

Стандартизований екстракт гібіскусу у профілактиці і лікуванні гестаційних набряків та безсимптомної бактеріурії вагітних

С.О. Шурпак, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гестаційні набряки зумовлюють необхідність ретельного лікарського спостереження, оскільки у 20–25% вагітних до набрякового синдрому приєднуються інші прояви, що складають симптомокомплекс прееклампсії або симптомної інфекції сечової системи.

Мета дослідження: вивчення ефективності фітопрепарату Афлазин™ у вагітних з безсимптомною бактеріурією (ББ) та гестаційними набряками.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 106 вагітних віком від 20 до 35 років. Обстеження включало вивчення анамнезу, визначення індексу маси тіла, контроль динаміки маси тіла, гінекологічне та акушерське обстеження, загальні аналізи крові і сечі, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження сечі в динаміці, дослідження стану мікробіоти піхви.

Діагноз ББ встановлювали відповідно до існуючих рекомендацій IDSA.

До I групи увійшли 36 вагітних з ББ ($KUO \geq 10^5$ в 1 мл), які були розділені на дві підгрупи: IA підгрупа (16) отримувала Афлазин™ по 1 капсулі 2 рази на день 14 днів, IF підгрупа (20) – підгрупа отримувала фосфоміцин трометамол 3 г однократно. II групу склали 104 вагітних з «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл), в IC підгрупі (20) лікування не проводилося, ІА підгрупа (20) отримувала Афлазин™ по 1 капсулі 2 рази на день 14 днів. Для виявлення рецидиву ББ повторне бактеріологічне дослідження сечі проводили у 26–28 тиж вагітності.

Результати. Для вагітних з «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл) характерне зростання бактеріального обсіменіння сечі ($\geq 10^5$ КУО/мл) і ризику гестаційного пієлонефриту зі збільшенням терміну гестації. 14-денний курс профілактичної терапії препаратом Афлазин™ дозволяє попередити прогресування інфекції сечовивідних шляхів. Ефективність монотерапії ББ препаратом Афлазин™ складає 75, що дозволяє рекомендувати його у якості альтернативної високоефективної терапії ББ.

Заключення. Отримані позитивні результати застосування препарату Афлазин™, що містить стандартизований екстракт гібіскусу Ellirose™ дозволяє рекомендувати його в якості препарату вибору для усунення набряків у вагітних та лікування ББ за відсутності умов або в разі протипоказань до застосування антибіотикотерапії.

Ключові слова: гестаційні набряки, вагітність, безсимптомна бактеріурія, стандартизований екстракт гібіскусу, Афлазин™.

Вагітність – це стан тривалої фізіологічної адаптації організму жінки до задоволення потреб зростаючого плода. Інтенсивність адаптації дещо перевищує потреби плода, що дозволяє створювати значні резерви і переносити різні стресові ситуації, оберігаючи розвиток вагітності і життєдіяльність плода. Перевищення функціональних можливостей організму матері призводить до формування ознак патологічної вагітності.

Для забезпечення життєдіяльності, росту, розвитку ембріона і плода в організмі майбутньої матері відбуваються суттєві зміни, які стосуються практично всіх систем організму і призводять гомеостаз у стан нестійкої напруженої рівноваги, порушення якої може реалізуватись акушерською або перинатальною патологією [1, 2, 8, 10, 11].

При фізіологічній вагітності мають місце виражені зміни гомеостазу, обмін речовин характеризується переважанням процесів асиміляції, що супроводжується збільшенням продуктів дисиміляції (CO_2 , азотисті сполуки тощо); збільшується об'єм циркулюючої крові; починаючи з 15–17-го тижня вагітності збільшується швидкість клубочкової фільтрації, яка досягає максимуму до 20–25-го тижня [8, 10].

Фізіологічна вагітність відрізняється вираженими змінами стану гідратації у зв'язку з підвищеною потребою у воді організму матері та плода. Важливу роль при цьому відіграють гормональні зміни, зокрема, збільшення продукції антидіуретичного гормону, що призводить до зміни величини осмоляльності плазми крові та переважання тенденції до затримки води і утворення набряків [19]. Необхідно враховувати, що за період вагітності повинно накопичитись до 2–2,5 л води з відповідною кількістю поза- і внутрішньоклітинних іонів для плода, 1,5–2 л амніотичної рідини, до 2 л рідини у матці, плаценті і грудних залозах [16].

Гормональні зміни сприяють підвищенню проникності судинної стінки і створенню водного депо навколо судинної мережі внаслідок впливу гормонів на гідрофільність мукополісахаридів. У будь-якому випадку ці компенсаторні механізми, притаманні нормальній вагітності, можуть набувати і патологічного характеру, особливо при захворюваннях сечовидільної системи [12]. Збільшення проникності капілярів для рідини і білка, спричинене підвищенням активності гіалуронідази, яка деполімеризує білково-мукополісахаридні комплекси міжклітинної речовини, має місце навіть при фізіологічній вагітності. Гідратація тканин супроводжується збільшенням вмісту в них осмотично активних речовин (солі, сечовина тощо), що зумовлено змінами обміну речовин в тканинах і зниженням фільтраційної здатності нирок [10].

Появі набряків, тобто переходу води з внутрішньосудинного в інтерстиціальний простір, сприяють підвищення гідростатичного тиску крові в капілярах, зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові і підвищена проникність капілярної стінки. У нормі кожні 20 хв за рахунок різниці між гідростатичним і колоїдно-осмотичним тиском по обидві сторони капілярної мембрани між кров'ю та інтерстиціальною рідиною обмінюється кількість води, що дорівнює масі тіла [2].

