



MD 2396 F1 2004.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2396** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 K 35/14;
A 61 P 1/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2003 0267 (22) Data depozit: 2003.11.13	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.03.31, BOPI nr. 3/2004
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: CICALA Efstafii, MD; ȘROIT Isac, MD; GHIDIRIM Gheorghe, MD; POPA Gheorghe, MD; CAMIȘ Elena, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) **Metodă de tratament al ulcerelor duodenale cronice și recidivante
postoperatorii**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină și anume la gastroenterologie și este destinată pentru tratamentul ulcerelor duodenale cronice și recidivante postoperatorii de dimensiuni mici cuprinse între 0,5...1,3 cm.

10
Esența invenției constă în aceea că pacientului i se prescrie dietă, regim alimentar și endoscopic în mucoasa din jurul ulcerului se administrează super-

5
natant, care se obține la incubarea autolimfocitelor în decurs de 0,5...48,0 ore la 37°C, într-o cantitate de 2,5...3,0 ml de 2...3 ori la un interval de 2...3 zile.

2
Revendicări: 1

MD 2396 F1 2004.03.31

MD 2396 F1 2004.03.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și anume la gastroenterologie și este destinată tratamentului ulcerelor duodenale cronice și recidivante postoperatorii de dimensiuni mici cuprinse între 0,5...1,3 cm.

5 Este cunoscută metoda de terapie antiulceroasă, care include dietă, regim alimentar și indicarea unui complex de remedii medicamentoase [1]. Pacienților li se prescriu următoarele preparate:

- preparate anticolinergice, de exemplu atropină *per os* câte 5...8 picături soluție de 0,17, platifilin câte 0,002...0,005 g – aceste preparate se administrează cu 30...40 min înainte de masă sau cu 1 oră înainte de apariția presupusă a durerilor;

10 - blocați selectivi ai colinoreceptorilor M_1 , de exemplu gastrocepină;

- blocați ai H_2 – histaminoreceptorilor, de exemplu cimetidină câte 200 mg de 3 ori pe zi imediat după masă și 400 mg pe noapte;

- inhibitori ai pompei protonice - omeprazol, câte 20 mg o dată în zi timp de 2...3 săptămâni;

15 - remedii, care sporesc proprietățile de apărare ale mucoasei, de exemplu de-nol, câte 1...2 pastile de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de masă și pe noapte. De asemenea se utilizează:

- tratamentul topic, care presupune introducerea endoscopică în mucoasa din jurul ulcerului a diferitelor remedii medicamentoase (novocaină, heparină etc.), se fac aplicații pe aria ulcerului cu materiale care formează pelicule sau clei medicamentos.

20 Dezavantajul metodei de tratament cunoscute este vindecarea îndelungată a defectului ulceros și posibilitatea apariției efectelor secundare datorate remediilor medicamentoase administrate.

Problema pe care o rezolvă invenția este reducerea termenelor de tratament și a sarcinii medicamentoase asupra organismului pacientului.

25 Problema se soluționează prin aceea că pacientului i se prescrie dietă, regim alimentar, endoscopic în mucoasa din jurul ulcerului se administrează supernatant, care se obține la incubarea autolinfocitelor în decurs de 30 min...48 ore la 37°C, într-o cantitate de 2,5...3,0 ml de 2...3 ori la un interval de 2...3 zile.

30 Supernatantul conține substanțe active în sens biologic, care favorizează procesele fermentative și biochimice în organism și contribuie la activizarea reacțiilor imune, la sinteza proteinelor, la inhibarea reacției inflamatoare. Ca urmare are loc dispariția procesului inflamator și regenerarea țesuturilor. Aceste procese devin mai pronunțate în cazul administrării în mucoasa din jurul ulcerului a supernatantului, care conține un complex de interleukine IL4, IL8, IL10, ce contribuie la trombogeneză vaselor sanguine ale ulcerului, accelerarea cicatrizării și totodată asigură un efect antialgic.

