



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 147712

(13) U

(51) МПК

A61K 36/064 (2006.01)

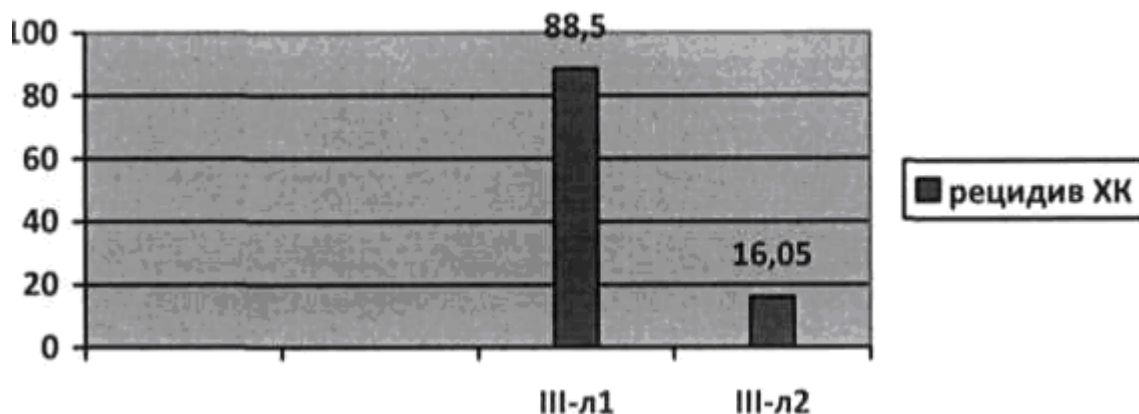
A61P 1/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2019 06285****(22)** Дата подання заявки: **05.06.2019****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **10.06.2021****(41)** Публікація відомостей
про заяву: **10.12.2020, Бюл.№ 23****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **09.06.2021, Бюл.№ 23****(72)** Винахідник(и):**Бекетова Галина Володимирівна (UA),
Нехаєнко Марія Іванівна (UA)****(73)** Володілець (володільці):**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)****(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО HELICOBACTER PYLORI-НЕАСОЦІЙОВАНОГО
ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ПІДЛІТКІВ (ХГД) З ХРОНІЧНИМ КАНДИДОЗОМ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО
ТРАКТУ****(57)** Реферат:

Спосіб лікування хронічного Helicobacter pylori-неасоційованого гастродуоденіту у підлітків з хронічним кандидозом верхніх відділів травного тракту включає антисекреторну терапію (омепразол (за наявності гіперакцидності шлунка), регенеративну терапію (репаранти). Додатково призначають ад'ювантний середник, пробіотик із антибактеріальною, протихелікобактерною та антифунгальною активністю Sacharomyces boulardii по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів, для попередження рецидивів захворювання та підтримання антиінфекційної резистентності організму.

Рецидив ХК у лікувальних групах у дітей із ХГД

UA 147712 U

UA 147712 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії та дитячої гастроентерології, і може бути використана у практичній медицині для лікування і підвищення ефективності противорецидивної терапії у підлітків із хронічним *Helicobacter pylori*-неасоційованим гастродуоденітом (ХГД) і з хронічним кандидозом (ХК) верхніх відділів (ВВ) травного тракту (ТТ).

На сьогоднішній день досягнуто значних успіхів у вивченні хелікобактер-асоційованих ХГД та розробці ефективного ерадикаційного лікування, однак значний рівень захворюваності на ХГД, рецидивуючий перебіг запального процесу та розвиток ускладнень у вигляді множинних ерозивних уражень та розвитку гіпоацидності у дітей підліткового віку в сучасних умовах в літературних джерелах не виявлено. Також недостатньо уваги приділено з'ясуванню впливу інших інфекційних агентів, зокрема грибів роду *Candida*, на перебіг та терапію захворювання у підлітків.

Відомий спосіб лікування, відповідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом, взятий нами за аналог, що включає застосування базисної терапії у дітей з *helicobacter pylori*-асоційованим гастродуоденітом і включає застосування омепразолу (за наявності гіперацидності шлунка), колоїдного субцитрату вісмуту, амоксициліну / кларитроміцину, метронідазолу / ніфурателю). Також за сучасними світовими рекомендаціями з метою профілактики антибіотикоасоційованої терапії - пробіотичний препарат.

