



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119269** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 35/00**  
**A61P 31/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 00282</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Іоффе Ігор Володимирович (UA),</b> <b>Троценко Сергій Миколайович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.01.2017</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.09.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Іоффе Ігор Володимирович,</b> вул. Будівельників, 32, м. Рубіжне, Луганська обл., 93012 (UA), <b>Троценко Сергій Миколайович,</b> вул. Трудова, 121, м. Рубіжне, Луганська обл., 93003 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	

**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДУВАННЯ ПОЛІПОЗУ ШЛУНКА У ХВОРИХ З ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб профілактики розвитку рецидивів поліпозу шлунка у хворих з хелікобактеріозом включає деструкцію поліпу, введення антибактеріальних препаратів та дієтичного харчування. Додатково хворим призначається донатор оксиду азоту тівортину аспартату.

**UA 119269 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування та профілактики хірургічних хвороб.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із формуванням поліпозу шлунка у людей у середнього віку і з'являються на тлі гастритичних змін слизової оболонки. При наявності множинних поліпів, порушення секреторної і захисної функції слизової оболонки шлунка, найбільш виражені. Серед основних факторів ризику, що сприяють виникненню поліпів, виділяють спадкову схильність, вік і якість життя пацієнта, тривале запалення слизової шлунка. Особливо часто поліпи розвиваються на тлі бактеріальних інфекцій, зокрема *Helicobacter pylori* і при тривалому прийомі деяких лікарських препаратів (нестероїдні протизапальні, деякі кардіотрапні). Існує хірургічний та терапевтичний методи лікування поліпозу шлунка. Специфічної медикаментозної терапії поліпів шлунка немає, але оскільки це захворювання часто перебігає на тлі гастриту, то препарати призначають відповідно до принципів лікування цього захворювання. Видалення поліпів в шлунку необхідно при високих ризиках перетворення їх в злоякісні пухлини, порушення прохідності шлунково-кишкового тракту та інших ускладненнях. На сьогоднішній день видалення (резекція) поліпів здійснюється за двома технологіями - це ендоскопія або повноцінна порожнинна операція. Ризик виникнення поліпів зростає з віком пацієнта та наявністю супутнього хелікобактеріозу. До теперішнього часу раціонального лікування цієї комор бідної патології не розроблена.

Існуючий спосіб лікування хелікобактеріозу шлунка включає антибактеріальні та протизапальні препарати, які направлені на ерадикацію збудника та зниження запального процесу (Щербаков П.Л. Антибактериальные препараты в схемах лечения хеликобактериоза/ П.Л. Щербаков // РМЖ. 2003. № 2. С. 49-50.). У теперішній час лікування поліпів шлунка є ендоскопічна поліпектомія (Брегель А.И. Эндоскопическая полипэктомия в лечении полипов желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Брегель, Е.Ф. Кельчевская, Н.Н. Мутин. // Сб. тезисов 2-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М., 1997. - С. 264-266.). Однак, при цьому не знижується можливість уникнення рецидивів поліпів шлунка, оскільки існуючий спосіб не включає до свого складу протирецидивних препаратів. Тому цей спосіб недостатньо ефективний, тому що не забезпечує профілактику поліпозу у хворих з хелікобактеріозом. Профілактика поліпів шлунка полягає в усуненні або обмеження впливу чинників, що провокують розростання слизової. На сьогоднішній день не існує специфічних профілактичних заходів цього захворювання. Тому профілактика шлункових поліпів полягає в корекції або обмеження впливу можливих факторів ризику. В умовах поліпозу шлунка у хворих з хелікобактеріозом розвиваються розлади мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як прототип.

До недоліків корисної моделі належить гастротоксичність препаратів (знеболюючих і жарознижуючих з групи нестероїдних протизапальних засобів). Тому для профілактики рецидивів поліпоутворення, перспективно використання препаратів, які поліпшують шлунковий кровотік.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу профілактики розвитку рецидивів поліпозу у хворих з хелікобактеріозом шляхом призначення тіворотіну аспартату.

Для реалізації задачі корисної моделі запропоновано додаткове призначення хворим із поліпозом шлунка у хворих хелікобактеріозом сучасного препарату тіворотіну аспартату (розчин L-аргініну аспартату).

Корисна модель базується на вперше виявленій авторами закономірності, яка полягає в тому, що введення тіворотіну аспартату суттєво зменшує ризик виникнення поліпоутворення, оскільки відновлює функції ендотелію, що супроводжується порушенням регуляції судинного тону, проникності, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної, антифібринолітиками і протизапальної активності ендотеліального шару, що відбувається при недостатній кількості оксиду азоту. Інфекційні захворювання, зокрема хелікобактеріоз, загоснення ран при хірургічних втручаннях, супроводжуються дефіцитом ферментів синтезу аргініну, аргінін стає незамінним і обов'язково повинен в необхідних кількостях надходити в організм із зовні.