Добове споживання води становить 0,5–2,5 л, потреба організму у воді, що у дорослих складає в середньому 40 г на 1 кг маси тіла, залежить від віку, інтенсивності обмінних процесів, м'язової діяльності, функціонального стану нирок, температури навколишнього середовища, складу їжі тощо.

За добу до організму в нормальних умовах надходить близько 2,5 л води, включаючи екзо- й ендогенну; остання утворюється в організмі при розпаді білків, вуглеводів і особливо жирів, наприклад, при окисненні 100 г жиру утворюється 107 мл води, 100 г білка – 41 мл води, 100 г вуглеводів – 55 мл води.

Втрата води з потом і при диханні практично не підлягає добовій регуляції, і добові втрати цим шляхом становлять близько 1 л, а втрата йонів натрію сягає 30 ммоль. При високій температурі і прискореному диханні втрата води при диханні може сягати 1500 мл протягом доби. Надмірні втрати води і електролітів, у тому числі з потом, компенсуються нирками. Нирки є основним органом виведення води й електролітів з організму.

У звичайних умовах за добу виділяється через шкіру та нирки майже 500 мл води, через легені – до 400 мл і через кишечник – приблизно 100 мл, вся вода організму оновлюється приблизно за 4 тиж.

Для організму оптимальним є стан нормоволемії, який регулюється системою ниркових, метаболічних й інших чинників. Первинну компенсаторну відповідь на гіповолемію і подразнення барорецепторів забезпечує симпатична нервова система (зростання серцевого викиду, збільшення артеріального опору, підвищення викиду реніну нирками і включення ренін-альдостеронового механізму з затримки в організмі натрію і води) зі збільшенням артеріального тиску (АТ) і судинного об'єму. Затримка натрію супроводжується підвищенням осмоляльності позаклітинної рідини (плазми крові та інтерстицію), що сприяє збереженню води в організмі і артеріальній вазоконстрикції. При зростанні капілярного гідростатичного тиску за розвитку ендотеліальної дисфункції відбуваються надмірний перехід судинної рідини в інтерстиціальний простір із вторинним компенсаторним посиленням активності ренін-альдостеронової системи, затримка в організмі натрію і води, вазоконстрикція [5, 20].

Позитивний баланс води в організмі – це наслідок надмірної затримки нирками натрію, який є головним осмотичним катіоном для плазми крові і міжклітинної рідини. Збільшення обсягу інтерстиціальної рідини потенційно може вести до появи набряків, але у здорових осіб цього не відбувається завдяки існуванню суворого балансу гемодинамічних сил уздовж стінки капілярів і адекватному функціонуванню лімфатичних судин. Для утворення генералізованих набряків необхідна присутність двох факторів: зміна капілярної гемодинаміки, що сприяє переміщенню рідини з судинного простору в інтерстицій, затримка натрію і води в нирках. Набряки стають клінічно очевидними тільки при збільшенні інтерстиціального обсягу на 2,5–3 л.

Однією з проблем під час вагітності, з якою зустрічається чи не кожна жінка, є набряки. На появу набряків під час вагітності впливає низка чинників.

У першу чергу, це одна з умов нормального перебігу вагітності – затримка рідини в організмі. Зростає об'єм циркулюючої плазми крові, а загальна кількість рідини в організмі вагітної може досягати 7 л. Під час вагітності організм жінки виробляє приблизно на п'ятдесят відсотків більше крові і лімфи. Затримка рідини збільшує еластичність тканин, забезпечуючи нормальну реакцію тіла жінки на збільшення матки з плодом в розмірах. Додаткова рідина необхідна для збільшення гнучкості суглобів і еластичності тканин на час пологів, що має забезпечити відсутність пологових травм жінки. Надлишок рідини, що спричиняє набряки нижніх кінцівок, становить близько чверті від всієї маси тіла, яку жінка набирає за час вагітності. Важливий вплив на механізм виникнення набряків справляє збільшення в розмірах матки (додатковий тиск на вени, уповільнення відтоку крові з кінцівок – набряки стоп, щиколоток, гомілок).

Значну роль відіграють гормональні зміни: підвищення рівня в крові прогестерону вже з ранніх термінів гестації призводить до дилатації сечовивідних шляхів, затримки солей і рідини в організмі, венодилатації, що сприяє розвитку набряків. Значний внесок у розвиток набряків робить гіподинамія, при якій підвищення гідростатичного тиску в кровоносних судинах нижніх кінцівок призводить до посиленої фільтрації рідини через їх стінку в навколишні тканини. Мають значення особливості раціону вагітної, в тому числі надмірне споживання солоних, гострих, смажених продуктів, які підсилюють спрагу і збільшують добове споживання рідини [2, 9, 11].

Деяка набряклість може спостерігатися на будь-якому терміні вагітності, проте набряки нижніх кінцівок під час вагітності найчастіше з'являються приблизно на п'ятому місяці вагітності і можуть утримуватися протягом усього III триместра [2, 10].

До чинників ризику появи набряків належать також спека, тривале перебування у вертикальному положенні, неправильне харчування (занадто велика кількість солі в раціоні, дефіцит калію), зловживання напоями, що містять кофеїн, тип конституції: жінки гіперстенічного типу більш схильні до розвитку набрякового синдрому.