35 Rezultatul constă în activizarea reacțiilor imune și a sintezei proteinelor, în inhibarea reacției inflamatoare, acțiunea antialgică, ceea ce conduce la efecte rezolutive și regenerative, deci la accelerarea epitelizării ulcerului.

40 Supernatantul se obține în modul următor. Prelevarea sângelui de la pacient se efectuează în mod aseptik într-o cantitate cuprinsă între 2...20 ml, adăugând în el 20...100 UI de heparină la 1 ml de sânge. Separarea celulelor imunocompetente se efectuează în condiții sterile pe un gradient de densitate cu scopul separării lor de eritrocite, granulocite și plasma sângelui, care pot influența negativ asupra evoluției procesului patologic inflamator sau a unui proces patologic de altă natură, precum și pentru obținerea unei concentrații stabile a celulelor separate. Celulele imunocompetente se includ în mediu de cultură (mediul RPMI-1640, Eagle, TC 199, etc.), adăugând 10...15% ser embrionar de vițel inactivat preliminar sau autoser (dacă nu sunt contraindicații), scopul fiind restabilirea membranelor celulare care pot fi lezate în timpul separării celulelor.

45 Cultura celulară se menține în termostat la temperatura de 37°C timp de 30 min...48 ore și mai durabil (după caz). În cazul în care bolnavul suferă de o stare imunodeficientă determinată prin examinarea preliminară a stării imune, se produce timp de 24...48 ore incubarea celulelor în mediile sus-menționate adăugând preparate imunomodulatoare, scopul fiind stimularea funcției lor proliferative.

50 După expirarea termenului de incubare cultura celulară se separă de mediul de cultură și se suspensionează în 2...5 ml de ser fiziologic steril. După aceasta se separă lichidul supernatant.

55 Apoi se efectuează gastroduodenoscopia. Prin canalul fibrogastroscoopului se introduce un tub subțire și lung, dotat la capătul distal cu un ac de lungimea 0,5 cm. Capătul proximal este adaptat pentru a putea fi unit la o seringă, în care se află lichidul supernatant. Lichidul supernatant se introduce în trei puncte situate simetric unul față de altul în mucoasa preulceroasă câte 1 ml în fiecare punct, folosind în felul acesta 3 seringi, fiecare conținând câte 1 ml de lichid supernatant.

MD 2396 F1 2004.03.31

4

Metoda propusă a fost aprobată la Catedra de Chirurgie Generală și Semiologie în comun cu Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Mamei și Copilului al Ministerului Sănătății din Republica Moldova.

5 Acestui tratament au fost supuși 12 bolnavi cu ulcer duodenal cronic – 9 bărbați și 3 femei și 5 pacienți (toți bărbați) cu ulcer recidivat postoperator. Acești bolnavi au format lotul de bază; lotul martor care a fost tratat în mod tradițional (fără stimularea endoscopică locală) cuprinde 32 bolnavi cu aceleași forme patologice ca și la bolnavii din lotul de bază.

10 La bolnavii cu ulcer duodenal cercetați endoscopic s-a evidențiat că ulcerile se localizau constant în prima porțiune a duodenului, până la 3 cm de pilor și aveau un diametru de la 0,6 până la 1,3 cm. 11 bolnavi aveau câte 1 ulcer duodenal ($\approx 91,6\%$), iar un bolnav – 2 ulcere duodenale ($9,4\%$).

În grupa bolnavilor cu ulcer recidivat postoperator la toți cei 5 pacienți s-a depistat câte un ulcer (diametrul de 0,5...0,8 cm) plasat în zona anostomozei gastrojejunale. Doi bolnavi au refuzat un nou tratament chirurgical, ceilalți 3 aveau contraindicații din cauza patologiei asociate.

15 Vârsta bolnavilor cu ulcer duodenal varia de la 37 la 62 ani. Conform observațiilor noastre, durerea a fost înregistrată practic la toți bolnavii cu ulcer duodenal și recidivat postoperator. Intensitatea durerii era diversă, fiind în raport de localizarea ulcerului, dimensiunile lui, perioada zilei, vârsta pacientului și aciditatea stomacală.

