



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113699** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2015 12862</p> <p>(22) Дата подання заявки: 25.12.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.02.2017</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2016, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.02.2017, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Перепелюк Микола Миколайович (UA), Пирогов Вадим Вячеславович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Shin Ae Park, Ara Ko, Na Nyong. Stimulation of growth of the human gastric pathogen <i>Helicobacter pylori</i> by atmospheric level of oxygen under high carbon dioxide tension- BMC Microbiology. – 2011. - 11:96 Инструкция по применению тест-системы ХЕЛИК®-тест с индикаторной трубкой – 2013 Протокол медичної сестри (фельдшера, акушерки) із виконання зондових процедур - пункт А.2.1.2. Уведення назогастрального зонда (пацієнт може допомагати медичному працівникові, поведінка адекватна). Наказ Міністерства охорони здоров'я 01.06.2013 № 460 UA 32839 U, 10.06.2008 UA 84284 C2, 10.10.2008 CN 103908423 A, 09.07.2014 Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut – 2012. - № 61. – С. 646-664</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI*

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології, і може бути застосований для лікування інфекції *Helicobacter pylori*. Спосіб лікування інфекції *Helicobacter pylori* полягає у введенні через назогастральний зонд в шлунок повітряної суміші з концентрацією вуглекислого газу, яка не перевищує 10 %, за допомогою модифікованого шприца не менше п'яти годин, змінюючи положення тіла пацієнта кожну годину для рівномірної експозиції всіх ділянок слизової оболонки шлунка.

UA 113699 C2

Винахід належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології, і може бути застосований для лікування інфекції *Helicobacter pylori*.

Інфекція *Helicobacter pylori* широко розповсюджена у світі, зустрічається у 50 % населення розвинутих країн та сягає 70 % у країнах третього світу. Лікування більшості захворювань слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки супроводжується ерадикацією *Helicobacter pylori*. На даний час для лікування інфекції *Helicobacter pylori* застосовують антибіотики, інгібітори протонної помпи, препарати вісмуту. Проте існуюча медикаментозна терапія має ряд недоліків. По-перше, виникнення нових антибіотикорезистентних штамів бактерії знижує ефективність терапії. Через низку побічних реакцій 10 % пацієнтів змушені перервати лікування. Велика кількість пігулок (близько десяти), цю необхідно приймати щоденно, знижує схильність до лікування.

Найбільш близькою до заявленого способу є розробка, в якій вивчалася життєдіяльність бактерій *Helicobacter pylori* в умовах *in vitro* з концентрацією вуглекислого газу 0-10 % [1]. Було встановлено, що концентрація вуглекислого газу 10 % є оптимальною для нормальної життєдіяльності. Через півгодини культивування колоній в умовах концентрації вуглекислого газу, близької до атмосферної, внутрішньоклітинний вміст АТФ збільшувався у 10 разів, що свідчило про зниження процесів біосинтезу. Через годину зростала кількість алармонів як наслідок активації транскрипційної реакції на стрес. Через добу змінювалась кислотність цитоплазматичного та периплазматичного просторів, що свідчило про загибель значної частини бактерій. На мікроскопічному рівні спіральні бактерії трансформувались у кокоподібні. Через 36 годин гинули всі бактерії. За весь час культивування ріст колоній не спостерігався.

Однак цей метод не передбачає використання умов з концентрацією вуглекислого газу, непридатної для життєдіяльності *Helicobacter pylori*, у клінічній практиці *in vivo* для лікування хелікобактеріозу.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування інфекції *Helicobacter pylori* шляхом введення в шлунок повітряної суміші з концентрацією вуглекислого газу, непридатної для життєдіяльності *Helicobacter pylori*, що дозволить досягти супресії та ерадикації *Helicobacter pylori* (в тому числі антибіотикорезистентних штамів), підвищити чутливість *Helicobacter pylori* до інших видів лікування як у режимі монотерапії, так і комбінованої, попередити рецидиви інфекції *Helicobacter pylori*.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, виконують назогастральну інтубацію, потім через назогастральний зонд за допомогою спеціально модифікованого шприца не менше п'яти годин вводять повітряну суміш з концентрацією вуглекислого газу, яка не перевищує 10 %, змінюючи положення тіла пацієнта кожну годину для рівномірної експозиції всіх ділянок слизової оболонки шлунка.