Однак схема має недоліки, і при *helicobacter pylori*-неасоційованому ХГД не включає застосування препаратів антиінфекційного, антихелікобактерного, антимікотичного захисту, із імуномодельючою і протизапальною властивістю, що впливає на регенеративну властивість СО ТТ і попереджує розвиток ускладнень та реалізацію інвазивних властивостей присутніх патогенів для СО ТТ.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є усунення вище зазначених недоліків шляхом призначення лікувальних дріжджів (*Sacharomyces boulardii*).

Задача вирішується тим, що у відомому способі, що включає антисекреторну терапію (омепразол (за наявності гіперацидності шлунка), регенеративну терапію (репаранти), згідно з корисною моделлю, додатково призначають ад'ювантний середник, пробіотик *Sacharomyces boulardii*, який окрім протиінфекційної, антагоністичної дії (потужної антимікробної (до *H.p.*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*) та антифунгальної (у відношенні до грибів роду *Candida*) чинить імуномодулюючу й протизапальну дію, стійкий до всіх антибіотиків, продукує речовини, що здатні посилювати регенерацію СО травного тракту по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів, для попередження рецидивів захворювання та підтримання антиінфекційної резистентності організму.

До даного рішення автори прийшли, провівши дослідження та статистичний аналіз.

Після клініко-параклінічного обстеження та верифікації діагнозу ХГД пацієнтам призначали комплексне лікування відповідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом [2], при виборі якого враховували період захворювання, ступінь ураження СОШ і ДПК, відсутність інфікування *H.p.* і ідентифікацію кандид, наявність супутньої патології органів травлення й інших систем.

Базове лікування у всіх підлітків з ХГД проводили на фоні раціонального харчового раціону, режиму фізичного і нервово-психічного спокою на основі індивідуального комплексного підбору лікарських засобів з урахуванням відсутності інфікування *H.p.* і наявності кандид.

Лікування ХГД було направлене на елімінацію інфекційних агентів (в тому числі грибів роду *Candida*); зменшення надмірної дії агресивних факторів за рахунок нормалізації секреторно-моторної активності шлунка і ДПК; підвищення захисних властивостей СОШ і ДПК шляхом посилення слизоутворення, стимуляції продукції бікарбонатів та покращення трофіки СОШ, нормалізації її репарації; корекції вегетативних і психо-емоційних розладів.

У обстежених пацієнтів була використана медикаментозна терапія, рекомендована протоколом лікування ХГД, неасоційованого із *H.p.* [2].

При ХГД, неасоційованому із *H.p.*, з виразною активністю процесу медикаментозна терапія включала терапію протягом 7 днів.

Використовували антациди та антисекреторні засоби. При *H.p.*-неасоційованих ХГД з гіперацидністю шлунка використовували інгібітори протонної помпи (омепразол 20 мг х 2 рази на день протягом 7 днів, потім 7 днів зранку до їжі 20 мг і наступні 7 днів - 10 мг із переходом на антациди).

Регуляція порушень моторно-евакуаторної функції ВВТТ здійснювалась з використанням селективних прокінетиків II покоління (домперідон 0,25мг/кг/на добу в 3 прийоми перед їжею на 10 днів). При явищах езофагіту призначали препарати альгінової кислоти до 1 місяця.

Використовували пробіотичні мікроорганізми (*Sacharomyces boulardii*) з урахуваннями наявності ХК ТТ. Лікувальний курс включав антисекреторну терапію *H.p.* (омепразол (за

наявності гіперацидності шлунка), регенеративну терапію (репаранти) та ад'ювантні середники (*Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів).

