



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56509 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 33/00
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ *H.pylori* У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

1

(21) u201013263

(22) 08.11.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) КРИВИЙ ВАЛЕРІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ

(73) КРИВИЙ ВАЛЕРІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ

2

(57) Спосіб діагностики *H.pylori* у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту, що включає застосування ¹³C-сечовинного дихального тесту з використанням розчинника реактиву, який **відпрізняється** тим, що реактив додають у розчин, що містить 2,0 г лимонної кислоти, розчиненої в 150,0 мл дистильованої води.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використана для підвищення чутливості ¹³C-сечовинного дихального тесту в діагностиці інфекції *Helicobacter pylori* - *H.pylori* у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки на етапі контролю ерадикації.

В якості найближчого аналога вибраний спосіб діагностики *H.pylori* у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту (Передерни В.Г., Швець Н.І., Ткач С.М. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія - 2000. - №1. - с. 21-25.) шляхом застосування ¹³C-сечовинного дихального тесту, який заключається в прийманні пацієнтом 75 мг сечовини міченої ¹³C-вуглецем, розчиненої в 150мл апельсинового соку з наступною оцінкою зміни рівня концентрації ¹³C нерадіоактивного ізотопу вуглецю вуглекислого газу у видихаємому повітрі на 30 хвилини.

Ознаками, що співпадають із загальними ознаками способу, що заявляється, є: застосування ¹³C-сечовинного дихального тесту з використанням розчинника реактиву.

Причинами, які перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення точності діагностики), є: низький ступінь обсіменіння мікроорганізмами і низька активність уреаз *H.pylori*, особливо на тлі поширених атрофічних змін слизової оболонки шлунка, які супроводжуються гіпоацидним станом, на тлі приймання інгібіторів протонної помпи, що перешкоджає розщепленню мікроорганізмами сечовини міченої ¹³C-вуглецем, призводячи до несправжньо-негативним результатам.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу-найближчого аналога шляхом використання в якості розчинника реактиву лимонної кислоти, розведеної в дистильованій воді, що дозволяє під час дослідження значно змінити внутрішньошлунковий рН в кислую сторону, підвищити активність бактеріальної уреаз, а отже, дає можливість визначати присутність *H.pylori* при мінімальному ступені обсіменіння, вираженому поширеному гастриті і на тлі приймання інгібіторів протонної помпи.

Поставлена задача рішається тим, що в способі діагностики *H.pylori* у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту, що включає застосування ¹³C-сечовинного дихального тесту з використанням розчинника реактиву, згідно корисної моделі, реактив додають у розчин, що містить 2,0г лимонної кислоти, розчиненої в 150,0мл дистильованої води.

Між сукупністю основних ознак заявляемого способу та очікуваним технічним результатом визначається наступний причинно-наслідковий зв'язок: застосування в якості розчинника сечовини розчину лимонної кислоти в дистильованій воді викликає зниження моторики шлунка у пацієнтів, забезпечуючи більш тривалий контакт реактиву зі слизовою, також розчин лимонної кислоти, знижуючи рівень внутрішньошлункового рН, особливо антрального відділу, значно підвищує активність уреаз *H.pylori* і призводить до більш активного розщеплення сечовини навіть при мінімальному ступені обсіменіння мікроорганізмів, що дозволяє значно підвищити точність визначення *H.pylori*;

Спосіб заключається в наступному.

(13) U
(11) 56509
(19) UA

Вранці, натще, до приймання реактиву у пацієнта збирають пробу видихаємого повітря для визначення базального рівня ^{13}C -вуглеця. Після цього в 150мл дистильованої води кімнатної температури спочатку розчиняють 2,0г лимонної кислоти, а потім 50мг ^{13}C -сечовини. Пацієнт максимально швидко випиває приготований розчин, після чого ополіскує рот дистильованою водою, щоб уникнути осідання реактиву на слизистій ротовій порожнині та виключити перехресну реакцію продукуючими уреазу ротоглотковими бактеріями.

