



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80751** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14395	(72) Винахідник(и): Мелашенко Сергій Григорович (UA), Єрмілова Ганна Валеріївна (UA), Ткачук Тетяна Миколаївна (UA), Низькошапка Сергій Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АТРОФІЧНОГО ТА ГІПЕРСЕКРЕТОРНОГО ГАСТРИТІВ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів включає інтрагастральний рН-моніторинг до та після прийому стандартизованого сніданку. Використовують сніданок-подразник, ідентичний природному, подовжують час спостереження після прийому сніданку до 135 хв. з обов'язковим розташуванням тіла пацієнта у вертикальній та горизонтальній позиціях. При відсутності активної продукції соляної кислоти в базальних умовах (рН_{min}>5 од.) та відсутності збудження секреції з рН<3,5 од. до 90 хвилини після прийому їжі діагностують атрофічний гастрит, а при базальному перезбудженні кислотоутворення (рН_{min}<1,5 од.) з будь-яким залуженням шлунка після їжі або активним кислотоутворенням (рН_{min}=1,5-1,8 од.) із залуженням (рН>3,5 од.) тривалістю не більше 12 хвилин діагностують гіперсекреторний гастрит.

UA 80751 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема гастроентерології, і може бути використана для функціональної діагностики широкого кола нозологічних одиниць - хронічні гастрити, дуоденіти, функціональна диспепсія, пептичні виразки, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічні панкреатити і т. ін.

5 Визначення внутрішньошлункової ацидності є важливою практичною задачею. Завдяки встановленню цього показника з'являється можливість адекватної фармакологічної корекції функції кислотоутворення у випадках її пригнічення або надмірної активації. Важливим також є з'ясування факту вкрай низької кислотності, що є предиктором високого ризику розвитку раку шлунка особливо на фоні наявного атрофічного гастриту. Адже саме атрофічний гастрит
10 виявляють у 90 % хворих раком шлунка. Тому на даний час вважається, що своєчасна діагностика атрофії слизової оболонки шлунка повинна бути першим етапом встановлення ризику по виникненню раку шлунка [Iijima K., Abe Y., Kikuchi R. et al. // World J. Gastroenterol.-2009. - V. 15. - P. 853-859].

15 Відомі декілька принципово різних способів вирішення цієї задачі. Традиційно використовують аспірацію шлункового вмісту тонким зондом до та після подразнення шлункової секреції парентеральним агентом або пробним сніданком з наступним титриметричним аналізом вмісту соляної кислоти у отриманих пробах [Kay A.W. Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl; an augmented histamine test // Br.MedJ.-1953. - Jul, N 11; 2(4827) - P. 77-80]. Основним недоліком цього методу є хибна реєстрація гіпо- або анацидності внаслідок
20 скручування зонда в порожнині шлунка та неможливості повного відсмоктування соку. Також існує механічне обмеження використання пероральних подразників (сніданків) з твердою їжею.

Інший спосіб полягає у вимірюванні кислотності безпосередньо у шлунку електродним методом зондової рН-метрії, яка, незважаючи на відсутність можливості визначити абсолютну кількість соляної кислоти, достатньо точно визначає її концентрацію, що у більшості клінічних
25 випадків є достатнім для функціональної діагностики [Лея Ю.Я., Биргеле Э.Л., Динар Е.Ю. Нормальное кислотообразование желудка по данным внутрижелудочной рН-метрии. - Тер. арх.-1984. - № 2. - С. 40-42; Пат. 2144187 С1 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/48. Способ диагностики функционального состояния желудка и дуоденогастрального рефлюкса у больных с аллергической патологией/ Денисов М.Ю.; заявитель и патентообладатель он же. - № 98122794/14; заявл. 19.11.98; опубл. 10.01.00, Бюл. № 23]. До недоліків рН-метрії слід віднести "інформаційний шум", який може викликатися дуоденогастральним рефлюксом.