20 Frecvența semnelor dispeptice varia de la un bolnav la altul constituind în mediu: eructație $70,5\%$ (12), greață $47,05\%$ (8), pirosis $35,2\%$ (6), vomă $17,6\%$ (3), sindrom astenovegetativ prezentau $64,7\%$ (11) bolnavi.

25 Prezența infecției *Helicobacter pylori* a fost studiată prin examenul histologic prin biopsie și testul ureazic. La bolnavii cu ulcer duodenal cronic frecvența depistării infecției *Helicobacter pylori* a fost următoarea: examen histologic pozitiv (biopsie) – $91,6\%$ (11), test ureazic – $83,3\%$ (10). La bolnavii cu ulcer recidivat postoperator infecția *Helicobacter pylori* a fost depistată prin ambele metode sus-menționate în 100% cazuri.

Toți bolnavii din lotul de bază au fost supuși unui tratament care consta în injectarea pe perimetrul ulcerului a supernatantului, obținut din sângele periferic al bolnavului recoltat cu o zi înainte de procedură. Procedura se efectua de două ori la un interval de 2...3 zile.

30 Endoscopic bolnavii prezentau ulcere cronice, ce reprezentau un defect al mucoasei de la 0,6 până la 1,3 cm în diametru, cu formă rotundă, ovală sau mai rar fisurată. Marginile clare, uneori neregulate, uniform delimitate de mucoasa adiacentă. În majoritatea cazurilor ulcerile erau adânci, cu marginile înalte și abrupte, fundul neted acoperit de un strat fibros de culoare surie sau gălbuie. Mucoasa din jurul ulcerului hiperemiată, edemațiată cu aspect inflamator și forma unui burelet perulceros, bine delimitat de mucoasă.

35 La a doua endoscopie, după 2...3 zile de la injectarea lichidului supernatant, se remarcă o evidentă accelerare a proceselor reparative în aria ulcerelor. Ele s-au micșorat în dimensiune, inclusiv în adâncime, căpătând o formă ovală fisurată sau liniară; totodată s-au micșorat și dimensiunile bureletului inflamator perulceros, el a devenit mai plat, iar ulcerul mai superficial din cauza dezvoltării țesutului granular și diminuării edemului tisular. La fibrogastroduodenoscopia de control efectuată peste 7...9 zile după stimulare s-a constatat că la toți bolnavii ulcerile s-au cicatrizat complet.

Clinic, sindromul algic la acești bolnavi a dispărut la a 5...9-a zi de la începutul tratamentului, pe când în lotul martor el se menținea timp de 7...19 zile.

45 Statutul imun la bolnavii lotului de bază (tratată endoscopic) a evidențiat o dinamică pozitivă a tuturor indicilor ce tindeau spre normalizare.

50 Lotul martor a constat din 32 pacienți: 25 bărbați ($\approx 78\%$) și 7 femei ($\approx 22\%$). La ei a fost depistat câte un ulcer duodenal localizat, ca și în lotul de bază, până la 3 cm de pilor. Dimensiunile lor, forma, adâncimea nu se deosebeau de cele din lotul de bază. Bolnavii se tratau tradițional: H₂ – blocatori ai histaminei, blocatori ai pompei de protoni (omeprazol etc.), remedii contra *Helicobacter pylori*, antiacide, sedative, dietă, regim. Controlul endoscopic s-a efectuat regulat la 2...3 zile după începutul tratamentului, iar mai departe la 7...9, 12...13, 17...19 și 22...23 zile. Endoscopic a fost marcată o dinamică pozitivă a ulcerului spre cicatrizare, care macroscopic nu se deosebea de cea care a fost marcată în lotul de bază, dar decurgea mult mai lent. La 22 pacienți cu ulcerul cu diametrul inițial de 0,6...0,8 cm cicatrizarea a avut loc la a 17...19-a zi, la ceilalți 10, la care diametrul inițial era de 0,9...1,3 cm, cicatrizarea completă a fost documentată numai la a 22...23-a zi.

