

Сучасні підходи до застосування гепатопротекторів у комплексній терапії урогенітальних мікст-інфекцій

О.М. Борис^{1,2}, В.В. Суменко^{1,2}, А.В. Сербенюк^{1,2}, Н.Г. Прядко^{1,3}

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

²Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У статті наведені принципи використання та ефективності препарату Карсил® Форте (АТ «Софарма»), що був включений в комплексну терапію урогенітальних мікст-інфекцій. Доведена ефективність препарату щодо зниження вираженості побічних ефектів від антибактеріальної терапії на гепатобілярну систему організму жінки.

Ключові слова: Карсил® Форте, урогенітальна мікст-інфекція, дезінтоксикаційна функція, антиоксидантний ефект, метаболічний ефект, антибактеріальна терапія.

У наш час поширеність урогенітальних мікст-інфекцій становить 60% від загальної інфекційної патології, що є серйозною загрозою для репродуктивного здоров'я жінок [5]. З кожним роком збільшується відсоток хворих, уражених трихомоніазом, урогенітальним хламідіозом, мікоплазмозом (мал. 1, 2). Показники інфікування *Mycoplasma hominis* коливаються в межах від 10% до 50%, але на перший план виходить мікст-інфекція, що складає 25% випадків [2, 7].

За даними ВООЗ щорічно в світі реєструють понад 57 мільйонів випадків вірусних урогенітальних інфекцій. Генітальні інфекції, або асоціати (суміш протозойно-мікробно-грибково-вірусних інфекційних агентів) (мал. 3), часто стають причиною невиношування вагітності, різних форм перинатальної патології, а також відіграють важливу роль у розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки. Їхня частота в різних популяціях коливається в межах від 30% до 80%. Такі соціальні процеси, як урбанізація суспільства, погіршення екології, а також наслідки безконтрольного застосування ліків (в першу чергу, антибіотиків), мають негативний вплив на жіночий організм. Реабілітація репродуктивної функції – одна з важливих проблем практичної гінекології, але не можна забувати про негативний вплив лікарських препаратів на гепатобілярну систему організму жінок [1, 6, 9].

Основним органом, в якому відбувається синтез та обмін ліпідів, є саме печінка, яка відіграє роль фільтра людського організму та бере на себе левову частку негативного впливу ліків, особливо антибіотиків.

При ураженні асоціатами, які самі по собі є якісно новими формами патологічних процесів в організмі та проявляють специфічні особливості клінічного перебігу і є складними як для діагностики, так і для лікування, виникає потреба у призначенні терапевтичних схем [2, 4, 5, 9, 10]. До таких схем лікування входять препарати антибактеріального ряду різних груп, що можуть поєднуватися (фторхінолони, цефалоспорины, тетрацикліни, макроліди) на фоні антимікотиків (флуконазол, ітраконазол), антипротозойних препаратів (метронідазол, орнідазол), комбінація яких є досить токсичною для організму, а у поєднанні з інтоксикацією на фоні патологічного процесу – гепатотоксичною майже для всіх пацієнток.

Препарати тетрациклінового ряду відносяться до препаратів, що безпосередньо беруть участь у руйнівній дії на ге-

патогени. Сьогодні чітко доведена прооксидантна дія тетрациклінів, що пов'язано з індукуванням процесу утворення вільних радикалів. Останні, підсилюючи вільнорадикальні реакції, призводять до накопичення високотоксичних продуктів перокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в печінці та крові, які стають причиною порушення структурної цілісності мембран гепатоцитів і їхніх органел [8, 11–13].

Ураховуючи викладене вище, висновок напрашується сам собою. Тобто, застосування гепатопротекторів під час призначення схем лікування урогенітальних мікст-інфекцій для захисту печінки від токсичного ураження є вкрай необхідним, що відображено у протоколах лікування даної патології наказами МОЗ [4, 7, 13]. Карсил® Форте, який виробляє болгарська фармацевтична компанія «Софарма», містить 163,6–225,0 мг сухого екстракту плодів розторопші плямистої, що відповідає 90 мг силімарину, визначеного за силібініном. Згідно з фармакокінетичними дослідженнями після одноразового вживання всередину силімарин швидко всмоктується в травному тракті, досягаючи максимальної концентрації в крові через 30–60 хв. У разі регулярного вживання препарату уже на другу добу встановлюється постійна його концентрація в крові. Пріоритетно силімарин виявляється в цитоплазмі гепатоцитів, в той самий час в ядрах його концентрація в 100–200 раз менша. Комплекс флавоноїдів метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною і сірчаною кислотами і не впливає на мікросомальну систему окиснення, тому у поєднанні з іншими препаратами також не впливає на їхню фармакокінетичну і фармакодинамічну дію [3, 14]. Одночасно флавоноїдна недостатність ослаблює метаболізм ліків в печінці. Силімарин виводиться в основному з жовчю; незначна кількість – із сечею. Глюкуроніди та сульфати силімарину, що знаходяться в жовчі, потрапляють до кишечника, де розщеплюються ферментами мікрофлори кишечника. Силімарин, що при цьому утворюється, знову реадсорбується. У такому разі виникає ентерогепатична циркуляція препарату, що зберігає свій терапевтичний ефект протягом певного періоду після закінчення лікування [3, 4, 8].