Найбільш точним на сьогодні вважається метод визначення у сироватці крові пепсиногену-I та пепсиногену-II. Пепсиногени - неактивні речовини білкового походження, що є попередниками пепсину. В організмі людини синтезуються два таких проферменти: пепсиноген-I, що продукується головними клітинами залоз дна та тіла шлунка, та пепсиноген-II, що
35 продукується клітинами залоз усіх відділів шлунка та проксимальної частини дванадцятипалої кишки. У здорових людей рівень пепсиногену-I в три рази перевищує рівень пепсиногену-II. У 80-х роках минулого століття американський гастроентеролог М. Samloff встановив, що концентрація пепсиногенів сироватки крові корелює з рівнем пептичної секреції шлунка і з важкістю пошкодження слизової оболонки шлунка, що було підтверджено морфологічно [Samloff M.I. // Gastroenterol.-1975. - V. 69. - P. 1196-1200]. Надалі визначення рівня сироваткових пепсиногенів почали використовувати для діагностики стану слизової оболонки шлунка [Samloff M.I. // Gastroenterol.-1982. - V. 83. - P. 204-209. Sipponen P. // J. Clin. Gastroenterol.-2001. - V. 32. - P. 196-202]. Концентрація першого з цих агентів найбільш точно
45 корелює з кількістю парієтальних клітин у залозах шлунка. Метод малоінвазивний, дозволяє проводити дослідження на тлі прийому потужних кислотопрігнічуючих препаратів [Пат. 2262706 С2 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/74, 33/573, 33/68. Способ для диагностики атрофических гастритов /Суованиemi О., Хяркнен М., Таусанен Т., Сиппонен П.; заявитель они же; патентообладатель БИОХИТ Ойй. - № 2003124185/15; заявл. 04.01.02; опубл. 20.10.05, Бюл. № 29.; Пат. № 22746 Україна МПК (2006) А61В 5/00, G01N 33/48.Спосіб діагностики хронічного атрофічного гастриту / Передерій В.Г., Швець О.В., Местулова М.В.; заявники та патентовласники вони ж - № u200613491; заявл. 19.12.2006; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5]. Але визначення пепсиногенів проводиться методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних мікропланшетів на 96 чарунок, а відтак необхідністю накопичення проб від 90 хворих, що може значно відстрочити результати обстежень в реальних умовах
55 практики гастроентеролога. Окрім цього, тести є недешевими і собівартість обстеження є вищою, ніж при виконанні рН-метрії або аспіраційного титрування.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, до об'єкта, який заявляється, є традиційний інтрагастральний рН-моніторинг [Лея Ю.Я., Биргеле Э.Л., Динар

Е.Ю. Нормальное кислотообразование желудка по данным внутрижелудочной рН-метрии. - Тер. арх.-1984. - № 2. - С. 40-42].

- Недоліками відомого способу є: 1) імовірність технічних похибок при визначенні кислотності; 2) використання парентеральних подразників (гістамін) та блокаторів (атропін) секреції, що викликають побічні реакції; 3) можливість вживати сніданок-подразник тільки у вигляді розчину; 4) короткий час спостереження після прийому стандартного сніданку.

В основу корисної моделі "Спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів" поставлена задача на основі запропонованих класифікаційних патернів кислотоутворення після проведеного 3-х годинного інтрагастрального рН-моніторингу зі стандартизованим сніданком підвищити якість діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів.

Поставлена задача вирішується способом інтрагастрального рН-моніторингу до та після прийому стандартизованого сніданку, де, згідно з корисною моделлю, використовують сніданок-подразник, ідентичний природному, подовжують час спостереження після прийому стандартного сніданку до 135 хв. з обов'язковим розташуванням тіла пацієнта у вертикальній та горизонтальній позиціях в базальній та постпрандіальній фазах, і при відсутності активної продукції соляної кислоти в базальних умовах ($\text{pH}_{\text{min}} > 5$ од.) та відсутності збудження секреції з $\text{pH} < 3,5$ од. до 90 хв. після прийому їжі діагностують атрофічний гастрит, а при базальному перезбудженні кислотоутворення ($\text{pH}_{\text{min}} < 1,5$ од.) з будь-яким залуженням шлунка після їжі або активним кислотоутворенням ($\text{pH}_{\text{min}} = 1,5-1,8$ од.) із залуженням ($\text{pH} > 3,5$ од.) тривалістю не більше 12 хв. діагностують гіперсекреторний гастрит.

