



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **87455**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 36/51 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/23 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 09594**

(22) Дата подання заявки: **31.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.02.2014, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):

**Удовіка Наталія Олексіївна (UA),
Луб'яна Стелла Станіславівна (UA),
Ляшенко Петро Олексійович (UA)**

(73) Власник(и):

**Удовіка Наталія Олексіївна,
кв. 50-річчя Жовтня, 9, кв. 85, м. Луганськ,
91040 (UA),
Луб'яна Стелла Станіславівна,
вул. Оборонна, 1, кв. 58, м. Луганськ, 91013
(UA),
Ляшенко Петро Олексійович,
кв. Молодіжний, 5, кв. 33, м. Луганськ, 91002
(UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ У ЖІНОК НА ЕТАПІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування безсимптомної бактеріурії у жінок на етапі прегравідарної підготовки включає введення спазмолітиків (но-шпа, ріабал), антиоксидантів (асвіт) у середньотерапевтичних дозах, при якому вводять Тринефрон-Здоров'я.

**U
UA 87455**

Корисна модель належить до галузі медицини, конкретно до акушерства, а саме до способів прегравідарної підготовки жінок з інфекцією сечостатевого шляху.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана з високою частотою формування у вагітних з інфекцією сечостатевого шляху первинної фетоплацентарної дисфункції, пізніх гестозів, маловагової дитини, підвищеного ризиком передчасного вилиття навколоплідних вод, а також розвитку пієлонефриту, та з'ясовується тим, що профілактика цих ускладнень у жінок з інфекцією сечостатевого шляху лежить у своєчасній діагностиці та лікуванні екстрагенітальних хвороб у жінок на етапі прегравідарної підготовки. Частота безсимптомної бактеріурії (ББ) у популяції жінок віком від 15 до 34 років складає 3 %, а розповсюдженість серед вагітних - від 2 до 9 % в залежності від соціально-економічного положення. Частота ББ збільшується одночасно з інтенсивністю статевих життів. ББ відбиває колонізацію періуретральної області, що була до вагітності, і розглядається як фактор ризику гострого пієлонефриту у 30-40 % жінок з нелікованою до вагітності бактеріурією. Нерідко ББ передуює вагітності, її відмічають з однаковою частотою у вагітних та невагітних.

Відомий спосіб лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки шляхом введення спазмолітиків для покращення функції нирок (ріабал, но-шпа) (Елисеєв О.М., Шехтман М.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. - Ростов н/Д.: Феникс, 1997. - С. 472-514). Однак даний спосіб не завжди ефективний при лікуванні ББ у жінок, які планують вагітність, оскільки він не забезпечує повної корекції метаболічного гомеостазу, зокрема, відновлення закисно-окисних процесів, внаслідок чого зберігаються на підвищеному рівні перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) та рівень "середніх молекул" (СМ), які обумовлюють гемоперфузійні розлади, які у разі прогресування є патогенетичною підставою для розвитку гестозів.

Тому пропонується жінкам з ББ на етапі прегравідарної підготовки додаткове введення антиоксидантів (вітамін Е, рутин) (Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // Здоровье женщины. - 2010. - № 1(47). - С. 30-34).

Цей спосіб більш ефективний і тому вибраний як прототип. До недоліків прототипу належить збереження у частини жінок з ББ на патологічному рівні імунологічних та біохімічних показників, що має суттєве значення у збереженні синдромів імунотоксикозу та ендокринної (метаболічної) інтоксикації (СМІ), а у клінічному плані - високою частотою розвитку резистентних до терапії пієлонефритів, раннім початком набряків та гестозів.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки шляхом додаткового введення рослинного препарату Тринефрон-Здоров'я. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає в тому, що при додатковому введенні рослинного препарату Тринефрон-Здоров'я до лікування ББ у значної кількості пацієнтів більш швидко ліквідується бактеріурія, поліпшуються імунологічні й біохімічні показники, що у подальшому коригує зі зменшенням частоти фетоплацентарної дисфункції (ФПД) та пієлонефриту.