Застосування лікувальних дріжджів (*Sacharomyces boulardii*), завдяки високій концентрації маннози на їх клітинній мембрані патогенні та потенційно патогенні бактерії і кандиди адгезуються через лектинові рецептори (адгезини), що забезпечує потужний антимікробний (до *H.p.*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*) та антифунгальний (у відношенні до грибів роду *Candida*) антагонізм. Цей механізм попереджує адгезію мікроорганізмів до СО шлунка і кишечника і забезпечує профілактику розвитку хелікобактеріозу та кандидозу. Окрім протиінфекційної дії *Sacharomyces boulardii* чинять імуномодуючу й протизапальну дію, стійкі до всіх антибіотиків, продукують речовини, що здатні посилювати регенерацію СО травного тракту, що обґрунтовує їх використання в комплексній терапії ХГД, особливо при відсутності *H.p.* і наявності хронічного кандидозу [1].

Якість лікування оцінювалась, згідно з клінічним протоколом [2]. Наявність клінічних симптомів основних синдромів ХГД, ХК ВВТТ, ендоскопічна, гістологічна характеристика активності запального процесу, ефективність елімінаційної терапії через 3 місяці після закінчення лікування оцінювалась як повна чи неповна ремісія.

Підлітки із ХГД були розподілені на лікувальні підгрупи.

У підлітків з ХГД, не асоційованому з *H.p.*, однак з ознаками ХК ТТ в III-л1 групі (n = 40) використовували базисну терапію, а в Ш-л2 групі (n = 38) - базисну терапію та *Saccharomyces boulardii*.

Розподіл підлітків з ХГД на лікувальні групи за видом інфікування наведено в таблиці 1.

Таблица 1

Розподіл підлітків з ХГД за видом інфікування у лікувальні групи (n=78)

Група	Кількість дітей	Варіант лікування
Ш-л1	40	Базисна терапія
Ш-л2	38	Базисна терапія + <i>Saccharomyces boulardii</i>

Рецидиви ХК діагностовано за даними клінічного і морфологічного дослідження у Ш-л1 групі - у 86,7 % та в Ш-л2-15,4 % і, відповідно, за даними цитологічного дослідження - Ш-л1-90,3 % та у Ш-л2-16,7 % підлітків (табл. 2.).

Таблица 2

Частота виявлення грибів роду *Candida* у підлітків після лікування

Інфекційний агент	Ш-л1 абс.ч.(%) (n=40)	Ш-л2 абс.ч. (%) (n=38)
Гістоморфологічне дослідження біоптату СОШ		
<i>Candida</i>	13(86,7)** (n=15)	2(15,4) (n=13)
Цитологічне дослідження СО ВВТТ на гриби роду Кандида		
<i>Candida</i> .	28(90,3)** (n=31)	6(16,7) (n=36)

Примітка: - між III-л1 та III-л2.

Отже, в лікувальній групі при призначенні удосконаленої нами терапії з включенням ад'ювантного чинника - пробіотика, в групах підлітків з ХГД, неасоційованого із *H.p.* з ХК, частота рецидивів ХК була достовірно меншою.

Достовірна різниця мала місце в у пацієнтів з ХГД без асоціації з *H.p.* за наявності ХК ТТ - в III-л1 групі вона становила $88,5 \pm 2,55$ %, а в III-л2 групі - $16,05 \pm 0,92$ % ($p < 0,05$) (креслення).

Зв'язок між кількістю грибів роду кандиди в кишечнику і ступенем обсіменіння *H.p.* СОШ був продемонстрований більше 10 років тому. До того ж кандиди мають здатність знижувати чутливість інших мікроорганізмів до антибактеріальної терапії. З іншого боку, антибактеріальна терапія, в свою чергу, проявляє інгібуючу дію на бактерії-антагоністи грибів роду *Candida*.

Отже, включення у комплексну терапію ад'юванта-пробіотика при ХГД у хворих без хелікобактеріозу з ознаками ХК ТТ, впливає на регенеративну властивість СО ТТ в першу чергу

за рахунок протизапальної дії і попереджує розвиток ускладнень та реалізації інвазивних властивостей присутніх патогенів для СО ТТ, що відповідає сучасним підходам.

За даними морфологічного обстеження у пацієнтів після лікування не виявлені II і III ступінь активності запалення в СОШ на фоні відсутності ендоскопічних ерозивних змін. В групі, де пацієнти отримували оптимізоване лікування з ад'ювантним середником, достовірно зменшувалась активність запалення на 46,7 %.