Спосіб здійснюється таким чином. Інтрагастральний рН-моніторинг кислотності у часі проводять із використанням вольфрамового електрода, розміщеного на зонді діаметром 1,5 мм (ПЕ-2рН). Зонд вводять натщесерце через нижній носовий хід до рівня середньої третини тіла шлунка (на 5-7 см нижче нижнього стравохідного сфінктера). Місце розташування нижнього стравохідного сфінктера визначають за наступною формулою:

$$L = 45 + ((H - 175) / 4) \text{ (см)},$$

де L - відстань від краю ніздрі пацієнта (см); H - зріст пацієнта (см).

В дослідженні використовувалася комп'ютерна система рН-моніторингу - ацидогастрограф АГ-1 рН-М (ТОВ "Старт", м. Вінниця). Протягом 30 хвилин реєструють рН у вертикальному положенні пацієнта та 15 хв. - у горизонтальному положенні (базальна фаза кислотоутворення). Після чого пацієнт снідає (прийом впродовж 15 хв. стандартизованого сніданку (мафін з чорною смородиною та 200 мл кави американо з цукром [McDonald's] - 507 кКал, 300 мл об'єму, вуглеводів 72 г, жирів 27 г, білка 6 г). Далі моніторинг продовжується у вертикальному положенні протягом 1 години та у горизонтальному положенні протягом 75 хвилин. Загальний час моніторингу становить 3 години. Дизайн дослідження зображено на фіг. 1.

Запропонована методика вимірювання інтрагастрального рН у двох позиціях тіла пацієнта дає можливість уникнути технічних помилок та отримати достовірні результати дослідження. Розташування мікрозонда на відстані 5 см нижче нижнього стравохідного сфінктера безпосередньо над зоною кислотоутворення, як правило, дає змогу адекватно зареєструвати значення внутрішньошлункового рН. Проте, з метою уникнення можливих помилок при встановленні зонда (розміщення датчика зонда вище необхідного місця дослідження) та підвищення точності вимірювання рН нами запропоновано виконувати інтрагастральний рН-моніторинг не тільки у вертикальному положенні тіла пацієнта, а і переводити пацієнта у горизонтальне положення, що дає змогу змістити "озеро кислоти" з нижньої частини шлунка та забезпечити занурення в нього рН-сенсора мікрозонда. Схематичний вигляд положення рН-сенсора мікрозонда у вертикальному та горизонтальному положеннях тіла пацієнта зображено на фіг. 2.

Під час проведення дослідження визначали показники: 1) мінімальний рівень рН в базальних умовах протягом перших 45 хвилин дослідження (pH_1); 2) мінімальний рівень рН після споживання стандартного сніданку протягом першої години (pH_2); 3) мінімальний рівень рН протягом другої години після сніданку (pH_3); 4) загальний час залуження шлунка в постпрандіальних умовах (t_1); 5) час залуження після сніданку з досягненням порогового значення рН 3,5 од. (t_2).

Як референтний метод з метою дослідження рівня кислотопродукції шлунка у даної групи пацієнтів нами паралельно проводилося визначення пепсиногену-І в сироватці крові. Використовували набір реагентів "Пепсиноген 1 - ИФА - БЕСТ" ЗАО "Вектор-Бест" для кількісного визначення пепсиногену-І методом твердофазного імуноферментного аналізу. Оцінка отриманих результатів проводилася шляхом співставлення з нормативними показниками, а саме: нормальному стану слизової оболонки шлунка відповідає концентрація пепсиногену-І в межах 50-130 мкг/л; при атрофічному гастриті значно зменшується секреція

соляної кислоти, і як наслідок, концентрація сироваткового пепсиногену-I знижується до значень нижче 50 мкг/л. Рівень пепсиногену-I має тенденцію до лінійного зменшення при прогресуванні атрофії слизової оболонки шлунка [Sipponen P. // J. Clin. Gastroenterol.2001. V. 32. P. 196-202].