Поставлена задача вирішується таким чином. Жінці з ББ на етапі прегравідарної підготовки відповідно до способу-прототипу вводиться но-шпа або ріабал перорально, аєвіт у середньотерапевтичних дозуваннях та додатково рослинний препарат Тринефрон-Здоров'я.

Запропонований спосіб здійснюється таким чином: жінці з ознаками ББ, яка планує вагітність, призначають спазмолітики (но-шпа, ріабал), антиоксиданти (аєвіт) у середньотерапевтичних дозуваннях та додатково вводять Тринефрон-Здоров'я по 50 крапель три рази на добу або по 2 капсули три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття. При необхідності курс лікування повторюють через 2 місяці після завершення першого курсу.

Рослинний препарат Тринефрон-Здоров'я вміщує листя розмарину лікарського (18 мг), корінь любистка лікарського (18 мг), траву золототисячника (18 мг). Вказані рослинні компоненти проявляють протизапальну, сечогінну, вазодилататорну дію, чинять антибактеріальний ефект, попереджають утворення та ріст конкрементів у сечовивідних шляхах, знижують виділення білка при протеїнурії шляхом відновлення функціонування канальцевої та клубочкової системи.

При розробці запропонованого способу лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки нами було обстежено дві групи жінок, які були рандомізовані за екстрагенітальною патологією, - перша (32 особи), яка отримувала лікування відповідно до запропонованого способу, та друга група (34 особи), які лікувалися відповідно до способу-прототипу. Жінки обох груп підлягали клінічному, бактеріологічному та біохімічному обстеженню 2-3 рази за період їх лікування.

Клінічна картина ББ в обох групах була типовою. Діагноз ББ встановлювався при наявності росту ($>100\ 000$ КОЕ/мл) одного й того ж мікроорганізму у двох посівах середньої порції сечі, зібраної з дотриманням правил асептики, узятій з інтервалом 3-7 днів (мінімум 24 години) за відсутності клінічної симптоматики інфекції.

Всім жінкам проводилось комплексне соматичне, лабораторне та бактеріологічне обстеження; у разі настання вагітності здійснювалася оцінка стану фетоплацентарного комплексу (ФПК). Спеціальні біохімічні методи включали визначення рівня (СМ) у крові, вмісту малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК) у сироватці спектрофотометрично. Стан САОЗ оцінювали за активністю ферментів - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД) спектрофотометрично.

Проведенні спостереження дозволили встановити, що використання запропонованого способу лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки сприяє більш швидкій позитивній динаміці результатів бактеріологічних досліджень та тривалому утриманню їх на відновленому рівні, в тому числі під час вагітності (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив запропонованого способу лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки на клінічні показники

Клінічні показники	Групи вагітних				P
	перша (n=32)		друга (n=34)		
	абс.	%	абс.	%	
Збереження болів в попереку	3	9,4±2,3	8	23,5±2,8	<0,01
Збільшення добового діурезу	13	40,6±5,2	5	14,7±3,1	<0,01
Зникнення виділень з піхви	18	56,3±7,3	7	20,6±4,1	<0,01
Покращення самопочуття	30	93,8±6,2	17	50,0±2,7	<0,01
Ліквідація головних болів	27	84,4±4,4	15	44,1±2,8	<0,01
Збереження лейкоцитурії	4	12,5±2,8	7	20,6±4,1	<0,05
Бактеріурії > 100 000 КОЕ/мл	2	6,3±0,6	10	29,4±2,5	<0,01
Резистентність ББ до терапії	2	6,3±0,5	5	14,7±3,1	<0,01
Бактеріурії < 100 000 КОЕ/мл	21	65,6±2,5	16	47,5±1,8	<0,05
Росту бактерій немає	7	21,9±2,6	3	8,8±1,2	<0,01
Розвиток гестозу під час вагітності	2	6,3±0,8	4	11,8±2,3	<0,05
Маніфестація пієлонефриту під час вагітності	0	0	3	8,8±1,2	<0,05
Передчасні пологи	0	0	1	2,9±0,3	<0,05