Силімарин захищає від мікробних агентів не лише клітини печінки, але й клітини крові, підвищуючи їхню осморезистентність, що робить його малотоксичною речовиною, яка в терапевтичних дозах не має негативного впливу на організм людини [12, 15].

Мета дослідження: вивчення ефективності гепатопротектора Карсил® Форте (компанії «Софарма») щодо зниження вираженості побічних ефектів від антибактеріальної терапії на гепатобілярну систему організму жінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії після-

дипломної освіти імені П.Л. Шупика було проведено клінічне дослідження препарату Карсил® Форте. Препарат використовували у комплексному лікуванні жінок репродуктивного віку з виявленою урогенітальною мікст-інфекцією. Вік пацієнток становив від 18 до 35 років. Група спостереження складала 85 хворих, що не були задіяні в інших дослідницьких проектах, а також не мали протипоказань щодо застосування цього препарату і в подальшому за протоколом жодна із обстежуваних не була виключена з дослідження.

Усім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало оцінювання їхнього клінічного стану: збір анамнезу, скарг, зовнішній, бімануальний огляд та огляд в дзеркалах; кольпоскопію; лабораторне обстеження, яке складалось зі стандартного загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові, бактеріоскопічного, бактеріологічного та цитологічного досліджень. Для діагностики типу збудника були використані методи ПЛР і DUO, імуноферментний аналіз. Матеріалом для дослідження були: зсрібок зі слизової оболонки піхви і каналу шийки матки, сироватка крові.

Серед обстежених переважали хворі зі стійкими рецидивними формами кольпітів та вагінозів (мал. 4), які важко піддавалися лікуванню (тимчасовий терапевтичний ефект), характеризувалися загостренням запального процесу при стресі, переохолодженні, загостренні соматичної патології, фізичних навантаженнях.

Серед особливостей анамнезу слід зазначити ранній початок статевого життя – у 54 (62,5%) пацієнток. Середній вік початку статевого життя склав $17,2 \pm 1,1$ року. Більше од-ного статевого партнера мала 41 (48,2%) жінка. Інфекційно-запальні захворювання генітального тракту в анамнезі відзначені у 65 (76,5%) пацієнток, при цьому 32 (37,6%) з них лікувалися кілька разів (мал. 5).

При проведенні дослідження всі відібрані пацієнтки були розділені на 2 групи: основна група – 47 жінок, до складу лікування яких був включений Карсил® Форте, та контрольна група – 38 жінок, які не застосовували гепатопротектори в комплексній терапії урогенітальних мікст-інфекцій.

Після закінчення курсу лікування проводили спостереження за жінками для визначення фізикального стану гепатобілярної системи. Оцінювання ефективності лікування здійснювали на підставі відсутності клінічних симптомів і лабораторних ознак до і через 14 днів після закінчення лікування.

Для статистичного оброблення отриманих даних використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стьюдента для парних варіант. Достовірними вважали їхні відмінності при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження представлені в табл. 1, 2. При порівнянні показників цитолізу (АЛТ, АСТ, ЛДГ,

ЛФ), рівнів холестеринового та білірубінового обмінів в основній та контрольній групі до початку лікування достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). Після проведеного курсу лікування з включенням у комплексну терапію гепатопротектора Карсил® Форте у жінок основної групи відмінностей в біохімічних показниках функції печінки виявлено не було. Основні показники цитолізу залишалися в межах норми ($p > 0,05$ для АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЛФ).