5 Запропонований спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів виконувався в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2009-2011 років і апробований на 81 пацієнті (44 жінки та 37 чоловіків). Середній вік обстежуваних становив $48,7 \pm 1,8$ років. В структурі патології шлунково-кишкового тракту переважали ФШД - 48,15 % (39 випадків), ГЕРХ - 30,86 % (25 випадків) та пептична виразка дванадцятипалої кишки - 9,88 % (8 випадків). Меншу частину (по 10 1 випадку 1,23 %) становили пептична виразка шлунка, гастропарез, ахалазія кардії, функціональна печія, невстановлена відрижка, СПТК, функціональний закреп, globus histericus. Усі хворі попередньо пройшли фіброезофагогастродуоденоскопію.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: вік до 15 років або після 80 років, вагітність та лактація. В нього не включалися пацієнти, які перенесли резекцію шлунка, стравоходу, підшлункової залози або ваготомії, пластику стравоходу, які мали синдром Золлінгера-Еллісона, неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона у активній фазі, хронічну серцеву недостатність вище ШФК за NYHA, хронічні захворювання нирок з ШКФ <30 мл/хв., легенеvu недостатність вище II ст., явища печінкової енцефалопатії вище II ст., портальної гіпертензії II-IV ст. за Baveno.

20 За 3 доби до спостереження пацієнтам заборонялося приймати кислотознижуючі препарати, а саме ІПП та H2-гістаміноблокатори, що можуть спотворити показники інтрагастрального рН-моніторингу.

В результаті дослідження отримані наступні дані: 1) переважання пацієнтів із нормо- та гіперацидністю, що відповідає характеристиці вибору групи; 2) середній рівень сироваткового пепсиногену-I становить 116,9 мкг/л, що відповідає середньостатистичним даним.

Проведення кореляційного аналізу між рівнем сироваткового пепсиногену-I та показниками інтрагастрального рН-моніторингу показало достовірний помірний зв'язок. Зокрема, коефіцієнт Пірсона між рівнем мінімального рН в базальних умовах (рН1) та значенням пепсиногену-I становив $r = -0,534$ ($P < 0,0001$); між рівнем мінімального рН протягом першої години після сніданку (рН2) та пепсиногеном-I - $r = -0,531$ ($P < 0,0001$); між рівнем мінімального рН протягом другої години після сніданку (рН3) та пепсиногеном-I - $r = -0,419$ ($P < 0,0001$); між загальним часом залуження шлунка (t1) та пепсиногеном-I - $r = -0,487$ ($P < 0,0001$); між показником часу залуження шлунка після стандартного сніданку на рівні порогового значення рН 3,5 од. (t1) та рівнем пепсиногену-I становив $r = -0,541$ ($P < 0,0001$). Тобто найкращі показники були у мінімального рН в базальних умовах (рН1) та часом залуження до межі 3,5 од. рН (t2), але і вони не могли нас повністю задовольнити. Для покращення діагностики було запропоновано розділити ці дані на чотири класифікаційні варіанти відповідно до характерних патернів кислотоутворення (Таблиця).

40 Шляхом проведення математичного аналізу отриманих результатів було встановлено достовірно високий ступінь кореляційного зв'язку між показниками класифікаційних патернів кислотоутворення (охарактеризовані вище) та рівнем сироваткового пепсиногену-I [коефіцієнт кореляції Пірсона $r = 0,6688$ [ДІ 95 % 0,5275-0,7741; $P < 0,0001$]. Це у свою чергу засвідчує, що зниження рівня пепсиногену-I корелює з погіршенням стану кислотопродукції та відповідним переважанням при цьому першого та другого типу кислотоутворення.

45 Виділення саме чотирьох патернів кислотоутворення обґрунтовувалося тим, що спроба в ході дослідження розбити отримані дані на більшу кількість категорій, зокрема на сім, не забезпечило покращення результативності порівняно із виділенням чотирьох типів. Це надає можливість використовувати дані критерії у практичній лікарській діяльності з метою визначення стану слизової оболонки шлунка. Вигляд типової інтрагастральної рН-грами у хворого на ФШД з патерном кислотопродукції 3-го типу - "нормацидність" зображено на фіг. 1.