З таблиці 1 видно, що запропонований спосіб лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки чинить позитивну дію на клінічні та бактеріологічні показники у переважній більшості пацієнток першої групи. Так, з наявних 8 лише у 3 випадках в першій групі після завершення лікування зберігалися періодичні болі в попереку, тоді як в другій групі це були 8 з 10 наявних (37,5 % та 80 % відповідно; $P<0,05$). Поряд з цим 13 (40,6 \pm 5,2 %) жінок першої групи відмітили покращення якості сечовипускання та збільшення порцій сечі, а також добового діурезу (40,6 \pm 5,2 %) і виділень з піхви (56,3 \pm 7,3 %), що вони оцінювали як позитив. В другій групі таких випадків було менше ($P<0,01$). Переважна більшість пацієнток першої групи відмічали покращення самопочуття та ліквідацію головних болів, які раніше вони не мали рації з чим пов'язати. Поряд з цим через 1 місяць лікування збереження бактеріурії та лейкоцитурії за відсутності клінічних ознак хвороби відмічені лише у 4 та 2 жінок першої групи (6,3 \pm 0,6 % та 12,5 \pm 2,8 % відповідно), що було достовірно рідше у порівнянні з другою групою (29,4 \pm 2,5 %; $P<0,01$ та 20,6 \pm 4,1 %; $P<0,05$). Випадків резистентності ББ до терапії відмічено в першій групі менше (2), а частота випадків з відсутнім ростом бактерій в сечі була в 2,3 рази більшою ($P<0,01$). В першій групі у 28 (87,5 %) жінок протягом 7-9 місяців після лікування бактеріурія не виявлялася, а у 24 (75,0 %) - також протягом вагітності. В подальшому, у разі настання вагітності частота розвитку пізніх гестозів в першій групі виявилася майже в 1,87 рази меншою, тоді як випадків маніфестації пієлонефриту не виявлено взагалі (в другій групі 3 випадки; 8,8 \pm 1,2 %; $P<0,05$).

Поряд з позитивним впливом на клінічні показники, у хворих першої групи відмічена чітко виражена позитивна динаміка з боку вивчених біохімічних показників (таблиця 2). Так, виявлено, що у жінок з ББ має місце підвищення рівня ПОЛ, що полягає у підвищенні вмісту

МДА в 1,5 разу ($P<0,05$) та ДК в 1,8 разу ($P<0,01$). У більшості жінок відмічається зростання активності КТ (в 2,0 рази; $P<0,05$) та СОД (в 1,4 рази; $P<0,05$); а у 37,9 % - різноспрямовані їх зсуви (переважно збільшення активності КТ в 1,4 разу на фоні зниження активності СОД в 1,8 разу; $P<0,01$).

5

Таблиця 2

Вплив запропонованого способу лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки на деякі біохімічні показники

Показник	Перша група (n=32)		Друга група (n=34)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
СМ, г/л	1,45±0,08	0,52±0,02***	1,42±0,09	0,88±0,06**	<0,01
МДА, ммоль/л	7,2±1,8	5,2±0,8**	7,06±2,4	6,8±0,2	<0,05
ДК, ммоль/л	20,5±1,2	10,7±0,4**	20,2±1,8	15,6±1,2*	<0,05
СОД, МО мг/Нб	19,5±0,7	24,7±1,8***	19,6±0,2	20,2±1,6	<0,05
КТ, МО мг/Нб	510±32	544±28	504±38	487±16*	<0,05

Примітка: вірогідність між показником до і після лікування в кожній групі при $P<0,05$ - *; $P<0,01$ - **; P - вірогідність відмінності між показником після лікування в першій і другій групах