55 Concluzie: Tratamentul ulcerului duodenal cronic și recidivat postoperator prin metoda endoscopică cu supernatant accelerează procesele de regenerare locală și reduce termenul de cicatrizare a ulcerului.

Exemplu

60 Bolnavul N. în vârstă de 52 ani a fost internat în Secția de Chirurgie nr. 2 a SCM nr. 1 din mun. Chișinău cu sindrom algic epigastral, vomă, grețuri și anamneză ulceroasă timp de 11 ani. La FEGDS

MD 2396 F1 2004.03.31

5

de control a fost depistat un ulcer bulbar duodenal cronic pe peretele postero-medial cu diametrul de 0,8...1,0 cm cu semne de acutizare. Deformație postcicatriceală a duodenului. Endoscopic ulcerul era adânc, cu marginile înalte și abrupte, fundul acoperit de un strat fibros de culoare surie-galbenă. Mucoasa din jurul ulcerului hiperemiată, edemațiată și forma un burelet periulceros bine delimitat de mucoasă.

5

Bolnavului i-a fost aplicată metoda de injectare a lichidului supernatant în trei puncte în mucoasa periulceroasă a câte 1 ml.

La a doua endoscopie, după 3 zile de la injectarea lichidului supernatant, se remarcă o evidentă accelerare a proceselor reparative în aria ulcerului. Ulcerul s-a micșorat în dimensiune (0,4...0,7 cm), inclusiv în adâncime, căpătând o formă liniară. Totodată s-au micșorat dimensiunile buretelului inflamator periulceros, el devenind mai plat, iar ulcerul mai superficial din cauza dezvoltării țesutului granular și diminuării edemului tisular.

10

Așadar, peste 3 zile a fost repetată procedura de injectare a lichidului supernatant în aria periulceroasă. La FEGDS de control efectuată peste 8 zile de la prima procedură s-a constatat că ulcerul este cicatrizat complet. Semnele clinice au avut o tendință de diminuare după prima procedură și au dispărut către a 8-a zi. De remarcat faptul că bolnavul nu a primit altă terapie medicamentoasă antiulceroasă decât cea stimulată local prin injectarea lichidului supernatant.

15

20

(57) Revendicare:

Metodă de tratament al ulcerelor duodenale cronice și recidivante postoperatorii, care include dietă, regim alimentar și administrarea endoscopică a remediului medicamentos în mucoasa din jurul ulcerului, **caracterizată prin aceea că** în calitate de remediu medicamentos se utilizează supernatant obținut la incubarea autolinfocitelor în decurs de 0,5...48,0 ore la 37°C, care se administrează de 2...3 ori la o cură de tratament câte 2,5...3,0 ml cu intervalul dintre administrări de 2...3 zile.

25

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л. и др. Руководство по гастроэнтерологии. Москва, Медицина, 1995, т. 1, с. 506 - 525

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0267		
(22) Data depozit: 2003.11.13		
(51) ⁷ : A 61 K 35/14; A 61 P 1/04		
Titlul : Metodă de tratament al ulcerului duodenal cronic și recidivant postoperator		
(71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD		
Termeni caracteristici : ulcer, duodenal, supernatant		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD) Baza de date naționale: 1994-2003		
(EA) Бюллетень Евразийского патентного ведомства: 1996-2003		
(SU) colecția de certificate de autor la BRIT		
Int. Cl. ⁷ : A 61 K 35/14; A 61 P 1/04		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	SU 724141 A 30.03.1980	1
A	SU 1337100 A1 15.09.1987	1
A	SU 1480820 A1 23.05.1989	1
A	MD 1052 G2 31.10.1998	1
A	MD 1119 G2 31.12.1998	1
A	MD 1135 G2 31.09.1999	1
A	MD 1137 G2 31.09.1999	1
A	MD 1151 G2 28.02.1999	1
A	MD 1474 G2 31.05.2000	1
A	MD 1475 G2 31.05.2000	1
A	MD 1682 G2 30.06..2001	1

<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II	<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general	T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 2004.01.13	
Examinatorul:	TIMONIN Alexandr