Так, показник АЛТ до лікування у пацієнток основної групи склав $25 \pm 3,65$ ОД/л, а після лікування із застосуванням Карсил® Форте – $27 \pm 2,99$ ОД/л проти $35 \pm 5,68$ ОД/л ($p < 0,05$) в групі порівняння після антибактеріальної терапії без застосування гепатопротектора, що достовірно вище, ніж в основній групі. Рівень АСТ в основній групі після лікування на фоні препарату Карсил® Форте склав $24 \pm 3,5$ ОД/л ($p < 0,05$), тоді як в контрольній групі показники були також достовірно підвищені – $38 \pm 6,16$ ОД/л ($p < 0,05$).

Такі самі закономірності встановлені і при дослідженні рівня ЛДГ і ЛФ. В основній групі після лікування показники ЛДГ і ЛФ склали відповідно $2,8 \pm 0,4$ і $2,5 \pm 0,36$ ммоль/л/год, тоді як в контрольній групі після лікування – відповідно $4,8 \pm 0,78$ і $4,4 \pm 0,71$ ммоль/л/год. На фоні застосування Карсил® Форте в комплексній терапії урогенітальних мікст-інфекцій змін в білірубіновому та холестериновому обміні серед пацієнток основної групи не виявлено, показники залишалися в межах норми ($p > 0,05$ для білірубину та холестерину). Так, рівень холестерину до лікування в основній групі склав $3,6 \pm 0,53$ ммоль/л, після лікування – $3,2 \pm 0,47$ ммоль/л. У групі порівняння ми отримали такі дані: до лікування рівень холестерину відповідав $4,0 \pm 0,65$ ммоль/л, після антибактеріальної терапії без гепатопротектора – $6,3 \pm 1,02$ ммоль/л, що достовірно вище, ніж в основній групі ($p < 0,05$). Показники загального білірубину в основній групі до лікування склав $18,2 \pm 2,63$ мкмоль/л, після лікування – $18,3 \pm 2,67$ мкмоль/л, тоді як в контрольній групі до лікування – $12,2 \pm 1,98$ мкмоль/л, а після терапії – $23,4 \pm 3,8$ мкмоль/л (див. табл. 1, 2).

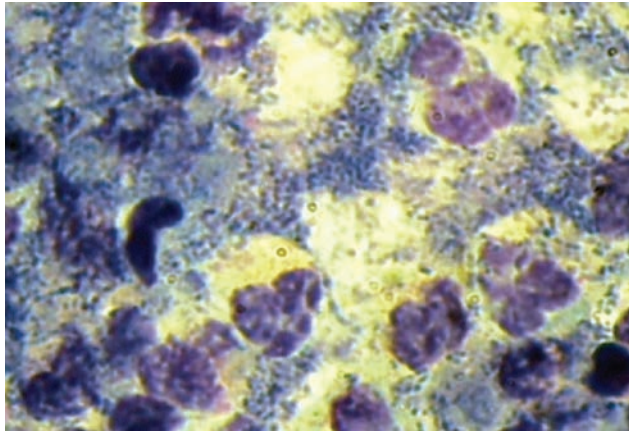
Таким чином, в контрольній групі після проведеного лікування під час контролю біохімічних показників відзначається підвищення рівня маркерів синдрому цитолізу, загального та прямого білірубину, загального білка та холестерину ($p < 0,05$), що свідчить про цитотоксичну дію антибактеріальної терапії на функцію печінки і підтверджує обґрунтованість призначення гепатопротектора Карсил® Форте в комплексній терапії урогенітальних мікст-інфекцій (див. табл. 1, 2).

Також слід зазначити стійкий регрес з боку асоціатів та швидке заселення лактобактеріями вагінального тракту, що утримувався у обстежуваних жінок основної групи після лікування навіть без застосування у комплексній терапії вагінальних препаратів для відновлення нормального біоценозу піхви, чого не спостерігалося у пацієнток контрольної групи (мал. 6).