Лікування ББ запропонованим способом сприяло більш швидкій нормалізації (у середньому на 8,2±0,8 доби) показників ПОЛ та активності ферментів системи АОЗ у порівнянні з другою групою, жінки якої лікувалися відповідно до способу-прототипу. При цьому через один місяць від початку запропонованого лікування у жінок першої групи рівень МДА у середньому дорівнював 5,2±0,8 ммоль/л (у другій групі 6,8±0,2 ммоль/л; $P<0,05$); а концентрація ДК - 10,7±0,4 ммоль/л (у другій групі 15,6±1,2 ммоль/л; $P<0,05$). Щодо динаміки показників системи АОЗ, то вже через 2 тижня лікування в першій групі відмічалась чітка тенденція до нормалізації активності КТ (540±28 МО мг/Нб) та СОД (22,8±2,0 МО мг/Нб) з подальшим їх повним відновленням. У той же час у половини пацієнток другої групи позитивної динаміки з боку цих показників відмічалася лише на кінець першого місяця лікування. Крім того, у ряду жінок другої групи відмічено подальше зниження активності СОД (до 16,2±2,8 МО мг/Нб; $P<0,05$) та КТ (до 424±26 МО мг/Нб; $P<0,01$), що у клінічному плані проявилось зростанням росту мікробів у посівах сечі, а в одному випадку - маніфестацією пієлонефриту. Показово, що вже на 10-й день лікування в першій групі відмічалась нормалізація рівня СМ, тоді як у другій групі це реєструвалось на 12,6±0,8 доби пізніше. Це свідчило про зменшення процесів ПОЛ та вираженості СМІ на тлі відновлення активності ферментів САОЗ. У першій групі відновлення біохімічних показників на час закінчення лікування ББ відмічено у 29 (90,6 %) жінок, що в 1,5 разу було частіше, ніж у другій групі.

Отже, встановлено позитивний вплив запропонованого способу лікування на біохімічні показники у обстежених пацієнток, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість запропонованого способу лікування ББ у жінок.

Клінічна ефективність запропонованого способу лікування прегестозу у вагітних з судинною патологією може бути підкріплена такими прикладами його використання.

Приклад 1

Вагітна Л., 27 років, менеджер, звернулася до сімейного лікаря з питанням підготовки до вагітності. З анамнезу встановлено, що іноді скаржиться на болі в попереку. При посівах сечі виявлено наявність росту (100 000 КОЕ/мл) *E.coli* у двох посівах середньої порції сечі, зібраної з дотриманням правил асептики, узятій з інтервалом 3 дні за відсутності клінічної симптоматики інфекції. Ан. крові: Нб - 110 г/л, Ер - $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, Л - $5,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 6 мм/год. Ан. сечі - питома вага 1020, білка немає, цукру немає, Л - 2-3 у полі зору, епітелій - 5-6 у полі зору. Дані спеціального біохімічного обстеження: СМ - 1,28 г/л, МДА - 8,2 ммоль/л, ДК - 10,2 ммоль/л, активність КТ - 505 МО мг/Нб, СОД - 20 МО мг/Нб. Отже, виявлені порушення полягали у підвищеному рівні СМ і метаболітів ПОЛ у сироватці крові та пригніченні активності ферментів системи АОЗ.

Жінці призначено лікування відповідно до запропонованого способу - таблетки но-шпи та асвіту у середньотерапевтичних дозуваннях та додатково Тринефрон-Здоров'я по 50 крапель три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття.

Під впливом проведеного лікування протягом одного місяця скарг немає; у двох посівах сечі, узятій з інтервалом 7 днів, не виявлено росту мікробів. Відмічена нормалізація біохімічних

показників: СМ - 0,5 г/л, МДА - 6,0 ммоль/л, ДК - 10 ммоль/л, активність КТ - 580 МО мг/Нб, СОД - 22 МО мг/Нб. Вагітність, яка настала через 7 місяців, мала фізіологічний перебіг, загальний стан вагітної та плода залишалися задовільним. У двох посівах сечі, узятій з інтервалом 7 днів, щотриместрово росту мікробів не виявлено. Вагітність завершилася терміновими пологам на 40-му тижні гестації. Народився живий доношений хлопчик з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів масою 3200 г ростом 54 см. Тривалість пологів 12 годин. Загальна крововтрата 150 мл (0,28 %). Післяпологовий період без патології. Виписана додому у задовільному стані з дитиною на 3-ю добу.

