



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64168 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 10/00
G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ПРИ СИНДРОМІ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ ІЗ ДІАРЕЄЮ

1

2

(21) u201105972

(22) 13.05.2011

(24) 25.10.2011

(46) 25.10.2011, Бюл. № 20, 2011 р.

(72) ПЕРЕДЕРІЙ В'ЯЧЕСЛАВ ГРИГОРОВИЧ, КОЗЛОВ ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі подразненого кишечника із діареєю, що передбачає дослідження виділення водню у видихуваному повітрі після вживання пацієнтом тестового розчину, який **відрізняється** тим, що за 4 тижні до проведення дихального тесту хворі ви-

ключають прийом антибактеріальних та послабляючих препаратів, за день перед дослідженням з раціону виключають продукти багаті на клітковину, дослідження проводять натще з використанням лактулозного дихального тесту, як діагностичний субстрат використовують лактозу в дозі 10 г, яку розчиняють у 100 мл води кімнатної температури (24-25 °С), визначають концентрацію водню у повітрі, що видихається і хворим, у яких концентрація водню була вище 20 ppm. призначають ніфураксид по 400 мг на добу (200 мг 2 рази на день) протягом 7 днів, додатково, якщо для цього були показання, призначають сульпірид в дозі 50 мг на добу.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використана для індивідуалізованого підбору лікування порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі подразненого кишечника із діареєю.

Синдром подразненого кишечника (СПК) відноситься до числа найбільш частих захворювань, з якими зустрічаються лікарі (перш за все гастроентерологи та терапевти). Біля 15-20 % населення страждає на цю патологію [1]. Синдром подразненого кишечника (СПК) та інші функціональні захворювання кишечника (ФЗК) не несуть серйозної загрози для пацієнта та мають сприятливий прогноз. Однак, з іншої сторони, вони значно погіршують якість життя пацієнтів. Окрім того, оскільки найчастіше СПК та інші функціональні захворювання діагностують у осіб молодого працездатного віку, це наносить великі економічні збитки як по прямим, так і по непрямим показникам.

На сьогоднішній день до основних факторів патогенезу ФЗК відносять вісцеральну гіперчутливість, психоемоційний стрес, харчову непереносимість, порушення моторики шлунково-кишкового тракту та порушення мікробіоценозу кишечника [2].

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту розглядається одним із ключових моментів патогенезу функціональних

кишкових розладів. Одним з важливіших аспектів стану моторної активності шлунка та кишечника є швидкість пересування їжі по ШКТ. Останнім часом інтерес до цієї характеристики моторно-евакуаторної здатності ШКТ значно виріс. Для інтегративної характеристики стану моторно-евакуаторної функції ШКТ в наукових та клінічних дослідженнях часто оцінюють час ороцекального транзиту (ОЦТ) [3]. Під цим поняттям розуміють час, що необхідний для пересування тестового субстрату (рідкий або твердий сніданок, діагностична капсула, рентгенконтрастні маркери тощо) по сегменту шлунково-кишкового тракту, що починається з ротової порожнини та закінчується сліпою кишкою. Питання зв'язку між станом ороцекального транзиту та вираженістю абдомінальних симптомів залишається дискусійним.

Ще одним важливим фактором патогенезу СПК та інших функціональних розладів ШКТ є порушення мікробіоценозу кишечника.

На сьогоднішній день це питання обговорюється в літературі досить широко [4-6]. Так, ряд досліджень вказує на відмінність мікробного складу у здорових добровольців та пацієнтів з СПК. Найбільш розповсюдженими мікроорганізмами при цьому є облигатні і факультативні анаероби: мікроаерофіли - кампілобактер (*C. coli*, *C. jejuni*, *C. lari*), факультативні анаероби - сальмонела, шигелла,