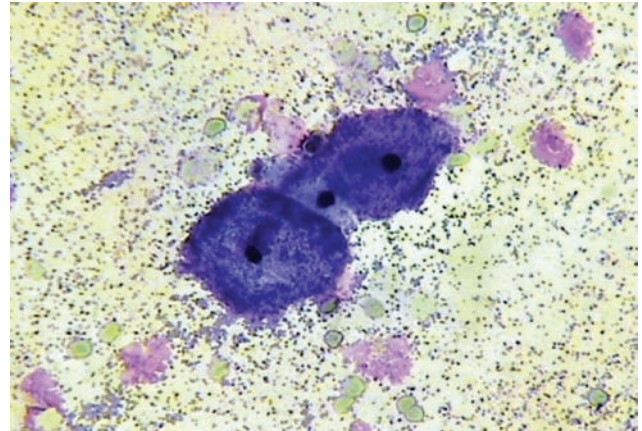
Таблиця 1

Біохімічні показники у пацієнток основної групи

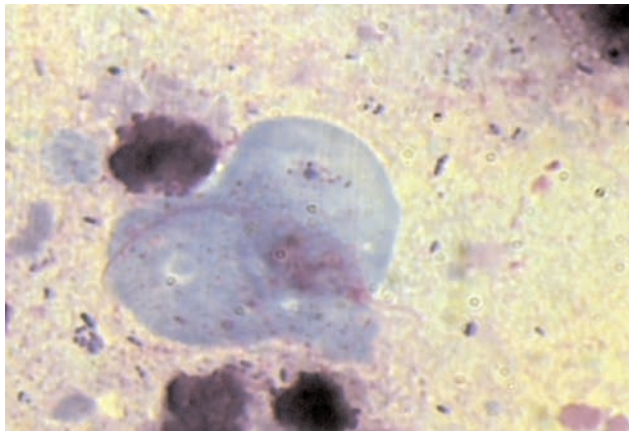
Показники	Норма	Антибактеріальна терапія + Карсил® Форте, n=47	
		До лікування	Після лікування
Загальний білірубін	8,6-20,6 мкмоль/л	18,2±2,63	18,3±2,67
Прямий білірубін	<5,1 мкмоль/л	4,8±0,70	4,6±2,12
АЛТ	5-31 ОД/л	25±3,65	27±2,99
АСТ	5-31 ОД/л	23±3,35	24±3,5
ЛДГ	0,8-4,0 ммоль/л/год	2,7±0,39	2,8±0,4
ЛФ	1,0-3,0 ммоль/л/год	2,6±0,38	2,5±0,36
Загальний білок	65-85 г/л	80±1,67	79±8,89
Холестерин	<5,2 ммоль/л	3,6±0,53	3,2±0,47



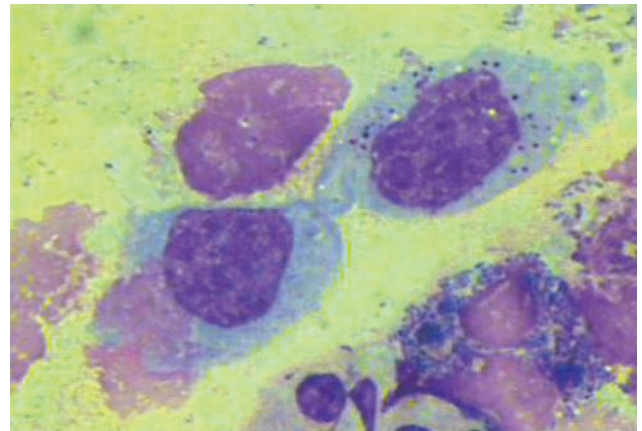
Мал. 1. Цитограма. Зміни, характерні для вираженого запального процесу, спричиненого мікоплазмозом. Наявність великої кількості лейкоцитів, дрібних бактерій та диплобактерій. Бактеріоліз. Фарбування за Паненгеймом, x 1000



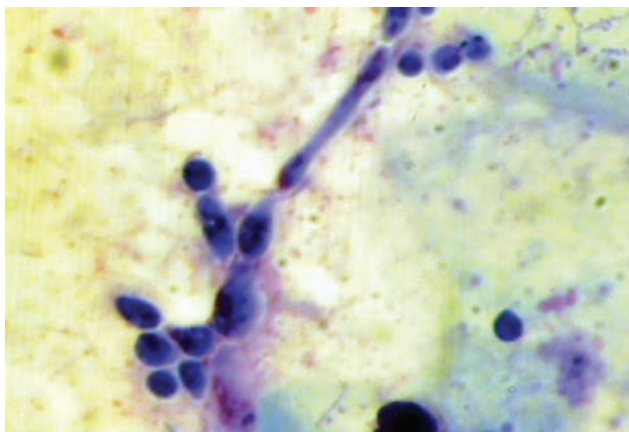
Мал. 4. Цитограма. Зміни, характерні для вагінозу, спричиненого Gardnerell spp. Візуалізуються дві «ключові» клітини та кокобактерії, які повністю покривають поля зору. Фарбування за Папенгеймом, x 1000