Набряки під час вагітності – це загальне надмірне накопичення рідини в тканинах організму після 12-годинного відпочинку в ліжку або збільшення маси тіла більше ніж на 350–400 г на тиждень. Одним з найбільш поширених патологічних симптомів під час гестаційного процесу є периферійні набряки. Поява набряків може бути пов'язана із застоєм крові в судинному руслі нижніх кінцівок при тривалому перебуванні на ногах, лімфо-венозною недостатністю, варикозною хворобою нижніх кінцівок, серцево-судинною патологією та патологією сечовидільної системи, підвищенням проникності судинної стінки, нарешті – розвитком преєклампсії вагітних. Однак наявність набряків не є діагностичним критерієм преєклампсії і на даний час виключена з усіх міжнародних класифікацій гіпертензивних розладів при вагітності, оскільки при фізіологічному перебігу гестаційного процесу частота набряків досягає 50–60% [2, 8, 9, 10]. Поява набряків під час вагітності далеко не завжди свідчить про розвиток гестаційних ускладнень. Для набряків вагітних, які не є ознакою ускладненого перебігу вагітності, характерно розташування на нижніх кінцівках (стопах, гомілках); поява у другій половині вагітності (після 20 тиж), коли навантаження на серце і судини значно збільшується через збільшення об'єму циркулюючої крові; поява у другій половині дня, збільшення після довгої ходьби або перебування у вертикальному положенні, а також в жарку пору року; зникнення після нічного сну; відсутність зниження діурезу [2, 10].

Крім гестаційних, під час вагітності можуть розвиватися також серцеві і ниркові набряки, які часто з'являються раніше, ніж у III триместрі, і пов'язані з попередньою екстрагенітальною патологією, що допомагає у диференціальній діагностиці набрякового синдрому [2, 9].

На сьогодні з позицій клінічної значущості набряковому синдрому відводиться незначне місце, однак на практиці не можна відмовлятися від його оцінки [2, 9].

Виразеність набряків може оцінюватись за глибиною западини, що залишається після натискання, за чотирибальною шкалою (у порядку зростання ступеня тяжкості від 0 до 4 балів). Так, відсутність набряків відповідає 0, легка ступінь вираженості набряку (глибина ямки після натискання до 2 мм) – 1 балу, помірна (глибина ямки 4 мм) – 2 балам, середньої тяжкості (глибина ямки – 6 мм з видимою припухлістю) – 3 балам і важка – 4 бали.

При виявленні набряків вагітних проводять навчання пацієнтки самостійному моніторингу основних показників

розвитку прееклампсії: вимірювання АТ, контроль балансу рідини і набряків, реєстрації рухів плода

Для виявлення прихованих набряків існує низка тестів. Однією з характерних ознак прихованих набряків є патологічний приріст маси тіла або стрибок приросту маси тіла. При неускладненій вагітності середній приріст маси тіла складає 350–400 г на тиждень або 1,5–1,6 кг за місяць (максимальний приріст маси тіла не повинен перевищувати 2 кг). Для того щоб правильно визначити приріст маси за тиждень, бажано робити зважування на одних вагах і в один і той самий час доби. У нормі за всю вагітність приріст маси тіла не повинен перевищувати 10–12 кг, однак у жінок з вихідним дефіцитом маси тіла приріст може досягати 15 кг, що не є ознакою патології. При цьому про дефіцит маси тіла говорять, якщо ІМТ до вагітності становить менше 20. Різкий стрибок приросту маси тіла (коли після періоду нормального приросту відзначається збільшення маси на 500–1000 г і більше) також свідчить про затримку рідини в організмі [2, 9, 10].

Про затримку рідини в організмі також свідчить зниження добової кількості сечі. Як правило, оцінювання водного балансу рекомендується проводити при патологічному прирості маси тіла, що вагітна може здійснювати самостійно. Вагітну необхідно інформувати, що в обсяг випитого включаються всі напої, супи, а також маса спожитих фруктів. У нормі кількість виділеної сечі повинна відповідати кількості спожитої рідини, а добовий діурез повинен складати не менше 1200–1500 мл. Для оцінювання наявності прихованих набряків під час гестації необхідно знати динаміку приросту маси тіла в кожному триместрі вагітності, який становить у I триместрі – 1,5–2 кг (близько 500 г на тиждень), у II триместрі – в загальному до 6–7 кг; у III триместрі – в загальному до 4–5 кг, що у процентному відношенні відповідає приросту маси тіла за 12 тиж 10%, в період між 13-м і 20-м тижнем 25%, між 21-м і 28-м тижнями 45%, між 29-м і 36-м тижнем – 20%, між 37-м і 40-м тижнем – 0%. При цьому необхідно пам'ятати, що в нормі приріст маси тіла під час вагітності в нормі зворотно корелює з масою тіла до вагітності. Чим більша вихідна маса тіла, тим меншим має бути приріст маси тіла під час вагітності: при ІМТ менше 20 кг/м² – 13–16 кг, при ІМТ 20–25 кг/м² – 10–14 кг, при ІМТ більше 25 кг/м² – 7–9 кг.

Оцінюючи ті чи інші фізіологічні зміни під час вагітності, перш за все слід відповісти на запитання, чи є ці зрушення адаптивними, компенсаторними або відображають формування патологічного процесу. При всій очевидній важливості і необхідності такої диференціації вирішити це питання не завжди буває просто. Найбільш ранні ознаки гестаційних ускладнень носять характер системних неспецифічних змін і маніфестують тільки вже сформовані патологічні процеси.