Спосіб виконується наступним чином.

Підготовка учасників дослідження включала умови, рекомендовані "Инструкцией по применению тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой" [2]:

- за 4 тижні до дослідження та на весь період участі в ньому припинити прийом:
 - антибіотиків;
 - препаратів вісмуту;
 - інгібіторів протонної помпи;
- за 3 дні до дослідження та на весь період участі в ньому не можна вживати алкоголь;
- за день до дослідження та на весь період участі в ньому не можна вживати:
 - бобові: горох, квасоля, соя, боби, сочевиця;
 - капустяні овочі: капуста, редька, хрін, ріпа;
 - селеру, моркву, огірки, пастернак, цибулю порей;
 - горіхи, сухофрукти: ізюм, курага, чорнослив;
 - банани, яблука, цитрусові;
- чорний хліб, висівки, рогаики;
- за день до дослідження та на весь період участі в ньому припинити прийом:
 - H₂-гістаміноблокаторів;
 - антацидів;
- протягом трьох днів дослідження не можна палити, вживати жувальну гумку.

Для дослідження було відібрано 12 учасників основної групи (5 чоловіків, 7 жінок) та 10 контрольної (4 чоловіка, 6 жінок), що мали позитивний результат дихального сечовинного тесту (тест-система ХЕЛИК®-тест з індикаторною трубкою) [2]. Основою методики ХЕЛИК®-тесту є підвищення навантажувального рівня аміаку у видихуваному повітрі у порівнянні з базальним рівнем внаслідок гідролізу сечовини уреазою *Helicobacter pylori*. Позитивним вважається приріст у 3 мм та більше за шкалою індикаторної трубки.

В першу чергу для проходження дихального сечовинного тесту відбирались особи, потенційно інфіковані *Helicobacter pylori*, за наступними критеріями включення [3]:

- шлункова диспепсія;
- виразка шлунка, дванадцятипалої кишки в анамнезі;
- 5 - неуточнена залізо-, В12-дефіцитна анемія;
- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.

Для набору достатньої кількості учасників до дослідження також залучалися потенційні безсимптомні носії *Helicobacter pylori*, що не відповідали критеріям включення.

Критерії виключення:

- 10 - вік молодше 18-ти років, старше 45-ти років;
- наявність "тривожних" симптомів;
- прийом антибіотиків, препаратів вісмуту, інгібіторів протонної помпи за останні 4 тижні;
- протипоказання до назогастральної інтубації;
- тяжкі травми середньої зони лица, хірургія носа в анамнезі;
- 15 - варикозно-розширені вени стравоходу, втручання на варикозно-розширених венах стравоходу в анамнезі;
- стриктури стравоходу;
- переломи основи черепа;
- коагулопатії;
- 20 - протипоказання до голодування;
- цукровий діабет 1-го, 2-го типів;
- тяжка анемія, порфірія;
- кахексія;
- вагітність;
- 25 - субкомпенсовані, декомпенсовані гострі або хронічні захворювання. Для підготовки до дихального сечовинного тесту з індикаторною трубкою пацієнти мали почистити зуби, не ковтаючи зубну пасту, не користуватись ополіскувачем для ротової порожнини, бути натщесерце [2].

За даними клінічного обстеження та за результатами дихального сечовинного тесту 4 учасника основної групи мали діагноз неуточненої шлункової диспепсії, 8 - субклінічної інфекції *Helicobacter pylori*. 3 учасника контрольної групи мали діагноз неуточненої шлункової диспепсії, 7 - субклінічної інфекції *Helicobacter pylori*.

Наступного дня після первинного дихального сечовинного тесту учасникам дослідження натщесерце виконали введення назогастрального зонду. За основу методики взято "Протокол медичної сестри (фельдшера, акушерки) із виконання зондових процедур" (Наказ МОЗ 01.06.20)3 № 460), пункт А.2.1.2. Уведення назогастрального зонда (пацієнт може допомагати медичному працівникові, поведінка адекватна) [4].

