2}	9,57±0,19 _{1,2}
Ig A, г/л	2,17±0,19	1,84±0,17	2,35±0,09 ₂	2,55±0,13 ₂	2,11±0,10	2,17±0,10 ₅
Фагоцитарне число	6,07±0,34	3,74±0,16 ₁	4,55±0,16 _{1,2}	5,02±0,13 _{1,2,3}	4,85±0,11 _{1,2}	5,14±0,06 _{1,2,5}
Примітки : ₁ – різниця достовірна з показниками у здорових (p<0,05); ₂ – різниця достовірна між показниками до і після лікування (p<0,05); ₃ – різниця достовірна між показниками після лікування в обох групах через 3 та 6 місяців (p<0,05); ₄ – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 3 місяці (p<0,05); ₅ – різниця достовірна між показниками після лікування в різних групах через 6 місяців (p<0,05).						

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної наукової задачі – обґрунтування та удосконалення комплексу лікувальних заходів, направлених на зниження частоти рецидивів генітального герпесу, нормалізації імунологічної реактивності організму у жінок репродуктивного віку.

1. Одержані результати клініко-лабораторних досліджень підтверджують патогенетичний зв'язок розвитку генітального герпесу зі зміною імунологічної реактивності організму. Так, в процесі розвитку рецидивуючого генітального герпесу виявлено суттєве ($p < 0,001$) пригнічення активності клітинного імунітету (зниження Т-лімфоцитів, проліферативної активності лімфоцитів, фагоцитарного числа), підвищення активності гуморального імунітету ($p < 0,001$) - підвищення рівня IgM, IgG.

2. У хворих на генітальний герпес виявлено порушення мікробіоценозу піхви. Високе мікробне число виявлено у 7% жінок з рецидивуючим генітальним герпесом, у 27% жінок з рецидивуючим генітальним герпесом в асоціації з мікст-інфекцією. У 86% випадків мікроорганізми зустрічались у двох- і трьохкомпонентних асоціаціях (Esh. Coli – у 64% жінок, Staph. aureus – у 58%, Peptostreptococcus – у 47%, Staph. epidermidis – у 42% жінок, Enterococcus – у 32 % жінок). При комплексному лікуванні 51 жінки основної групи вальтрексом, циклофероном, полівалентною герпетичною вакциною нормалізація мікробіоценозу піхви наступала у 62,74% жінок, а при застосуванні протекфлазиду з полівітамінами у 83,6% жінок.

3. З'ясовано, що основними провокуючими чинниками рецидиву генітального герпесу являються: перехідні погодні умови в осінньо-весняний період – у 48 % обстежених, стресові ситуації – у 24 % жінок, менструація – у 14 % обстежених, активне статеве життя – у 10 % обстежених, у 4 % випадків чинник не вдалось встановити.

4. У 16% жінок з герпетичною інфекцією виявлено ендocerвіцит і вульвовагініт та у 6% жінок – ендocerвіцит. Після лікування вальтрексом, циклофероном, полівалентною герпетичною вакциною через 3 місяці встановлено неповну епітелізацію ectocerвіксу у 3% жінок, через 6 місяців – у 2% обстежених. Після лікування протекфлазидом з полівітамінами через 3 місяці неповна епітелізація ectocerвіксу спостерігалась у 1% жінки, через 6 місяців встановлено повну епітелізацію у всіх жінок.

5. Встановлено, що лікування протекфлазидом з полівітамінами у хворих з генітальним герпесом та генітальним герпесом в асоціації з мікоплазменною і уреоплазменною інфекціями усуває дисбаланс імунної системи та нормалізує імунологічну реактивність організму. Так, суттєво підвищувались кількість Т-лімфоцитів, проліферативна активність лімфоцитів і фагоцитарне число ($p < 0,001$), знижувалась кількість лімфоцитів, рівень IgM та IgG ($p < 0,001$) вже через 3 місяці лікування. А через 6 місяців лікування показники імунологічного статусу досягали рівня контролю.

6. Виявлено, що протекфлазид за фармакологічними властивостями та ефективністю не поступається використаним нами протигерпетичним препаратам, не викликає побічних дій та економічно дешевший. Комплексна терапія вальтрексом, циклофероном, полівалентною герпетичною вакциною дає високий клінічний ефект, але викликає побічні явища. При лікуванні вальтрексом відмічена нудота у 42,8% жінок, головний біль – у 21,4% жінок, діарея - у 14,2% жінок. При лікуванні полівалентною герпетичною вакциною виникали алергоподібні місцеві реакції у 24,4% жінок, підвищення температури тіла вище 38°C спостерігалась у 20,4% жінок, загострення рецидивуючого генітального герпесу було у 6,1% жінок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі проведених досліджень пропонується впровадження в практику жіночих консультацій і гінекологічних стаціонарів методів діагностики і лікування генітального герпесу і генітального герпесу в асоціації з мікоплазменною і уреоплазменною інфекцією.