Гестаційні набряки не вимагають спеціального медикаментозного лікування, тим не менш, зумовлюють необхідність ретельного спостереження лікаря, оскільки у 20–25% вагітних до набрякового синдрому приєднуються інші прояви, що складають симптомокомплекс прееклампсії або симптомної інфекції сечової системи [4, 11, 11].

У зв'язку з цим основне завдання лікаря полягає в правильній інтерпретації цього симптому, своєчасному виявленні патологічних набряків, що передують розвитку серйозних порушень в організмі вагітної і в корекції причин, що спричинили цей стан. Будь-який лікар (терапевт, акушер-гінеколог, нефролог), консультуючи вагітну, яка пред'являє скарги на набряки, повинен вирішити низку принципових завдань – виключити первинну ниркову патологію, оцінити функціональний стан нирок, безсимптомну бактеріюрію як чинник ризику симптомних інфекцій сечовидільної системи.

Серед екстрагенітальних захворювань, що є причиною появи гестаційних набряків, патологія нирок і сечовивідних шляхів знаходиться на другому місці після серцево-судинної патології. Тому терапія, спрямована на поліпшення функції нирок при вагітності, особливо у хворих з нирковою патологією, є патогенетично обґрунтованою [3, 18].

При патологічному характері набряків необхідно здійснювати корекцію причин, що призводять до їх виникнення. Виражений набряковий синдром, що значно погіршує загальний стан жінки, а також його патологічна природа, пов'язана з дебютом або прогресуванням наявних захворювань, є показаннями до призначення вагітним терапії [2, 11].

Безсимптомна бактеріюрія (ББ) є частим варіантом інфекцій сечовивідних шляхів при вагітності [3, 16]. Поширеність ББ серед вагітних, за літературними даними, представлена у досить широкому діапазоні від 2,5% до 26% [12, 18] і складає небезпеку розвитку симптомних інфекцій сечової системи та перинатальних і акушерських ускладнень [3, 4]. На сьогодні стандартний критерій ББ – виділення мікроорганізмів в кількості $\geq 10^5$ КУО/мл піддається критиці як надмірно обмежений для вагітних, оскільки є дані, що вже при виділенні бактерій у сечі в кількості 10^2 – 10^4 КУО/мл спостерігається підвищена частота акушерських, неонатальних та урологічних ускладнень [13, 16].

Не завжди видається можливим визначити, чи це є вперше виявлена під час вагітності бактеріюрія або вона є проявом хронічного пієлонефриту, крім того, не завжди ББ виявляється при первинному обстеженні. Згідно з даними мета-аналізу, частота розвитку пієлонефриту у вагітних без ББ не перевищує 1,8–2%, у той час як за відсутності лікування ББ виникає у 30–60% пацієнток [4, 5]. Активна діагностика і лікування вагітних з ББ значно зменшили кількість випадків гострого пієлонефриту протягом вагітності. Так, з моменту початку скринінгу на ББ щорічна частота виникнення пієлонефриту у вагітних знизилася з 1,85% до 0,48% [4, 12, 16, 18]. В Україні, як і в багатьох країнах світу, обов'язковий скринінг на наявність бактеріюрії з подальшою антибактеріальною терапією введений в стандарти антенатального спостереження [6, 7], і згідно з рекомендаціями більшості керівництв, препаратом вибору є фосфоміцин, альтернативними препаратами – цефуроксим і нітрофурантоїн [3, 4, 5, 12, 16]. У той самий час, низка досліджень свідчить, що, незважаючи на локалізацію вогнища інфекції і тривалість проведеної антибіотикотерапії, в одній третині вагітних спостерігається повторний епізод ББ або персистенція збудника в сечових шляхах [4, 5], що обґрунтовує необхідність пошуку шляхів підвищення ефективності профілактики та терапії інфекцій сечовивідних шляхів [5].

Сучасна фармакологія дозволяє використовувати в медичній практиці низку високоєфективних лікарських засобів рослинного походження, які мають багато переваг: мінімум побічних ефектів, відсутність ускладнень при тривалому застосуванні; широкий простір для комбінування і поєднання рослинних компонентів, можливість поєднання традиційних антибактеріальних засобів і препаратів фітотерапії з отиманням взаємно потенціюючого ефекту. Застосування фітопрепаратів – уроантисептиків природного походження, на думку більшості дослідників, видаються найбільш перспективним, оскільки дозволяє закріпити позитивний результат лікування інфекцій сечовивідних шляхів і забезпечити стійкий профілактичний ефект [3, 5, 12].

Особливе місце серед препаратів цього ряду посідає уроантисептик Афлазин™ природного походження, який є представником стандартизованих екстрактів, отриманих з рослинного патентованого екстракту гібіскусу Ellirose™ виробництва NATUUREX BURGUNDY Botanical Extracts