Заявлений спосіб використовують таким чином: хворим з поліпозом шлунка та хелікобактеріозом після деструкції поліпу призначають додатково - тіворотіну аспартат по 1 мірній ложці (5 мл) внутрішньо під час їжі 4 рази на день протягом 14 днів.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу профілактики рецидивів поліпозу шлунка у хворих з хелікобактеріозом було обстежено дві групи пацієнтів: основна (31 особа) та зіставлення (28 осіб). Обстежені обох груп у післяопераційному періоді дотримувалися дієтичного дробового харчування, полівітаміни. Хворі основної групи додатково отримували профілактичне лікування - тіворотіну аспартат по 1 мірній ложці (5 мл) внутрішньо під час їжі 4 рази на день протягом 14 днів.

Хворі групи зіставлення у післяопераційному періоді лікувалися за допомогою існуючого способу, хворі основної групи - згідно з заявленим способом.

Результати дослідження концентрації ЕТ-1 у плазмі крові при поліпозі шлунка у хворих з хелікобактеріозом у післяопераційному періоді зростала в 1,48 разу відповідно до норми в обох групах (при нормі  $(5,96 \pm 0,34)$  пг/мл;  $P < 0,01$ ). Вміст  $\text{NO}_2$  у крові хворих основної групи складав  $(7,9 \pm 0,86)$  мкмоль/л та в групі зіставлення -  $(8,0 \pm 0,8)$  мкмоль/л (при нормі  $(11,5 \pm 0,6)$  мкмоль/л;  $P < 0,05$ ), тобто менше норми в 1,48 разу. Рівень  $\text{NO}_3$  у плазмі крові зменшувався в 1,46 разу ( $P < 0,01$ ) і дорівнював в основній групі  $(9,7 \pm 0,9)$  мкмоль/л та групі зіставлення -  $(9,5 \pm 0,8)$  мкмоль/л. Концентрація сумарного значення оксиду азоту ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) зменшувалася в обох групах в 1,45 рази (при нормі  $(25,6 \pm 1,8)$  мкмоль/л;  $P < 0,01$ ) (див. таблицю).

Таблиця

Вплив заявленого та існуючого способів лікування на біохімічні показники в обстежених хворих на поліпоз шлунка при хелікобактеріозі в післяопераційному періоді ( $M \pm m$ )

Показники	норма	Основна група (n=31)		Група зіставлення (n=27)		P
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ЕТ-1, пг/мл	$5,96 \pm 0,34$	$8,94 \pm 0,4^{**}$	$6,03 \pm 0,3$	$8,89 \pm 0,3^{**}$	$7,90 \pm 0,5$	$< 0,01$
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$11,5 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,8^*$	$11,1 \pm 0,8^*$	$8,0 \pm 0,8^*$	$9,1 \pm 1,4^{**}$	$< 0,05$
$\text{NO}_3$ мкмоль/л	$14,1 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,9^{**}$	$13,5 \pm 0,8$	$9,5 \pm 0,8^{**}$	$11,8 \pm 1,2^{**}$	$> 0,05$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	$25,6 \pm 1,8$	$17,6 \pm 1,7^{**}$	$24,6 \pm 1,6^{**}$	$17,5 \pm 1,6^{**}$	$20,9 \pm 2,6^{**}$	$< 0,01$

Примітка: достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях P: \* -  $< 0,05$ , \*\* -  $< 0,01$ , \*\*\* -  $< 0,001$ ; P - достовірність різниці між показником в першій та другій групі після лікування

Таким чином, у хворих з хелікобактеріозом у періоді після деструкції поліпів у шлунку концентрація ЕТ-1 в плазмі крові збільшувався на фоні недостатності метаболітів оксиду азоту, що свідчить про формування ендотеліальної дисфункції в обстежених хворих.

При повторному обстеженні (після завершення лікування) у пацієнтів, які лікувалися згідно з заявленим способом (основна група), які додатково отримували тівортіну аспартат в лікувальному комплексі, визначалася позитивна динаміка функціонального стану судинного ендотелію зі зниженням концентрації ЕТ-1 у плазмі крові до  $(6,03 \pm 0,37)$  пг/мл, що було нижче значення до початку лікування в 1,48 разу, і досягло межі референтної норми. У хворих групи зіставлення, які отримували загальноприйняте лікування (згідно з існуючим способом), рівень ЕТ-1 складав  $(7,90 \pm 0,5)$  пг/мл, що було нижчим до початкового показника в 1,13 разу ( $P < 0,05$ ), але вищим норми в 1,33 разу ( $P < 0,01$ ). Різниця між значеннями концентрації ЕТ-1 після лікування в основній групі та групі зіставлення дорівнювала 1,31 разу, тобто у хворих з хелікобактеріозом після курсу оперативного лікування (існуючий спосіб лікування) зберігалася підвищена концентрація ЕТ-1 у плазмі крові (див. таблиця).