Були використані зонди діаметром СН 14-16, довжиною 1100 мм. Встановлений зонд з'єднували зі спеціально модифікованим шприцом. Шприц модифіковано наступним чином: на циліндрі на рівні відмітки "2 мл" є додатковий бічний отвір, який у відкритому стані дозволяє набрати у шприц атмосферне повітря та, закривши отвір, ввести повітряну суміш у шлунок. Кожні 10 хвилин протягом 5-6 годин під контролем лікаря виконувалось введення у шлунок 20 мл атмосферного повітря, яке містить 0,03-0,1 % об'ємної частки вуглекислого газу. Під час дослідження дозволялося вживати питну воду, соки без м'якоті. Заборонялося вживати солодку,

45 мінеральну воду, каву, чай, соки із м'якоттю.

Кожну годину для рівномірної експозиції всіх ділянок слизової оболонки шлунка змінювали положення тіла пацієнта:

- перша година - напівсидячи;
- друга година - лежачи на спині;
- 50 - третя година - лежачи на правому боці;
- четверта година - лежачи на лівому боці;
- п'ята година - напівсидячи;
- шоста година - лежачи на спині.

Через шість годин після початку процедури назогастральний зонд видаляли. Наступного дня після вказаної вище необхідної підготовки досліджуваним проводили повторний дихальний сечовинний тест.

У всіх учасників основної групи результати повторного дихального сечовинного тесту були нижчими за результати первинного, а саме: у двох досліджуваних (16,7 %) приріст зменшився на 1 мм шкали індикаторної трубки, у одного (8,3 %) - на 2 мм, у чотирьох (33,3 %) - на 3 мм, у

п'яти (41,7 %) - на 4 мм. У чотирьох досліджуваних результат повторного тесту змінився на негативний. Така різниця свідчить про супресію інфекції *Helicobacter pylori*.

Учасники контрольної групи замість назогастральної інтубації дотримувались режиму голодування також протягом 6-ти годин. Під час дослідження дозволялось вживати питну воду, соки без м'якоті. Заборонялось вживати солодку, мінеральну воду, каву, чай, соки зі м'якоттю. Результати контрольного дихального сечовинного тесту свідчили про відсутність суттєвих змін (коливання приросту ± 1 мм). Це також підтверджує існуючі в літературі дані про підвищення чутливості і специфічності дихального сечовинного тесту після режиму голодування.

У ході дослідження учасники основної групи скаржились на здуття живота (83,3 %), що самостійно проходило протягом доби, на гурчання у животі (91,7 %), відчуття голоду (50 %). Учасники контрольної групи скаржились на відчуття голоду (60 %). Незважаючи на перелічені скарги, дослідження добре переносилось усіма учасниками.

Дослідження проводилось в амбулаторних умовах Поліклінічного відділення Університетської клініки Одеського національного медичного університету, м. Одеса.

У порівнянні з прототипом заявлене технічне рішення за рахунок оригінального підходу до лікування інфекції *Helicobacter pylori* шляхом уведення в шлунок повітряної суміші з концентрацією вуглекислого газу, непридатної для життєдіяльності *Helicobacter pylori*, що дозволить досягти супресії та ерадикації *Helicobacter pylori* (в тому числі антибіотикорезистентних штамів), підвищити чутливість *Helicobacter pylori* до інших видів лікування як у режимі монотерапії, так і комбінованої, попередити рецидиви інфекції *Helicobacter pylori*, і, як наслідок, покращити якість життя пацієнта.

Джерела інформації:

1. Shin Ae Park, Ara Ko, Na Nyong. Stimulation of growth of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* by atmospheric level of oxygen under high carbon dioxide tension-BMC Microbiology; 2011; 11:96.

2. Инструкция по применению тест-системы ХЕЛИК®-тест с индикаторной трубкой; 2013.

3. Malferttheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut; 2012; 61:646-664.

4. Протокол медичної сестри (фельдшера, акушерки) із виконання зондових процедур - пункт А.2.1.2. Уведення назогастрального зонда (пацієнт може допомагати медичному працівникові, поведінка адекватна). Наказ Міністерства охорони здоров'я 01.06.2013 № 460.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування інфекції *Helicobacter pylori* шляхом створення несприятливих умов для її життєдіяльності, який **відрізняється** тим, що виконують назогастральну інтубацію, потім через назогастральний зонд за допомогою спеціально модифікованого шприца не менше п'яти годин вводять повітряну суміш з концентрацією вуглекислого газу, яка не перевищує 10 %, змінюючи положення тіла пацієнта кожну годину для рівномірної експозиції всіх ділянок слизової оболонки шлунка.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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