(Франція). Основними діючими речовинами патентованого екстракту гібіскусу Ellirose™ Афлазин™ є дельфінідол-3-самбубіозид-1, також відомий як гібісцин, велика кількість поліфенолів: флавоноїдів, самбубіоантоціанідинів, проантоціанідинів і висока концентрація простих органічних кислот (лимонна, яблучна, пірокатехінова, гібіскова). Саме дана комбінація складових і визначає його фармакологічні властивості: антимікробну (антибактеріальну, антимікотичну), протизапальну, антиоксидантну, уролітичну. За рахунок органічних кислот (лимонної, яблучної, пірокатехінової, гібіскової), які входять до фітомолекули, відбувається зниження рН сечі (до 5,5), що забезпечує опосередкований бактеріостатичний ефект щодо більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Антоціани і проантоціаніди за рахунок блокади рецепторів ниркового епітелію попереджають бактеріальну адгезію до епітелію сечових шляхів, а флавоноїди утворюють комплекси з клітинними мембранами патогенних мікроорганізмів, тим самим справляючи пряму бактерицидну і фунгіцидну дію. Крім того, флавоноїди шляхом інгібування активності ліпооксигенази і зв'язування прооксидантних металів змінної валентності ($Fe^{2+}/3^{+}$) виявляють виражену протизапальну та антиоксидантну дію. Окрім протизапального, антиадгезивного ефектів Афлазин™ виявляє протинабрякові властивості, редукує та/або запобігає розвитку дизуричних явищ [14].

Враховуючи комплекс фармакологічних ефектів, показаннями до застосування препарату Афлазин™ є профілактика загострень хронічних інфекцій сечовивідних шляхів; профілактика розвитку інфекцій сечовивідних шляхів, в тому числі після інструментальних втручань (ендоскопічні, рентгенологічні, гінекологічні дослідження); гострі і хронічні інфекції сечовивідних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів вагітних, починаючи з 13-го тижня вагітності; безсимптомна бактеріурія вагітних; профілактика утворення сечових конкрементів при збільшенні рН сечі.

Проведені клінічні дослідження довели ефективність даного препарату при урологічних інфекціях. За даними французьких дослідників, при застосуванні препарату Афлазин™ *in vitro* досягається практично повна елімінація *E. coli* (з $2,8 \times 10^7$ до 0) протягом однієї доби і значна редукція виділення грибів роду *Candida* (з $1,6 \times 10^7$ до $6,3 \times 10^2$) [14].

Проведені раніше дослідження засвідчили, що Афлазин™ не тільки знижує ризик рецидиву інфекцій сечовивідних шляхів на 60%, але і покращує урологічний комфорт при лікуванні ІМП на 80%. Афлазин™ завдяки своїм лікувальним і профілактичним властивостям може використовуватися у вагітних з ББ з ІІ триместру як монотерапія для профілактики розвитку піелонефриту, так само як і супровід антибіотикотерапії за необхідності її тривалого проведення.

Мета дослідження: вивчення ефективності фітопрепарату Афлазин™ у вагітних з ББ та гестаційними набряками другої половини вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 106 вагітних віком від 20 до 35 років. Обстеження вагітних включало вивчення анамнезу, антропометричні дослідження (визначення ІМТ, контроль динаміки маси тіла протягом гестації), гінекологічне та акушерське обстеження, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження сечі, дослідження стану мікробіоти піхви.

За наявності виявленого при обстеженні бактеріального вагінозу та/або змішаного дисбіозу піхви пацієнтки у дане дослідження не включалися.

Діагноз ББ встановлювали відповідно до існуючих рекомендацій IDSA при виділенні одного і того самого штаму бактерій в кількості 10^5 КУО/мл у двох зразках середньої

порції сечі, послідовно зібраних в асептичних умовах з проміжком більше 48 год за відсутності ознак інфекції сечовивідних шляхів у 14–15 тиж вагітності.

До І клінічної групи увійшли 36 вагітних з діагнозом ББ, встановленим відповідно до існуючих рекомендацій ($KUO \geq 10^5$ в 1 мл). І група була розділена на дві підгрупи залежно від виду проведеної терапії: вагітні ІА підгрупи (16) отримували у вигляді монотерапії Афлазин™ по 1 капсулі 2 рази на день незалежно від споживання їжі протягом 14 днів (за наявності письмово засвідченої відмови від антибіотикотерапії), вагітні ІФ (20) підгрупи отримували фосфоміцин трометамолу 3 г однократно.

ІІ групу склали 40 вагітних з діагностованою «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл), які сліпим методом були розподілені на дві підгрупи.

Пацієнткам ІІС підгрупи (20) лікування не проводилося, враховуючи загальновідомі рекомендації, пацієнтки ІІА підгрупи (20) отримували Афлазин™ по 1 капсулі 2 рази на день незалежно від споживання їжі протягом 14 днів (за наявності письмово засвідченої згоди).

До контрольної групи увійшли 30 вагітних, у яких при першому обстеженні не була виявлена ББ.

Контрольне дослідження сечі проводилось через 14 днів після завершення курсу терапії. Для виявлення рецидиву ББ повторне бактеріологічне дослідження сечі проводили у 26–28 тиж вагітності.

З метою оцінювання прихованих набряків визначали динаміку приросту маси тіла по триместрах вагітності у процентному відношенні, приймаючи за норму приріст маси тіла за 12 тиж 10%, між 13-м і 20-м тижнем – 25%, між 21-м і 28-м тижнями – 45%, між 29-м і 36-м тижнем – 20%, між 37-м і 40-м тижнем вагітності – 0%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У вагітних І групи з найбільшою частотою у культурі сечі у вигляді моноінфекції виділялась *Escherichia coli* (47,2%) при переважанні на загал інших збудників (52,8%), які виділялись з різною частотою: *Klebsiella spp.* (8,3%), *Proteus mirabilis* (8,3%), *Enterobacter spp.* (2,8%); *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (8,3%); *Pseudomonas spp.* (2,8%), однак у 22,2% вагітних в посівах сечі виділялись асоціації *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, при цьому у половині випадків відзначався ріст *Candida albicans* (табл. 1).