1. Для діагностики ВПГ, мікоплазменної, уреоплазменної інфекції та оцінки ефективності лікування рекомендується використовувати ІФА сироватки крові, ПЛР сироватки крові та слизу цервікального каналу, проводити дослідження показників клітинного і гуморального імунітету та визначати мікробіоциноз піхви.

2. Для лікування генітального герпесу рекомендується застосування вітчизняного препарату „Протефлазід”, який призначати по 10 крапель через годину після їди 3 рази на добу на шматочку цукру протягом 3 місяців безперервно при частих рецидивах і протягом 2 місяців - при рідких рецидивах. Потім препарат призначати по 5 крапель 3 рази на добу протягом ще 3 місяців. В цілому курс лікування триває 5-6 місяців. Одночасно застосовувати піхвові тампони з розчином протефлазиду 1:10 протягом 14 днів при типовій формі генітального герпесу і 24-28 днів – при атипичній формі.

3. Для лікування рецидивуючого генітального герпесу з мікст-інфекцією застосовувати протефлазід з абакталом при мікоплазменній інфекції (абактал по 400 мг 2 рази на добу протягом 7 днів); з доксіцикліном та метронідазолом при уреоплазменній інфекції (доксіциклін по 0,2 г 2 рази на добу протягом 10 днів і метронідазол по 0,25 г чотири рази на добу протягом 7 днів). Одночасно відомими препаратами лікувати кольпіти, ендocerвіцити, бактеріальні вагінози.

4. Запропонований метод лікування протефлазидом рекомендується, як підготовка жінок з рецидивуючим генітальним герпесом до запланованої вагітності.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Грінкевич Т.М. Економіка лікування генітального герпесу в Україні // Механізм регулювання економіки. – 2003. - № 2 - С. 189-192.
2. Грінкевич Т.М. Ефективність лікування генітального герпесу вітчизняним препаратом „Протефлазід” // Вісник Сумського державного університету. -2003. - № 7(53) . - С. 134-139.
3. Грінкевич Т.М. Динаміка клінічних проявів генітального герпесу при лікуванні хворих протефлазидом // Вісник наукових досліджень . – Тернопіль . – 2004. - № 1 . – С. 70-72.
4. Грінкевич Т.М. Аналіз клінічного ефекту лікування рецидивуючого генітального герпесу противірусними та імуномодулюючими препаратами // Проблеми медичної науки та освіти . – Харків. – 2004. - № 4. – С. 65-67.
5. Грінкевич Т.М. Деклараційний патент на винахід. – Спосіб лікування хворих на рецидивуючий генітальний герпес. - № 20031211884, Заявл. від 18.12.2003, Затверд. 28.07.2004. – Опубл. 15.10.2004. – Бюл. № 10.
6. Грінкевич Т.М. Лечение генитального герпеса препаратом “Протефлазид” // Матеріали II Республіканської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених „ Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми. – 2003. - С. 72-73.
7. Грінкевич Т.М. Особливості лікування ендocerвіцитів при генітальному герпесі // Вісник наукових досліджень. - Тернопіль. – 2003. - № 4(33). - С.101.
8. Грінкевич Т.М. Виявлення жінок з генітальним герпесом в умовах жіночої консультації // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених „Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини . – Харків. - 2004. – С. 24.

АНОТАЦІЯ

Грінкевич Т.М. Сучасні методи лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2005.

Дисертацію присвячено клініко-лабораторному дослідженню ефективності лікування різними протигерпетичними препаратами рецидивуючого генітального герпесу (РГГ) та РГГ в асоціації з мікоплазменною та уреоплазменною інфекціями.

В роботі одержано підтвердження наявності патогенетичного зв'язку розвитку РГГ зі змінами імунологічного статусу організму жінок та порушеннями імунологічної реактивності.

Показано, що застосування сучасних протигерпетичних препаратів (вальтрекса, циклоферона, полівалентної герпетичної вакцини, мазі „Герпевір – КМП”) дає високий клінічний ефект при лікуванні РГГ, але, поряд з цим, викликає побічні дії: нудоту, головний біль, діарею, алергоподібні реакції.

Встановлено, що протеклазид за запропонованою схемою усуває дисбаланс між гуморальною та клітинною ланками імунітету, викликаний РГГ; знижує частоту рецидивів на 19%, нормалізує мікробіоценоз піхви, вдвічі прискорює реепітелізацію при герпетичних ендocerвіцітах, зменшує психо-емоційну напругу, не викликаючи побічних явищ.

Виявлено позитивний клінічний ефект протеклазиду на мікст-інфекцію.