(19) UA (11) 64168 (13) U

[4] кишкова паличка [5], протей, а також облигатні анаероби (кlostридії) [6]. Вважається, що колонізація цими мікроорганізмами є наслідком перенесеної гострої кишкової інфекції з подальшим формуванням хронічного бактеріального носійства. Відомо, що при анаеробному метаболізмі *E. Coli*, *Salmonella*, [7] а також кlostридії [8] як кінцеві продукти ферментування субстрату можуть утворювати молекулярний водень. У товстій кишці відносно довгий час може знаходитись субстрат для бактеріального бродіння (крохмаль, целюлоза, полісахариди кишкового слизу). Ряд бактерій можуть синтезувати екстрацелюлярні ферменти-гідролази (целюлоза, пектиназа та ін), [9] які каталізують розщеплення полісахаридів з утворенням простих цукрів, які є субстратом для подальшого утворення газоподібного водню в процесі анаеробного окислення. Отже, теоретично, у частини пацієнтів, у яких має місце порушення якісного мікробного складу товстої кишки можливі умови, при яких відбувається підвищення базального рівня водню у видихуваному повітрі.

На сьогодні в гастроентерологічній практиці все ширше з діагностичною метою застосовуються дихальні тести. Це прості, безпечні, відносно недорогі і перспективні методи дослідження. Для виявлення порушень ороцекального транзиту запропоновано водневий дихальний тест з лактулозою. Лактулоза - синтетичний дисахарид, що складається з фруктози і галактози. В організмі людини немає специфічного ферменту, який би розщеплював цей дисахарид на моносахариди. Однак бактерії, що заселяють шлунково-кишковий тракт, здатні ферментувати лактулозу. У нормі найбільша кількість бактерій міститься у товстій кишці. Таким чином, лактулоза проходить транзитом всю тонку кишку і починає розщеплюватися тільки в товстій кишці з утворенням, за рахунок діяльності ферментів анаеробної флори кишечника, водню та метану. Слід відмітити, що ці гази утворюються тільки за рахунок ферментативної діяльності мікроорганізмів і не здатні синтезуватися в клітинах людини. Більшість цих газів виділяється через пряму кишку, однак частина всмоктується в кров і виділяється легеньми, [10, 11] що дає можливість виміряти їх концентрацію в повітрі, що видихається за допомогою газоаналізатора.

Таким чином, лактулозний водневий дихальний тест є методом, що дозволяє оцінити стан ороцекального транзиту, а також інтенсивність бактеріальної ферментативної активності бактерій кишечника шляхом аналізу кривої концентрації водню екскретованого повітря.

Патогенетичне лікування СПК та інших функціональних розладів кишечника на сьогодні здійснюється переважно емпіричним шляхом, тому впровадження індивідуалізованих схем лікування із урахуванням стану моторно-евакуаторної активності шлунково-кишкового тракту все ще є актуальною задачею.

Найбільш близьким за технічним рішенням до способу, що заявляється є водневий дихальний тест з використанням 25 г фруктози в 10 % розчині з тривалістю 3 години (12).

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в створенні способу лікування порушень моторної функції моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту шляхом проведення оцінювання стану ороцекального транзиту та на основі часу ороцекального транзиту призначення патогенетичного лікування, направлено на корекцію порушень моторики шлунково-кишкового тракту.

Технічний результат, що досягається, полягає в підвищенні ефективності лікування.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який передбачає дослідження виділення водню у видихуваному повітрі після вживання пацієнтом тестового розчину, згідно корисної моделі, за 4 тижні до проведення дихального тесту пацієнти виключають прийом антибактеріальних та послаблюючих препаратів, за день перед дослідженням з раціону виключають продукти багаті на клітковину, дослідження проводять натще з використанням лактулозного дихального тесту, як діагностичний субстрат використовують лактозу в дозі 10 г, яку розчиняють у 100 мл води кімнатної температури (24-25 °C), визначають концентрацію водню у повітрі, що видихається і хворим, у яких концентрація водню була вище 20 ppm. призначають ніфуроксазид по 400 мг на добу (200 мг 2 рази на день) протягом 7 днів, додатково, якщо для цього були показання, призначають сульпірид в дозі 50 мг на добу.

Статистичну обробку проводили з використанням програми Excel на персональному комп'ютері.