Привертає увагу, що у вагітних ІІ групи з «низькою» ББ вірогідно частіше мала місце моноінфекція ($p < 0,05$) з переважанням виявлення *E. coli*, тоді як у І групі частота виявлення мікст-інфекції складала 22,2% при такій у ІІ групі тільки у 5,0% випадків ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

Ефективність терапії ББ препаратом Афлазин™ складала у вагітних ІА підгрупи при вихідній кількості штамів бактерій $\geq 10^5$ КУО/мл 75%. Слід зазначити, що менша ефективність лікування спостерігалась за наявності в сечі *Klebsiella spp.* та асоціації *E. coli* з іншими збудниками – *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, у той самий час відзначена успішна ерадикація асоціації *E. coli* з *S. albicans* (табл. 2).

Ефективність лікування ББ препаратом Афлазин™, що містить стандартизований патентований екстракт гібіскусу Ellirose™, у дозі 2 капсули на день протягом 14 днів є порівнюваною з ефективністю однократного вживання 3 г фосфоміцину трометамолу (85%), який не виявив ефективності щодо *Pseudomonas spp.* Водночас після лікування фосфоміцином відзначено зростання частоти обсіменіння сечі штамами *S. albicans* (див. табл. 2).

Аналіз результатів застосування препарату Афлазин™ у вагітних з «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл) показав 95%

Видовий склад мікроорганізмів при ББ у обстежених вагітних

Вид мікроорганізмів	Групи вагітних			
	I група (n=36)		II група (n=40)	
	IA підгрупа (n=16)	IF підгрупа (n=20)	IIA підгрупа (n=20)	IIC підгрупа (n=20)
Моноінфекція	12 (75%)	16 (80%)	19 (95%)	19 (95%)
E. coli	9 (56,3%)	8 (40%)	13 (65%)	13 (65%)
Klebsiella spp.	1 (6,3%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)
Proteus mirabilis	-	3 (15%)	1 (5%)	1 5,3%
Enterobacter spp.	1 (6,3%)	-	2 (10%)	1 (5%)
Streptococcus spp.	1 (6,3%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Staphylococcus spp.	-	1 (6,3%)	1 (5%)	1 (5%)
Pseudomonas spp.	-	1 (5%)	-	-
Асоціації мікроорганізмів	4 (25%)	4 (20%)	1(5%)	1 (5%)
E. coli + Proteus mirabilis	1 (6,3%)	-	1 (5%)	-
E. coli+ Klebsiella spp.	1 (6,3%)	2 (10%)	-	1 (5%)
E. coli+C.albicans	2 (12,5%)	2 (10%)	-	-

Таблиця 2

Видовий склад мікроорганізмів у обстежених вагітних після лікування

Вид мікроорганізмів	Групи вагітних						
	I група (n=36)				II група (n=40)		
	IA підгрупа (n=16)		IF підгрупа (n=20)		IIA підгрупа (n=20)		IIC підгрупа (n=20)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	Лікування не проводилось
Моноінфекція	12 (75%)	2 (12,5%)	16 (80%)	2 (10%)	19 (95%)	1 (5%)	19 (95%)
E. coli	9 (56,3%)	1 (6,3%)	8 (40%)	-	13 (65%)	-	13 (65%)
Klebsiella spp.	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (10%)	-	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
Proteus mirabilis	-	-	3 (15%)	-	1 (5%)	-	1 5,3%
Enterobacter spp.	1 (6,3%)	-	-	-	2 (10%)	-	1 (5%)
Streptococcus spp.	1 (6,3%)	-	1 (5%)	-	1 (5%)	-	1 (5%)
Staphylococcus spp.	-	-	1 (6,3%)	-	1 (5%)	-	1 (5%)
Pseudomonas spp.	-	-	1 (5%)	1 (5%)	-	-	-
C.albicans	-	-	-	1 (5%)	-	-	-
Асоціації мікроорганізмів	4 (25%)	2 (12,5%)	4 (20%)	1 (5%)	1(5%)	-	1 (5%)
E. coli + Proteus mirabilis	1 (6,3%)	1 (6,3%)	-	-	1 (5%)	-	-
E. coli + Klebsiella spp.	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (10%)	-	-	-	1 (5%)
E. coli + C.albicans	2 (12,5%)	-	2 (10%)	1 (5%)	-	-	-

ефективність ерадикації всіх виявлених мікроорганізмів (окрім Klebsiella spp.).

Характер проведеної терапії ББ практично впливав на частоту рецидиву ББ. Дослідження частоти рецидиву ББ після ефективно проведеної ерадикації бактерій з сечі показало майже однаковий рівень повторного епізоду ББ (12,5% у вагітних IA підгрупи і 10% у вагітних IF підгрупи, $p>0,05$).

При повторному бактеріологічному дослідженні сечі з метою виявлення рецидиву або персистенції ББ у 26–28 тиж вагітності встановлено погіршення динаміки обсіменіння сечі у вагітних з вихідною «низькою» ББ (10^2 – 10^4 КУО/мл). Так, у 7 (35%) вагітних IIC підгрупи з вихідною «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл) відзначено зростання бактеріального

обсіменіння сечі ($\geq 10^5$ КУО/мл), у 1 (5%) вагітної в 27 тиж вагітності розвинувся гестаційний пієлонефрит з вираженою клінічною картиною.