Обґрунтовано доцільність та переваги застосування в комплексній терапії протеклазиду для лікування РГГ в асоціації з мікоплазменною та уреоплазменною інфекціями.

Ключові слова: протеклазид, рецидивуючий генітальний герпес, мікст-інфекція, протигерпетичні препарати, вірус простого герпесу.

АННОТАЦИЯ

Гринкевич Т.М. Современные методы лечения генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный медицинский университет им.акад. А.А. Богомольца МОЗ Украины, Киев, 2005.

Диссертация посвящена клинико-лабораторному исследованию эффективности лечения разными противовирусными препаратами рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) и РГГ в ассоциации с микоплазменной и уреоплазменной инфекциями.

В работе получено подтверждение наличия патогенетической связи развития РГГ с изменениями иммунологического статуса организма женщин и нарушениями иммунологической реактивности. До лечения у всех больных имели место: снижение количества Т-лимфоцитов, уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов и фагоцитарного числа наряду с увеличением уровня IgM и IgG. Тяжесть течения генитального герпеса определяла степень дисбаланса клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Показано, что применение современных противовирусных препаратов (вальтрекса, циклоферона, поливалентной герпетической вакцины, мази “Герпевир-КМП”) для лечения РГГ

даёт высокий клинический эффект, но, наряду с этим, вызывает побочные явления: тошноту, головную боль, диарею, аллергоподобные реакции.

Предложена схема лечения РГГ новым отечественным препаратом растительного происхождения – протезфлазидом. Установлено, что протезфлазид устраняет дисбаланс между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, даёт положительный клинический эффект у 82,7% случаев, снижает частоту рецидивов на 19%, нормализует микробиоценоз влагалища у 83,6% женщин, ускоряет реэпителизацию при герпетических эндоцервицитах, уменьшает психо-эмоциональное напряжение, не вызывая побочных явлений. В соответствии с полученными клинико-лабораторными данными протезфлазид по фармакологическим свойствам и эффективности не уступает современным противогерпетическим препаратам, применение его менее трудоёмкое и экономически дешевле. Вероятно, антиоксидантные свойства препарата, его способность активировать макрофагальную систему создают благоприятный фон для влияния препарата на эффекторное звено фагоцитоза и снижают репликацию вируса.

Обнаружено позитивный клинический эффект протезфлазида на микст-инфекцию. Обоснована целесообразность и преимущества применения протезфлазида в комплексной терапии для лечения РГГ в ассоциации с микоплазменной и уреоплазменной инфекциями, которые усугубляют выработку эндогенного интерферона и приводят к развитию выраженного иммунодефицита и снижению специфической резистентности организма.

Ключевые слова: протезфлазид, рецидивирующий генитальный герпес, микст-инфекция, противогерпетические препараты, вирус простого герпеса.

SUMMARY

Grinkevich T.M.: The progressive methods of herpes genitalis treatment on women of reproductive age. – The manuscript.

Thesis for scientific degree of a candidate of medical science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and gynaecology. – National Medical University named after Academician A.A. Bogomolets, Ministry of Health Protection, Kiev, 2005.

The thesis is devoted to the clinical and laboratory research of the reversing herpes genitalis (RHG) treatment effectiveness and RHG together with micoplasmatic and ureaplasmatic infections with different antiherpethetical preparations.

The work proved the patogenetic connection of RHG development along with changes of woman's body immunological status and misfunctions of immunological reactiveness is available.

The application of the modern herpethetical preparations in the treatment of RHG such as Valtreks, Cycloferonum, polyvalent herpethetical vaccine and liniment herpervirus-KMP shows high clinical effect, but causes some by-effects as sickness, headache, diarea, allergic like reactions.

The preparation proteflazidum applied by the suggested scheme eliminates the disbalance between cellular and humoral immunity links, provoked by RHG, reduces the frequency of reverses by 19 percent, normalizes the vagina microbiocenocys, doubles the increase of reepithelization with herpethetical endocervicitas, decreases psychoemotional tension, not causing by-effects.

The positive clinical effect of proteflazidum on mixed-infections is discovered.

The advantages and advisability of proteflazidum application in the complex therapy for the RHG treatment together with micoplasmatic and ureaplasmatic infections is grounded.

Key words: proteflazidum, reversing herpes genitalis, mixed infection, antiherpethetical preparations, herpes simple virus .

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.

ВПГ	– вірус простого герпесу
ГГ	– генітальний герпес
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІФН	– інтерферон
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція
РГГ	– рецидивуючий генітальний герпес
ФАН	– фагоцитарна активність нейтрофілів
Ig A	– імуноглобулін А
Ig G	– імуноглобулін G
Ig M	– імуноглобулін M
HSV-1	– ВПГ -1
HSV-2	– ВПГ -2
RW	– реакція Васермана