Спосіб здійснюється наступним чином:

В дослідження було включено 51 пацієнта (середній вік 32,12 років, 17 чоловіків, 34 жінки). Діагноз СПК-Д встановлювався на основі наступних критеріїв (згідно Римським критеріям III, [5]): наявність мінімум протягом останніх 3 місяців абдомінального болю або дискомфорту частотою не менше 3 разів на місяць, що супроводжувалось двома або більше симптомами: 1) полегшення стану після акту дефекації, 2) порушення частоти дефекації, 3) порушення консистенції випорожнення. У всіх пацієнтів за допомогою опитувальника оцінювались вираженість абдомінального болю та здуття живота, частота дефекації та консистенція випорожнення. Вираженість абдомінального болю та здуття живота оцінювалась по 5-бальній шкалі (1 - біль відсутній, 5 - біль значно виражений), консистенція випорожнення оцінювалась по Бристольській шкалі.

Всім пацієнтам було проведено лактулозний дихальний тест для оцінки стану ороцекального транзиту. За 4 тижні перед проведенням дихального тесту пацієнтам необхідно було уникати прийому антибактеріальних препаратів та процедур, що потребують очищення кишечника (колоноскопія, дослідження пасажу барію по ШКТ) та не приймати послаблюючих препаратів і засобів, що збільшують об'єм випорожнень. За день перед дослідженням з раціону харчування пацієнтів виключали продукти, багаті на клітковину. Напередодні дослідження за 12 годин пацієнти вживали легку вечерю та на наступний день приходили на дослідження натще. Під час проведення тесту за-

боронялось приймати будь-яку їжу, пити воду, па-
лити, жувати жувальну гумку. Під час проведення
лактолозного дихального тесту пацієнти уникали
фізичних навантажень та знаходились в сидячому
положенні. Як діагностичний субстрат використо-
увалась лактулоза в дозі 10 г, що розчинялась у
100 мл води кімнатної температури (24-25 °С).
Перші дві години аналіз концентрації водню здійс-
нювався через кожні 10 хвилин, наступні 2 години -
через кожні 20 хвилин. Для отримання часу ОЦТ
необхідно було виявити три послідовних виник-
нення підйому концентрації водню на 3 ppm порів-
няно з попередньою пробою. [10] За час ороцека-
льного транзиту приймався час виникнення
першого підйому концентрації. Для визначення
концентрації водню у повітрі, що видихалось, за-
стосовувався портативний H₂-метр фірми
Micromedical.

Оцінка стану ороцекального транзиту здійсню-
валась за наступною градацією (таблиця 1):

Таблиця 1

Класифікація порушення ОЦТ

Різке прискорення ОЦТ	Менше 40 хв.
Прискорення ОЦТ середньої вираженості	40-49 хв.
Помірне прискорення ОЦТ	50-69 хв.
Нормальний показник ОЦТ	70-140 хв.
Помірне уповільнення ОЦТ	141-160 хв.
Уповільнення ОЦТ середньої вираженості	161-180 хв.
Різке уповільнення ОЦТ	Більше 181 хв.

Лікування пацієнтів із СПК-Д, залежало від рі-
вня концентрації водню в повітрі, що видихалось.
Пацієнтам, у яких концентрація водню була вище
20 ppm, призначали ніфуроксазид по 400 мг на
добу (200 мг 2 рази на день) протягом 7 днів. До-
датково, якщо для цього були показання, після
консультації із лікарем-невропатологом також бу-
ло призначено сульпірид в дозі 50 мг на добу. Діє-
тичні рекомендації для пацієнтів цієї підгрупи
складали наступне: рекомендувалось уникати
вживання жирної їжі, вживати достатню кількість
клітковини, уникати вживання простих вуглеводів,
кави та алкоголю.

В результаті проведеного лікування вираже-
ність здуття живота у пацієнтів даної категорії
зменшилась з 2,67±0,89 балів до 1,06±0,24 балів
(p<0,0001), вираженість абдомінального болю
зменшилась з 2,83±0,38 балів до 1,11±0,32 балів
(p<0,0001). Консистенція кала до лікування у паці-
єнтів цієї підгрупи складала 6,33±0,49 балів; після
лікування цей показник склав 4,05±0,70 бали. Час-
тота дефекації до та після лікування складала відпо-
відно 13,12±3,13 та 7,15±1,05 разів на тиж-
день (p<0,0001).