У хворих групи зіставлення, які лікувалися згідно з існуючим способом-прототипом, показник  $\text{NO}_2$  у крові після завершення лікування складав у середньому  $(9,1 \pm 1,4)$  мкмоль/л, тобто зростав на 11,4 % ( $P < 0,05$ ),  $\text{NO}_3$  підвищувався до  $(11,8 \pm 1,2)$  мкмоль/л, тобто на 12,4 % ( $P < 0,05$ ). Сумарний рівень  $\text{NO}_x$  мав тенденцію до зростання і дорівнював  $(20,9 \pm 2,6)$  мкмоль/л, що було на 11,9 % вищим за початковий рівень, однак залишався вірогідно нижчим за референтну норму в 1,2 разу ( $P < 0,01$ ). У хворих основної групи спостерігався більш виражений ефект від терапії з додатковим включенням тівортіну аспартат (заявлений спосіб), про що свідчить більш значуща різниця між показниками, які відображають функціональний стан судинного ендотелію до та після проведеного лікування. У хворих основної групи, які отримували Тівортіну аспартат відмічалася нормалізація показників кінцевих метаболітів NO у крові. Вміст  $\text{NO}_2$  зростав у крові хворих до  $(11,1 \pm 0,8)$  мкмоль/л, досягав нижньої межі норми, а кратність зростання складала 1,5 разу ( $P < 0,01$ ). Показник  $\text{NO}_3$  у плазмі крові хворих дорівнював  $(13,5 \pm 0,8)$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ), тобто підвищувався в 1,4 разу. Концентрація сумарних метаболітів оксиду азоту ( $\text{NO}_x$ ) зростала до  $(24,6 \pm 1,6)$  мкмоль/л, що було в межах норми ( $P < 0,01$ ) (див. таблиця).

Таким чином, у хворих хелікобактеріозом після деструкції поліпів у шлунку, які лікувалися згідно з існуючим способом-прототипом (група зіставлення) спостерігалася позитивна динаміка

щодо зменшення порушення ендотеліальної функції, що полягало в зниженні концентрації ET-1 і зростанні рівня кінцевих метаболітів NO у крові. Використання заявленого способу сприяє нормалізації стану мікроциркуляції за даними ендотеліальної функції сучасному призначенню профілактичного лікування хворим з хелікобактеріозом, зменшенню рецидивів поліпозу шлунка після деструкції.

Приводимо конкретний приклад використання заявленого способу.

Хворий Я., 25 років, був прийнятий в гастроентерологічне відділення зі скаргами на постійний помірний ниючий біль в правому епігастрії. Крім того, відмічав порушення сну, зниження працездатності, роздратування, емоційну лабільність, періодичний біль давлючого характеру в ділянці серця, особливо після фізичного навантаження.

Впродовж 2 років лікувався у терапевта та невропатолога з приводу вегето-судинної дистонії за кардіальним типом, але ефекту не відзначав. При обстеженні виявлено антитіла IgG до хелікобактер пілорі. ФГДС - поліп антрального відділу шлунка.

Клінічний аналіз крові: ендотелій-1-9,95 пг/мл; NO<sub>2</sub>-7,6 мкмоль/л та NO<sub>3</sub>-9,7 пг/мл; (NOx-17,3 мкмоль/л). Значне підвищення концентрації ET-1 та зменшення вмісту кінцевих продуктів оксиду азоту в крові хворого дозволяє прогнозувати після деструкції поліпу рецидив.

Призначено лікування: щадне харчування, антибактеріальна терапія (амоксіклав + кларітроміцин), де-нол, омез. Ендоскопічно проведена деструкція поліпа. Після оперативного лікування - додатково тівортину аспартат по 1 мірній ложці (5,0 мл) під час їжі 4 рази на день протягом 14 днів поспіль.

Клінічний аналіз крові: ендотелій-1-6,09 пг/мл; NO<sub>2</sub>-11,6 мкмоль/л та NO<sub>3</sub>-13,7 пг/мл; (NOx-25,3 мкмоль/л).

Диспансерне спостереження протягом 3-х років не виявило рецидиву поліпів у шлунку.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє вірогідному зниженню частоти розвитку рецидивів поліпозів шлунка у хворих з хелікобактеріозу, що можна вважати профілактичне лікування у таких чоловіків у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення тівортину аспартату. Спосіб не потребує дорогих препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики розвитку рецидивів поліпозу шлунка у хворих з хелікобактеріозом, що включає деструкцію поліпу, введення антибактеріальних препаратів та дієтичного харчування, який **відрізняється** тим, що додатково хворим призначається донатор оксиду азоту тівортину аспартату.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тівортину аспартат вводять внутрішньо по 1 мірній ложці (5,0 мл) під час їжі 4 рази на день протягом 14 днів поспіль.