Наступним етапом дослідження було встановлення інформативності основних патернів (типів) кислотоутворення за допомогою визначення AUC (area under curve) ROC-кривої (receiver operator characteristic) та розрахунку "найкращої точки відсікання" (the best cut-off point).

55 Гіперсекреторний гастрит визначався у 28 пацієнтів на основі підвищення рівня сироваткового пепсиногену-I понад 130 мкг/л. Співставлення шляхом статистичного аналізу цих даних із даними, отриманими в результаті проведення інтрагастрального-рН-моніторингу, дає змогу стверджувати, що запропонована нами методика може бути використана як спосіб діагностики гіперсекреторного гастриту у разі наявності наступних його діагностичних критеріїв: базальна гіперсекреція (рН_{min}<1,5 од.) з будь-яким залуженням шлунка після їжі або активним 60 кислотоутворенням (рН_{min}=1,5-1,8 од.) з залуженням (рН>3,5 од.) тривалістю не більше 12

хвилин (AUC ROC-curve 0,755 [ДІ 95 % 0,647-0,844; P<0,0001]). При цьому чутливість даної методики становить 80 %, специфічність - 66,67 % (Фіг. 3 А).

Атрофічний гастрит діагностувався у 6 пацієнтів у разі встановлення рівня пепсиногену-I нижче 50 мкг/л. Статистичний аналіз взаємозв'язку між даними показниками та значеннями інтрагастрального рН показує наявність у хворих визначених нами критеріїв першого класифікаційного типу кислотоутворення (відсутність активної продукції соляної кислоти в базальних умовах (pH_{min}>5 од.) та відсутність збудження секреції з рН<3,5 од. до 90 хвилини моніторингу (AUC ROC-curve 0,954 [ДІ 95 % 0,885-0,989; P<0,0001])). Чутливість визначенням патерну "гіпо-анацидний тип" становить 83,3 % та специфічність 100 % (Фіг. 3Б).

Дана методика базується на урахуванні інтегративних показників інтрагастрального рН-моніторингу, що достовірно характеризують стан слизової оболонки шлунка. Крім того, обов'язкове проведення вимірювання кислотності у вертикальній та горизонтальній позиціях тіла пацієнта у свою чергу дає змогу уникнути ряду технічних помилок реєстрації даних рН та відповідно покращує точність отримання результатів. При цьому діагностика атрофічного гастриту є достовірно кращою, ніж гіперсекреторного, що відповідає загальним положенням про внутрішньошлункову рН-метрію.

Отже, запропонована методика "Спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів" дає можливість швидко (протягом трьох годин) та достовірно діагностувати у обстежуваних пацієнтів наявність атрофічного чи гіперсекреторного типу гастриту в будь-якому медичному закладі, незалежно від його профілю, де наявне обладнання для проведення інтрагастрального рН-моніторингу або звичайний медичний рН-метр з періодичним записом показників кислотності кожні 3-5 хвилин у протокол спостереження.

Таблиця

№ типу	Назва типу	Характеристика типу
1 тип	Гіпоанацидний	Відсутність активної продукції соляної кислоти в базальних умовах (pH _{min} >5 од.) та постпрандіальних, з досягненням стабільного (2 хвилини та більше) рН<3,5 од. пізніше 90 хвилини після стандартизованого сніданку або відсутності збудження секреції
2 тип	Гальмівний	Неактивна продукція соляної кислоти в базальних умовах (pH _{min} >2,5 од.) або її відсутність (pH _{min} >5 од.) та збудження секреції з досягненням стабільного (2 хвилини та більше) рН<3,5 од. до 90 хвилини після стандартизованого сніданку
3 тип	Нормацидний	В базальних умовах присутнє активне кислотоутворення (pH _{min} =1,5-2,5 од.) та після стандартизованого сніданку присутнє залуження з рН>3,5 од. тривалістю 12-70 хвилин
4 тип	Гіперацидний	В базальних умовах присутнє перезбуджене кислотоутворення (pH _{min} <1,5 од.) з будь-яким залуженням шлунка після їжі або присутнє активне кислотоутворення (pH _{min} =1,5-1,8 од.) та після стандартизованого сніданку присутнє залуження з рН>3,5 од. тривалістю не більше 12 хвилин