При аналізі результатів морфометрії епітелію виявлено відновлення його висоти у хворих всіх лікувальних груп. Однак, за товщиною слизу, як ознакою зрілості епітелію у вигляді повноцінного відновлення слизоутворюючої функції регенерованих клітин СОШ, при включенні пробіотичних мікроорганізмів були досягнуті показники норми ($149,0 \pm 6,6$ мкм) порівнянно із базовим лікуванням ($113,09 \pm 0,3$ мкм). Вказане обґрунтовує необхідність продовження лікування таких підлітків для повноцінного відновлення функціональної зрілості епітелію.

Молекулярні механізми неспецифічного захисту СОШ у підлітків із ХГД при хелікобактеріозі за оцінкою рівню експресії TLR4 і TLR2 виявлено її зменшення при удосконаленій терапії з включенням *Sacharomyces boulardii*.

Імуногістохімічний маркер проліферації Ki-67, як один із критеріїв молекулярних механізмів репаративних процесів в СОШ, достовірно зменшився після удосконаленого лікування ($3,2 \pm 2,5$ %) відповідно групового розподілу у порівнянні як з даними до лікування, так і з показниками хворих на базисній терапії ($5,7 \pm 1,7$ %). Зазначимо, що значному рівню експресії маркера проліферації Ki-67 відповідає і висока активність запалення. Тому, зниження експресії Ki-67 свідчить про вищу ефективність удосконаленої терапії з включенням ад'юванта, порівняно з базисною.

Імуногістохімічний маркер макрофагів CD68 - основних клітин імунної системи, які мають високу фагоцитарну активність та бактерицидність, беруть участь в індукції факторів гуморального і клітинного імунітету, здатні знищувати патогенні й апоптозні клітини, мав достовірну позитивну динаміку після лікування. Відомо, що зниження рівня CD-68 відповідає зменшенню активності запалення та супроводжується зниженням експресії TLR2 і TLR4 і зростанням рівню ерадикації Н.р. Зниження рівня CD-68 супроводжувалось зменшенням експресії маркера проліферації Ki-67 у підлітків, які отримували удосконалене лікування та підтверджує його ефективність.

Бальна оцінка клінічних симптомів ХГД в динаміці лікування свідчить про більш значний їх регрес після застосування удосконаленої терапії. Так, за інтегральним коефіцієнтом ефективності терапії, при включенні у неї *Sacharomyces boulardii* у I групі підлітків була в 1,83 разів вищою за базисне.

Отже, результати динаміки клінічних, мікробіологічних, мікологічних досліджень, ендоскопічні і гістологічні дані, характеристики активності запалення, репаративних процесів, експресії TLR2 і TLR4 та рівні ерадикації збудників свідчать про більшу ефективність удосконаленого нами диференційованого лікування підлітків ХГД з включенням ад'ювантних середників за відсутності інфікування Н.р. при ХК ТТ антибіотикорезистентних лікувальних дріжджів *Sacharomyces boulardii* з антифунгальною активністю. Вище вказане обґрунтовує доцільність призначення пробіотичних препаратів підліткам з ХГД без хелікобактеріозу із ознаками хронічного кандидозу з метою попередження рецидивів захворювання для підтримання антиінфекційної резистентності організму.

Джерела інформації:

1. Бекетова ГВ. Микробном человека. *Bacillus clausii* в поддержании здоровья, профилактике и лечении заболеваний у детей. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; (2): 122-130.

2. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення:

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічного *Helicobacter pylori*-неасоційованого гастродуоденіту у підлітків з хронічним кандидозом верхніх відділів травного тракту, що включає антисекреторну терапію (омепразол (за наявності гіперактивності шлунка), регенеративну терапію (репаранти), який відрізняється тим, що додатково призначають ад'ювантний середник, пробіотик із антибактеріальною, протихелікобактерною та антифунгальною активністю *Sacharomyces boulardii* по 1 капсулі 2 рази на день протягом 14 днів, для попередження рецидивів захворювання та підтримання антиінфекційної резистентності організму.

Рецидив ХК у лікувальних групах у дітей із ХГД