Через 30 хвилин після приймання реактива повторно збирають зразки видихаємого повітря.

Потім в одержаних пробах повітря на інфрачервоному спектрометрі IRIS визначають питому вагу $^{13}\text{CO}_2$ від загальної кількості вуглекислого газу і розраховують значення показника Δ over baseline - DOB, який визначають за формулою $\text{DOB} = \Delta_S - \Delta_0$, де Δ_0 - показник до приймання розчинника реактиву, Δ_S - після приймання, Δ - співвідношення концентрації $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в порівнянні з еталонною пробю повітря, що зберігається в пристрої.

Значення DOB дорівнює або вище 3,5‰ свідчить про наявність інфекції *H. pylori*.

Інфрачервону спектроскопію використовують для кількісного аналізу газових сумішей, визначення концентрацій окремих газів.

Абсорбцію газів визначають шляхом виміру довжини хвилі відбитого променя світла із застосуванням дисперсних елементів - решітки, інтерферометра. В недисперсній інфрачервоній спектроскопії використовують джерело світла з широким діапазоном і акустико-оптичний детектор, чутливий тільки до тих показників довжини хвилі, при яких абсорбується досліджуваний газ.

Концентрацію досліджуваного газу підраховують шляхом визначення різниці абсорбції відбитого світла в еталонній газовій камері та в камері з досліджуваним газом.

Спосіб був використаний для діагностики у 60 пацієнтів з діагнозом пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H. pylori*.

Сформована група була однорідна за віком, статтю і тривалістю захворювання.

Обстеження хворих включало проведення фіброгастроскопії із швидким уреазним тестом, взяття біопсії із антрального відділу і тіла шлунка з гістологічною оцінкою атрофічних змін слизової, імунно-гістохімічним дослідженням на *H. pylori* і багатогодинну рН-метрію.

В таблиці наведені порівняльні результати при діагностиці заявляємим способом і способом-найближчим аналогом.

Заявляємий спосіб дозволяє значно підвищити діагностичну точність визначення *H. pylori* порівняно зі способом-найближчим аналогом в цілому в популяції з 90% до 100%, а в групах з високим ризиком несправжньо-негативних реакцій з 76% до 100%.

Застосування заявляємого способу показує його гарну переносимість хворими, відсутність побічних та алергічних реакцій.

При проведенні ^{13}C -сечовинного дихального тесту по заявленому способу визначалось статис-

тично значиме більше число пацієнтів у *H. pylori* інфікованої популяції, як в популяції в цілому, $p < 0,01$, так і в окремих підгрупах, $p < 0,001$.

При визначенні рН в антральному відділі шлунка на тлі приймання розчину сечовини реєструвались статистично значимі більш кислі значення рН при використанні лимонної кислоти, $p < 0,01$.

Середні значення DOB, одержувані при проведенні ^{13}C -сечовинного дихального тесту заявленим способом на 30 хвилині статистично вище, ніж при способі-найближчому аналогу, $p < 0,01$.

Одержані дані свідчать про те, що застосування заявляємого способу ефективніше порівняно зі способом-найближчим аналогом, і дозволяє досягти більш високого рівня чутливості при обстеженні на *H. pylori*, особливо у випадках з високою ймовірністю отримання несправжньо-негативного результату.

В той же час, при використанні способу-найближчого аналога реєструвався статистично більш низький рівень виявлення інфекції серед *H. pylori*-позитивних пацієнтів.

Заявляємий спосіб підтверджується наступними прикладами його виконання.

Приклад 1.

Хворий К., 33 років. При фіброгастродуоденоскопії: активна виразка на задній стінці дванадцятипалої кишки розміром 0,8×0,3см.

Під час проведення взяті біоптати із антрального відділу, тіла шлунка, проведений швидкий уреазний тест.

Після проведення ерадикаційної терапії першої лінії з призначенням наступної кислотосупресивної терапії інгібіторами протонної помпи, на 4 тижні після закінчення лікування відмічається повернення клінічної симптоматики, в зв'язку з чим пацієнт самостійно протягом 4-х днів приймав інгібітори протонної помпи.