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

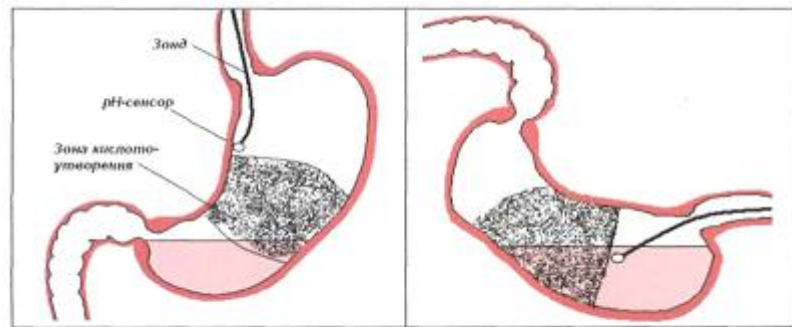
Спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів, що включає інтрагастральний рН-моніторинг до та після прийому стандартизованого сніданку, який **відрізняється** тим, що використовують сніданок-подразник, ідентичний природному, подовжують час спостереження після прийому сніданку до 135 хв. з обов'язковим розташуванням тіла пацієнта у вертикальній та горизонтальній позиціях, і при відсутності активної продукції соляної кислоти в базальних умовах (pH_{min}>5 од.) та відсутності збудження секреції з рН<3,5 од. до 90 хвилини після прийому їжі діагностують атрофічний гастрит, а при базальному перезбудженні кислотоутворення (pH_{min}<1,5 од.) з будь-яким залуженням шлунка після їжі або активним кислотоутворенням (pH_{min}=1,5-1,8 од.) із залуженням (рН>3,5 од.) тривалістю не більше 12 хвилин діагностують гіперсекреторний гастрит.

30

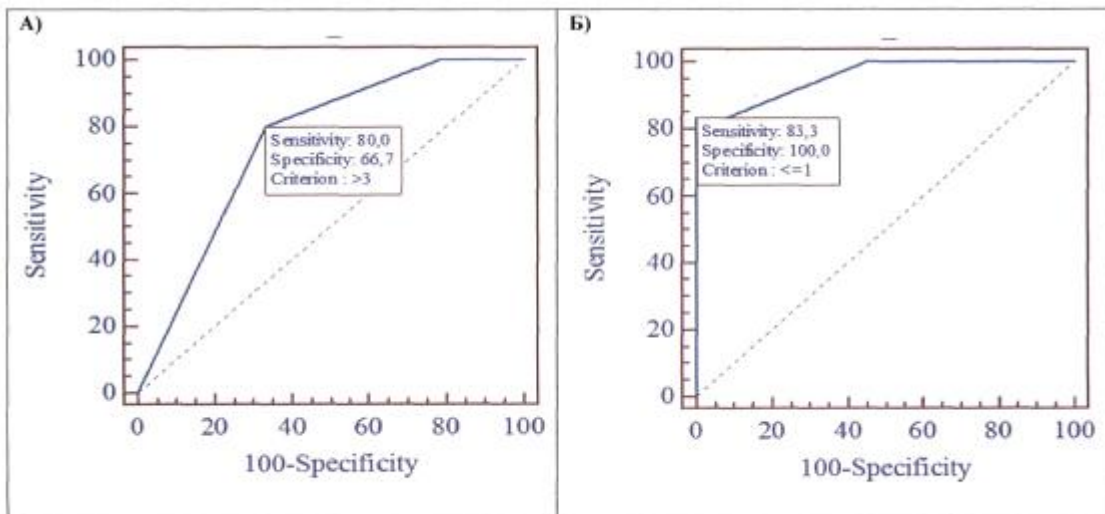
35



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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