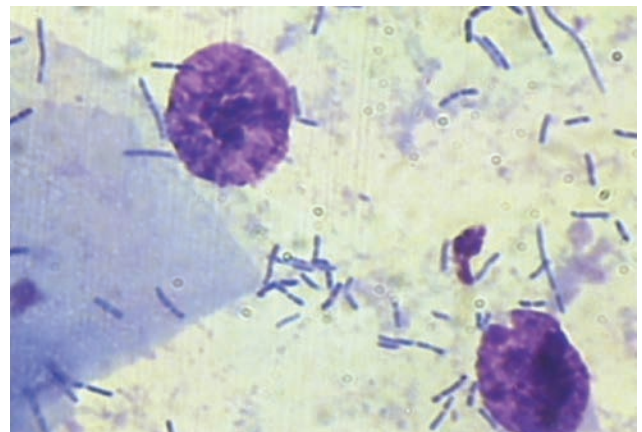
Мал. 2. Цитограма. Зміни, характерні для трихомоніазу. Візуалізується серцеподібна трихомонада. Фарбування за Паненгеймом, x 1000



Мал. 5. Цитограма. Зміни, характерні для хронічного процесу, спричиненого хламідіозом. У дегенеративних клітинах візуалізуються вклучення типу елементарних тілець. Фарбування за Папенгеймом, x 1000



Мал. 3. Цитограма. Зміни, характерні для запального процесу, спричиненого грибами роду Candida spp. Наявність псевдоміцелія та хламідоспор. Фарбування за Паненгеймом, x 1000



Мал. 6. Цитограма. Нормалізація біоценозу піхви після лікування. Візуалізуються «голі» ядра та наявність лактобактеріоформних паличок, лейкоцити відсутні. Фарбування за Папенгеймом, x 1000

Біохімічні показники у пацієнток контрольної групи

Показники	Норма	Антибактеріальна терапія без гепатопротектора, n=38	
		До лікування	Після лікування
Загальний білірубін	8,6-20,6 мкмоль/л	12,2±1,98	23,4±3,8*
Прямий білірубін	<5,1 мкмоль/л	3,2±0,52	5,3±0,86*
АЛТ	5-31 ОД/л	15±2,43	35±5,68*
АСТ	5-31 ОД/л	18±2,92	38±6,16*
ЛДГ	0,8-4,0 ммоль/л/год	2,4±0,39	4,8±0,78*
ЛФ	1,0-3,0 ммоль/л/год	1,8±0,29	4,4±0,71*
Загальний білок	65-85 г/л	60±9,73	92±14,9*
Холестерин	<5,2 ммоль/л	4,0±0,65	6,3±1,02*

*p<0,05 для n=38.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність призначення препаратів гепатопротекторної дії під час комплексного антибактеріального лікування хворих з урогенітальною мікст-інфекцією, що дозволить значно зменшити вираженість негативного впливу антибіотикотерапії на гепатобіліарну систему жіночого організму. Слід зазначити, що в разі призначення препарату Карсил® Форте динаміка нормалізації як клінічних, так і лабораторних показників функціонального стану печінки, не викликала занепокоєння ні

з боку обстежуваних, ні з боку дослідників. Карсил® Форте здатен не лише індукувати апоптоз уражених клітин, але й стимулювати процеси репарації. Крім того, застосування препарату Карсил® Форте є фармакоекономічно вигідним. Ефективність, простота і висока комплаєнтність пацієнток у застосуванні препарату Карсил® Форте дозволяє рекомендувати його до широкого використання в практичній діяльності акушерів-гінекологів. Фармакокінетична і фармакодинамічна дії гепатопротектора дозволяє по-новому оцінити важливість його призначення у лікуванні урогенітальних мікст-інфекцій.

Современные подходы к использованию гепатопротекторов в комплексной терапии урогенитальных микст-инфекций

Е.Н. Борис, В.В. Суменко, А.В. Сербенюк

В статье приведены принципы использования и эффективности препарата Карсил® Форте (АТ «Софарма»), который был включен в состав комплексной терапии урогенитальных микст-инфекций. Доказана эффективность препарата в отношении снижения выраженности побочных эффектов от антибактериальной терапии на гепатобилиарную систему организма женщины.

Ключевые слова: Карсил® Форте, урогенитальная микст-инфекция, дезинтоксикационная функция, антиоксидантный эффект, метаболический эффект, антибактериальная терапия.

Modern approaches to using hepatoprotectors in complex treatment of urogenital mixed-infections

E.N. Boris, V.V. Sumenko, A.V. Serbenyuk

This article discusses the principles of the use and efficacy of Carsil® Forte («Sofarma»), which was used in the treatment of urogenital mixt-infections. Proved the need for a study drug and its ability to reduce the severity of side effects from the ongoing antibiotic therapy for hepatobiliary system of the women's body.