Таким чином, слід зазначити, що вагітні з «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл) вимагають ретельного спостереження і, хоча згідно з існуючими рекомендаціями, при даній кількості бактерій в сечі лікування не показано, слід рекомендувати проведення 14-денного курсу профілактичної терапії препаратом Афлазин™ даній верстві вагітних, що дозволяє попередити прогресування інфекцій сечовивідних шляхів у 60% випадків.

Спостереження за появою та динамікою гестаційних набряків до 38-го тижня гестації проводили у 95 вагітних, за

виключенням 11 (10,4%) пацієток, у яких з 28–29-го тижня гестації діагностовано розвиток преєклампсії різного ступеня важкості. Загалом розвиток гестаційних набряків відзначено у 28,4% пацієток, при цьому частота розвитку набряків була найменшою серед пацієток, які у терміні 15–16 тиж отримували терапію препаратом Афлазин™ – 22,2% при 33,3% в контрольній групі ($p < 0,05$) і 45% у вагітних ІС підгрупи ($p < 0,05$), отже, окрім бактеріостатичного та проти-запального ефекту Афлазин виявляє протинабрякові властивості, при цьому не справляє сечогінного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Для вагітних з «низькою» безсимптомною бактеріурією (ББ) (10^3 – 10^4 КУО/мл) характерне зростання бактеріального обсіменіння сечі ($\geq 10^5$ КУО/мл) і ризику розвитку гестаційного пієлонефриту зі збільшенням терміну гестації.

Стандартизований екстракт гібіскуса в профілактиці і ліченні гестаційних отеков і бессимптомной бактериурии беременных С.А. Шурпяк, В.И. Пирогова

Гестаційні отеки обуславлюють необхідність тщательного врачебного наблюдения, поскольку у 20–25% беременных к отечному синдрому присоединяются другие проявления, составляющие симптомокомплекс преэклампсии или инфекции мочевыводящих системы.

Цель исследования: изучение эффективности фитопрепарата Афлазин™ у беременных с бессимптомной бактериурией (ББ) и гестационными отеками.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 106 беременных в возрасте от 20 до 35 лет. Обследование включало изучение анамнеза, определение индекса массы тела, контроль динамики массы тела, гинекологическое и акушерское обследование, общие анализы крови и мочи, бактериоскопическое и бактериологическое исследование мочи в динамике, исследование состояния микробиоты влагалища. Диагноз ББ устанавливали в соответствии с существующими рекомендациями IDSA.

В I группу вошли 36 беременных с ББ ($KYO \geq 10^5$ в 1 мл), которые были разделены на две подгруппы: IA подгруппа (16) получала Афлазин™ по 1 капсуле 2 раза в день 14 дней, IF подгруппа (20) – фосфомицин трометамол 3 г однократно.

II группу составили 40 беременных с «низкой» ББ (10^3 – 10^4 КОЕ/мл), в ІС подгруппе (20) лечение не проводилось, ІІА подгруппа (20) получала Афлазин™ по 1 капсуле 2 раза в день 14 дней. Для выявления рецидива ББ повторное бактериологическое исследование мочи проводили в 26–28 нед беременности.

Результаты. Для беременных с «низкой» ББ (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) характерен рост бактериальной обсемененности мочи ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) и риска гестационного пиелонефрита с увеличением срока гестации. 14-дневный курс профилактической терапии препаратом Афлазин™ позволяет предупредить прогрессирование инфекций мочевыводящих путей. Эффективность монотерапии ББ препаратом Афлазин™ составляет 75%, что позволяет рекомендовать его в качестве альтернативной высокоэффективной терапии ББ.

Заключение. Полученные положительные результаты применения препарата Афлазин™, содержащего селективные фитомолекулы растительного патентованного экстракта гибискуса Ellirose™ позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для устранения отеков у беременных и лечения ББ при отсутствии условий или противопоказаний к применению антибиотикотерапии.

Ключевые слова: гестационные отеки, беременность, бессимптомная бактериурия, стандартизованный экстракт гибискуса, Афлазин™.

2. Вагітні з «низькою» ББ (10^3 – 10^4 КУО/мл) вимагають ретельного спостереження і хоча згідно з існуючими рекомендаціями при даній кількості бактерій в сечі лікування не показано, слід рекомендувати проведення 14-денного курсу профілактичної терапії препаратом Афлазин™ даній верстві вагітних, що дозволяє попередити прогресування інфекцій сечовивідних шляхів у 60% випадків.

3. Ефективність монотерапії ББ препаратом Афлазин™ складає 75% при вихідній кількості штамів бактерій в сечі $\geq 10^5$ КУО/мл, що дозволяє рекомендувати його у якості альтернативної високоефективної терапії ББ.

4. Ефективність лікування ББ препаратом Афлазин™, що містить стандартизований патентований екстракт гібіскусу Ellirose™, у дозі 2 капсули на день протягом 14 днів, є порівнюваною з ефективністю однократного вживання 3 г фосфомицину трометамолу (85%), однак після застосування останнього є ризик зростання обсіменіння сечі штамми *S.albicans*.

Standardized extract of Hibiscus in the prevention and treatment of gestational edema and asymptomatic bacteriuria during pregnancy S.A. Shurpyak, V.I. Pyroghova

Gestational edema necessitates careful medical supervision, since 20–25% of pregnant women to edema syndrome join other manifestations, constitute a symptom of pre-eclampsia or infections of the urinary system

The purpose of research: the study of the effectiveness phytopreparation Aflazin™ in pregnant women with asymptomatic bacteriuria and gestational edema.