Приклад 2

Вагітна А., 34 років, домогосподарка, звернулася до акушера-гінеколога з питанням підготовки до вагітності. З анамнезу встановлено, що попередня вагітність перебігала з набряками та протеїнурією. Періодично скаржиться на болі та тяжкість у попереку, бувають виділення з піхви, хоча має другий ступінь чистоти вагіни. Приймає відвар шипшини. При посівах сечі виявлено наявність росту (10 000 000 КОЕ/мл) E.coli у двох посівах середньої порції сечі, зібраної з дотриманням правил асептики, узятій з інтервалом 7 дні за відсутності клінічної симптоматики інфекції.

Ан. крові: Нb - 106 г/л, Ер - $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, Л - $5,8 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 24 мм/год. Ан. сечі - питома вага 1014, білка немає, цукру немає, Л - 10-15 у полі зору, епітелій - 19-20 у полі зору. Дані спеціального біохімічного обстеження: СМ - 1,5 г/л, МДА - 8,5 ммоль/л, ДК - 10,8 ммоль/л, активність КТ - 500 МО мг/Нб, СОД- 18 МО мг/Нб.

Жінці призначено лікування відповідно до запропонованого способу - таблетки но-шпи та аевіту у середньотерапевтичних дозуваннях та додатково Тринефрон-Здоров'я по 2 капсули три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття.

Через місяць скарг немає. У контрольних посівах сечі виявлено збереження бактеріурії (1 000 000 КОЕ/мл E.coli). Ан. крові: Нb - 118 г/л, Ер - $3,4 \cdot 10^{12}$ /л, Л - $5,0 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 12 мм/год. Ан. сечі - питома вага 1018, білка немає, цукру немає, Л - 5-6 у полі зору, епітелій - 5-6 у полі зору. Дані спеціального біохімічного обстеження: СМ - 0,8 г/л, МДА - 5,8 ммоль/л, ДК - 5,8 ммоль/л, активність КТ - 480 МО мг/Нб, СОД - 18 МО мг/Нб.

Жінці призначено повторний курс лікування з використанням Тринефрон-Здоров'я по 2 капсули три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття. Через місяць скарг немає; у двох посівах сечі, узятій з інтервалом 7 днів, не виявлено росту мікробів. Відмічена нормалізація біохімічних показників: СМ - 0,5 г/л, МДА - 5,4 ммоль/л, ДК - 8 ммоль/л, активність КТ - 560 МО мг/Нб, СОД - 23 МО мг/Нб.

Вагітність, яка настала через 3 місяці, прогресувала фізіологічно, загальний стан вагітної та плода залишалися задовільним. Ознаки розгорнутої картини пізнього гестозу не виникли. У двох посівах сечі, узятій з інтервалом 7 днів, щотриместрово рост мікробів у межах (1000 КОЕ/мл - 10 000 КОЕ/мл). Вагітність завершилася терміновими пологам у 38 тижнів. Народилася жива дівчинка без вад розвитку з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів масою 3400 г ростом 53 см. Тривалість пологів 11 годин; крововтрата 200 мл (0,37 %). Післяпологовий період без патології. Виписана з дитиною на 3-ю добу.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність і перспективність включення тринефрону до лікування ББ у жінок на етапі прегравідарної підготовки. Тринефрон-Здоров'я - це препарат вітчизняного виробництва, який є в достатній кількості в аптечній мережі України. Даний спосіб не потребує використання дефіцитних та занадто дорогих препаратів, доступний для лікарів та пацієнток. Це дозволяє рекомендувати запропонований спосіб лікування для поширеного використання в умовах кабінетів жіночої консультації.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування безсимптомної бактеріурії у жінок на етапі прегравідарної підготовки, що включає введення спазмолітиків (но-шпа, ріабал), антиоксидантів (аевіт) у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять Тринефрон-Здоров'я.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що Тринефрон-Здоров'я вводять усередину по 50 крапель три рази на добу або по 2 капсули три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності проводять повторний курс введення Тринефрон-Здоров'я по 50 крапель три рази на добу або по 2 капсули три рази на добу протягом 1 місяця до запланованого зачаття з інтервалом 2 місяці після завершення першого курсу.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601