При повторній фіброгастродуоденоскопії виразка зарубцювалась, швидкий уреазний тест негативний.

При імунно-гістохімічному дослідженні визначався мінімальний ступінь обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка.

Результат ^{13}C -сечовинного дихального тесту, виконаного по способу-найближчому аналогу, сумнівний, DOB - 2,9‰.

При повторному проведенні ^{13}C -сечовинного дихального тесту по заявляємому способу через добу DOB - 6,4‰, результат в комплексі з даними імунно-гістохімічного дослідження розцінений як позитивний.

Рекомендована ерадикаційна терапія другої лінії.

Приклад 2.

Хвора К., 27 років. Скарги на біль в епігастрії, тяжкість, блювання після їжі. При фіброгастродуоденоскопії виявлена активна виразка тіла шлунка розміром 0,4×0,9см.

Взяті біоптати із антрального відділу, тіла шлунка, результат швидкого уреазного тесту негативний.

При імунно-гістохімічному дослідженні визначався мінімальний ступінь обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка.

13C-сечовинний дихальний тест, виконаний по способу-найближчого аналогу, дав негативний результат, DOB - 1,8‰.

При повторному проведенні 13C-сечовинного дихального тесту по заявляемому способу через добу DOB - 7,9‰, результат в комплексі з даними імунно-гістохімічного дослідження розцінений як позитивний. Призначена ерадикаційна терапія першої лінії.

Дана корисна модель забезпечує підвищення рівня чутливості 13C-сечовинного тесту в діагностиці інфекції *H.pylori* у хворих з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки за допомогою підвищення активності бактеріальної уреазу при взаємодії з розчином лимонної кислоти в порожнині шлунка, зниження моторики шлунка та збільшення часу контакту слизової оболонки з реактивом. Створення оптимальних умов для розщеплення 13C-сечовини уреазою *H.pylori* дає можливість використати меншу кількість 13C-сечовини з підвищенням чутливості методики, дозволяючи знизити витрати на проведення тесту.

Модифікований 13C-сечовинний дихальний тест може бути рекомендований для широкого застосування в клінічній практиці. Активація бактеріальної уреазу при закисненні внутрішньошлункового середовища, особливо антрального відділу, дозволить зменшити кількість використаного реактиву для проведення тесту та знизити вартість дослідження.

Застосування даного способу діагностики призводить до досягнення більш високих, діагностично значимих концентрацій $^{13}\text{CO}_2$ у видихаємому повітрі на 30 хвилині при використанні меншої кількості реактиву порівняно способом-найближчим аналогом, що дозволяє діагностувати наявність інфекції *H.pylori* не тільки при низькому ступені обсіменіння бактеріями і вираженої атрофії слизової шлунка, а й на тлі приймання інгібіторів протонної помпи, які знижують активність уреазу, а також дозволяє знизити витрати на проведення процедури, роблячи метод більш доступним для використання в клінічній практиці.

Таблиця

	Загальна кількість пацієнтів інфікованих <i>H.pylori</i>	Кількість пацієнтів інфікованих <i>H.pylori</i> виявлених при використанні дихального тесту	
		Заявляємий спосіб	спосіб-найближчий аналог
Сумарний рівень позитивних результатів у <i>H.pylori</i> -інфікованих пацієнтів	60	54 90,0%	60 100%
Підгрупа пацієнтів з вираженою, поширеною атрофією слизової шлунка	15	11 73,3%	15 100%
Підгрупа пацієнтів на тлі приймання інгібіторів протонної помпи	26	23 88,5%	26 100%
Підгрупа пацієнтів при низькому ступені обсіменіння мікроорганізмами слизової	25	19 76,0%	25 100%
Середній показник рН в антральному відділі шлунка після приймання розчину сечовини		1,89±0,53	3,07±0,98
Середні значення DOB на 30 хвилині		22,61‰	15,3‰