Пацієнтам із СПК-Д, у яких спостерігався низь-
кий рівень базального екскреції було призначено
лоперамід в дозі, що залежала від ступеню пору-
шення ОЦТ (таблиця 2).

Таблиця 2

Залежність дози лоперамиду
від ступеню прискорення ОЦТ

Ступінь прискоре- ння ОЦТ	Доза препа- рату	Тривалість лікування
Нормальний ОЦТ	4мг по 2 мг 2 рази на день	3 дні
Помірне прискоре- ння ОЦТ	6 мг по 2 мг 3 рази на день	3 дні
Прискорення ОЦТ середньої вираже- ності	8 мг по 2 мг 3 рази на день	5 днів
Різке прискорення ОЦТ	8 мг по 2 мг 3 рази на день	7 днів

Середня вираженість абдомінального болю до
лікування складала 2,89±0,32 балів. Після лікування
цей показник становив 1,17±0,38 балів (p<0.0001).
Здуття живота пацієнти цієї групи не відмічали не
до не після лікування. Консистенція кала до ліку-
вання у пацієнтів цієї підгрупи складала 6,38±0,51
балів; після лікування цей показник склав
4,08±0,74 бали. Частота дефекації до та після лі-
кування складала відповідно 13,15±4,14 та 6,69±1,03
разів на тиждень відповідно (p<0,0001).

Таким чином, наші дані демонструють, що у
пацієнтів із високим базальним рівнем водню в
екскретованому повітрі призначення кишкових
антисептиків є ефективним терапевтичним захо-
дом. Пацієнтам із СПК-Д із без високого базально-
го рівня водню в екскретованому повітрі призна-
чення лоперамиду можливо в індивідуальних
дозах, що визначаються станом ороцекального
транзиту.

Проведене дослідження дозволяє розв'язати
зазначену проблему щодо лікування порушень
моторно-евакуаторної функції шлунково-
кишкового тракту при синдромі подразненого ки-
шечника із діареєю. Таким чином, потенційна ко-
ристь від способу, що заявляється, є покращення
якості медичного обслуговування, умов життя та
збереження здоров'я населення.

Джерела інформації:

1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et
al. Functional bowel disorders. Gastroenterology
2006; 130:1480-91.

2 Jones J., Boorman J., Cann P. et al. Guidelines
for the management of the irritable bowel syndrome //
Gut.-2000. - Vol.47. - suppl. II - P. 1-19.

3 I T Gilmorel. Orocaecal transit time in health
and disease. Gut 1990 31:250-251

4 Robin C Spiller. Role of infection in irritable
bowel syndrome. J Gastroenterol 2007; 42[Suppl
XVII]:41-47.

5 R. G. Sawers. Formate and its role in hydrogen
production in Escherichia coli. Biochemical Society
Transactions (2005) Volume 33, part 1.

6 M. Thebane, D. T. Kottachchi, J. K. Marshall.
Systematic review and meta-analysis: the incidence
and prognosis of post-infectious irritable bowel
syndrome. Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Volume 26, Issue 4, pages 535-544, August 2007.

7 С. А. Марков. Биоводород: возможное использование водорослей и бактерий для получения молекулярного водорода. Альтернативная энергетика и экология. № 1 (45), 2007.

8 Pei-Ying Lina, Liang-Ming Whanga, Yi-Ru Wua, Wei-Jie Rena, Chia-Jung Hsiaoa, Shiue-Lin Lia and Jo-Shu Change. Biological hydrogen production of the genus *Clostridium*: Metabolic study and mathematical model simulation. International Journal of Hydrogen Energy. Volume 32, Issue 12, August 2007, Pages 1728-1735.

9 R. H. McBee. The Culture and Physiology of a Thermophilic Cellulose-fermenting Bacterium. J Bacteriol. 1948 November; 56(5):653-663.

10 Lyle H. Hamilton, Ph. D. Quintron Instrument Co. Breath Tests and Gastroenterology. Second Edition. 1998

11 Bond JH, Levitt MD. Investigation of small bowel transit time in man utilising pulmonary hydrogen measurements. J Lab Clin Med 1975; 85:546-54.

12. Деклараційний патент № 8894, Бюл. Промислова власність, -2005, № 8.