Key words: Carsil® Forte, urogenital mixt-infections, detoxication function, antioxidant effect, metabolic effect, antibiotic therapy.

Сведения об авторах

Борис Елена Николаевна – Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Суменко Владимир Васильевич – Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16

Сербенюк Анастасия Валерьевна – Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16

Прядко Наталья Григорьевна – киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абрамченко В.В., Костюк Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / Спб.: СпецЛит, 2005. – С. 46–50.
- Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. – М.: Медицинская книга, 2002. – С. 6–7, 162–171.
- Алексеева И.Н., Брызгина Т.Н., Павлова С.И., Ильичев Н.В. Печень и иммунологическая реактивность. – К.: Наук. думка, 1991. – С. 168.
- Губский Ю.И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном повреждении печени // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1984. – С. 33.
- Гурженко Ю.Н., Лучицкий В.Е. Исследование эффективности современного комплексного лечения микст-инфекций, передающихся половым путем, у супружеской пары // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 1 (35). – С. 199–202.
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под. ред. В.Н. Прилепской. – М.: Медпресс, 2006. – 432 с.
- Механизмы персистенции урогенитальных микоплазм и методы их выявления / Раковская И.В., Горина Л.Г. и др. // Журн. микробиол. – 2000. – № 4. – С. 47–52.
- Никитин Ю.П., Куринович С.А. Печень и липидный обмен // Новосибирск: Наука, 1985. – С. 191.
- Скрипкин Ю.К., Шаралова Г.Я., Селицкий Г.Д. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Мед-пресс, 2005. – 469 с.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Мед. информ. изд-во, 2005. – 592 с.
- Схемы лечения. Акушерство и гинекология / Под. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова/ М.: Литерра, 2007. – С. 353–356.
- Kaplowits N. Mechanisms of liver cell injury // J.Hepatol. – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 39–47.
- Kidd P.M. Phosphatidylcholine, a superior protectant against liver damage. Altern Med Rev. – 1996; 1: 258–274.
- Philadelphia: Lea & Febiger, 1994; 449–458. Phosphatidylcholine (Monograph) Alternative Medicine Review 2002; 7: 2: 150–154.
- Zeisel S.H. In: Choline. Shils M.E. Olson J.A., Shike M. (eds.) Modern Nutrition in Health and Disease. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994; 449–458.

Статья поступила в редакцию 14.10.2013

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ**(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)****1. Що таке асоціації?**

- Суміш протозойно-мікробних інфекційних агентів
 Суміш мікробно-грибкових інфекційних агентів
 Суміш протозойно-мікробно-грибково-вірусних інфекційних агентів
 Суміш грибково-вірусних інфекційних агентів

2. В якому органі відбувається синтез і обмін ліпідів?

- У підшлунковій залозі
 У товстій кишці?
 У печінці
 У жодному з наведених вище

3. Який з наведених нижче органів виконує функцію кровотворення в ембріональний період?

- Щитоподібна залоза
 Надниркові залози
 Печінка
 Серце

4. Через ворота печінки входять:

- Загальна печінкова протока та лімфатичні судини
 Власна печінкова артерія, ворітна вена, нерви, що їх проводять
 Кругла зв'язка печінки, нижня порожниста вена
 Права та ліва печінкові протоки

5. Як розташована печінка у черевній порожнині?

- Інтраперитонеально
 Екстраперитонеально
 Мезоперитонеально
 Ретроперитонеально

6. Структурно-функціональною одиницею печінки є:

- Печінкові часточки
 Гепатоцити
 Міжчасточкова печінкова триада
 Усе наведене вище.

7. Максимальна концентрація силімарину в крові досягається через:

- 10–15 хв
 5–10 хв
 40–60 хв
 30–60 хв

8. Яка дія препарату Карсил Форте у комплексній терапії урогенітальних мікст-інфекцій?

- Гепатопротекторна
 Антибактеріальна
 Антимікотична
 Протипротозойна

9. Які процеси здатен індукувати Карсил Форте, крім апоптозу уражених клітин?

- Процеси трансформації
 Процеси реплікації
 Процеси репарації
 Немає правильної відповіді.

10. Активною складовою частиною препарату Карсил Форте є:

- Екстракт плодів розторопші плямистої
 Тіоктова кислота
 Фосфоліпіди
 Метіонін

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____