Material and methods. We observed 106 pregnant women aged 20 to 35 years. The examination included the study of history, body mass index, body mass dynamics control, gynecological and obstetric examination, the common blood and urine tests, direct microscopic and bacteriological examination of urine in the dynamics, the study of the state of the vaginal microbiota. The diagnosis of asymptomatic bacteriuria (WB) is set in accordance with the existing guidelines IDSA.

Group I includes 36 pregnant women with asymptomatic bacteriuria ($CFU \geq 10^5$ in 1 ml), which were divided into two subgroups: subgroup IA (16) received Aflazin™ 1 capsule 2 times a day, 14 days, IF (20) – fosfomycin trometamol 3 g once.

The second group consisted of 40 pregnant women with «low» asymptomatic bacteriuria (10^3 – 10^4 CFU/mL), in a subgroup ІС (20) no treatment, ІІА subgroup (20) received Aflazin™ 1 capsule 2 times a day for 14 days. To identify relapse asymptomatic bacteriuria repeat urine culture was performed in 26–28 weeks of pregnancy.

Results. For pregnant women with «low» asymptomatic bacteriuria (10^3 – 10^4 CFU/mL) characterized the growth of bacterial contamination of urine ($\geq 10^5$ CFU / mL), and the risk of gestational pyelonephritis with increasing gestational age. 14-day course of preventive drug therapy Aflazin™ can prevent the progression of urinary tract infections. The effectiveness of monotherapy drug Aflazin™ asymptomatic bacteriuria is 75%, which can be recommended as an alternative high-performance treatment of asymptomatic bacteriuria.

Conclusion. The positive results of Aflazin preparation containing proprietary standardized extract of Hibiscus Ellirose™ can be recommended as the drug of choice to eliminate edema in pregnant women and treatment of asymptomatic bacteriuria in the absence of conditions or contraindications to the use of antibiotic therapy.

Key words: gestational edema, pregnancy, asymptomatic bacteriuria, proprietary standardized extract of Hibiscus, Aflazin™.

Aflazin®

- Рослинний уроантисептик на основі патентованого екстракту гібіскусу Ellirose™ (NATUREX, Франція).
- При гострих та хронічних захворюваннях сечовивідних шляхів.
- При асимптоматичній бактеріурії, у тому числі у вагітних.
- Має проти набрякові властивості.

www.aflazin.com.ua



NATUREX
Ultimate Botanical Benefits

Склад: 1 капсула містить 200 мг гібіскусу екстракту сухого (hibisci extractum siccum).

Показання: У складі комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок, при асимптоматичній бактеріурії, у тому числі у вагітних жінок. Хронічні неінфекційні захворювання нирок, профілактика інфекцій сечовивідних шляхів, у тому числі після інструментальних втручань. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі після їх видалення.

Протипоказання: Індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату

Спосіб застосування та дози: Дорослим і дітям віком від 12 років застосовувати по 1 капсулі 2 рази на добу. Рекомендована тривалість застосування 4-6 тижнів.

Побічна дія: Можливі алергічні реакції на складові компоненти препарату.

Реєстраційне посвідчення №УА/11171/01/01 від 12.11.2015.

Власник реєстраційного посвідчення: ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, Києво-Святошинський р-н, с.Чайки, вул.Грушевського, 60.

Інформація про лікарський засіб. Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

Valartin
pharma

Сведения об авторах

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyrroh@mail.lviv.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации / О.Н. Садекова, Л.А. Никитина, Е.М. Демидова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 96–103.
2. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
3. Інфекції сечових шляхів у вагітних: Методичні рекомендації / В.І. Медведь, Л.Є. Туманова, Г.І. Іщенко, О.М. Шкабаровська. – К., 2007. – 15 с.
4. Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности / А.П. Никонов, В.А. Капительный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 60–67.
5. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Рус. мед. журнал. – 2009. – № 12. – С. 1–6.
6. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»: Наказ № 906 від 27.12.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2006.
7. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ № 417 від 15.07.2011 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2011.
8. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Энкин М., Кейрс М., Дж. Нейлсон и др.: Пер. с англ. – СПб: Петрополис, 2003. – 480 с.
9. Сидорова И.С. Современные взгляды на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 10–16.
10. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М., 2005. – 900 с.
12. Шифрис И.М. Современные аспекты диагностики и лечения инфекций мочевой системы у беременных / И.М. Шифрис // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 83–85.
13. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy / Mignini L. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113. – P. 346–352.
14. Burgundy-Actiparc de Pont de Vaux-Les Chapelles Sud-REYSSOUZE [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.naturex.com.ru/data/classes/docu_fichier/docu_fichier_46_28.pdf
15. Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H. et al. EAU. Guidelines on urological infections / European Association of Urology Guidelines // Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. – 2010. – P. 1–110
16. Quiroga-Feuchter G. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat / Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres R.E., Ruelas-Morón A., Gómez-Alcalá A.V. // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. – 2007. – Vol. 45. – N 2. – P. 169–172.
17. Schnarr J., Smail F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy // European Journal of Clinical Investigation. – 2008. – Vol. 38 (Suppl 2). – P. 50–57.
18. Sheiner E. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy / E. Sheiner, E. Mazor-Drey, A. Levy // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol. 22. – P. 423–427.

Статья поступила в редакцию 11.02.2016