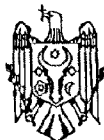




MD 451 Y 2011.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **451** ⁽¹³⁾ **Y**
(51) Int.Cl: *A61B 10/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2011 0016 (22) Data depozit: 2011.01.14	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.12.31, BOPI nr. 12/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚURCAN Svetlana, MD; DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; TOFAN-SCUTARU Liudmila, MD; PELTEC Angela, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulcerose**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la gastroenterologie, în special la metode de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulcerose.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se determină simptomele clinice ale colitei ulcerose și în sânge cantitatea dialdehidei malonice, superoxiddismutazei eritrocitelor și catalazei eritrocitelor și, în cazul în care conținutul dialdehidei malonice este cuprins în

2
limitele 4,3...4,9 μmol/ml, superoxiddismutazei eritrocitelor 30,1...37,9 u/mgHb, iar al catalazei eritrocitelor 304,4...371,2 u/mgHb, se diagnostichează o remisiune completă a colitei ulcerose.

Revendicări: 1

MD 451 Y 2011.12.31

(54) Method for diagnosis of complete remission of ulcerative colitis

(57) Abstract:

1
The invention relates to gastroenterology,
in particular to methods for diagnosis of
complete remission of ulcerative colitis.

The method, according to the invention,
consists in that there are determined the
clinical symptoms of ulcerative colitis and in
the blood the quantity of malonic dialdehyde,
erythrocyte superoxide dismutase and erythro-
cyte catalase and, if the content of malonic

2
dialdehyde is within 4.3...4.9 $\mu\text{mol/ml}$, of
5 erythrocyte superoxide dismutase 30.1...37.9
u/mgHb and erythrocyte catalase 304.4...371.2
u/mgHb, is diagnosed a complete remission of
10 ulcerative colitis.

Claims: 1

15

(54) Метод диагностики полной ремиссии язвенного колита

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к гастроэнтеро-
логии, в частности к методам диагностики
полной ремиссии язвенного колита.

Метод, согласно изобретению, заклю-
чается в том, что определяют клинические
симптомы язвенного колита и в крови
количество малонового диальдегида, супер-
оксиддисмутаза эритроцитов и каталазы

2
эритроцитов и в случае если содержание
5 малонового диальдегида находится в пре-
делах 4,3...4,9 мкмоль/мл, супероксид-
дисмутаза эритроцитов 30,1...37,9 ед/мгНб,
а каталазы эритроцитов 304,4...371,2
10 ед/мгНб, диагностируют полную ремиссию
язвенного колита.

П. формулы: 1

15

Descriere:

Invenția se referă la gastroenterologie, în special la metode de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulceroase.

5 Se cunoaște metoda de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulceroase, care constă în aceea că se apreciază simptomele clinice și datele endoscopice ale pacientului cu colită ulceroasă prin metoda colonoscopiei, și în cazul în care se stabilește că lipsesc simptomele clinice ale colitei ulceroase, iar endoscopic se vizualizează cicatrizarea mucoasei colonului, se diagnostichează remisiunea completă a colitei ulceroase [1].

10 Dezavantajul acestei metode constă în aceea că este necesară examinarea endoscopică a colonului, adică o examinare invazivă, traumatizantă, relativ costisitoare, care nu este confortabilă pentru pacient. Deseori este necesar de a efectua repetat examinarea endoscopică a colonului din cauza evoluției cronice recidivante a bolii. Acest lucru este anevoios pentru pacient, sporind totodată riscul apariției complicațiilor, caracteristice bolii, precum și procedurii ca atare de examinare endoscopică.

15 Problema pe care o soluționează invenția este efectuarea unei diagnosticări veridice și moderne a remisiunii complete a colitei ulceroase printr-o metodă atraumatică și mai puțin costisitoare.

20 Metoda, conform invenției, constă în aceea că se determină simptomele clinice ale colitei ulceroase și în sânge cantitatea dialdehidei malonice, superoxiddismutazei eritrocitelor și catalazei eritrocitelor și în cazul în care conținutul dialdehidei malonice este cuprins în limitele 4,3...4,9 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor 30,1...37,9 u/mgHb, iar al catalazei eritrocitelor 304,4...371,2 u/mgHb, se diagnostichează o remisiune completă a colitei ulceroase.

25 Remisiunea clinică a bolii, care se manifestă prin dispariția tuturor acuzelor și a simptomelor de multe ori nu este însoțită de remisiunea completă, adică de vindecare și lipsa inflamației în mucoasa intestinală. În același timp, diagnosticul remisiunii complete a bolii constituie un factor decisiv pentru determinarea tacticii de tratare a pacientului, selectarea medicamentelor și duratei tratamentului.

30 Avantajul metodei solicitate constă în aceea că rapid și cert, printr-o metodă puțin invazivă și relativ ieftină, fără a crea disconfort pacientului, se poate determina în sânge conținutul dialdehidei malonice, superoxiddismutazei eritrocitelor și al catalazei eritrocitelor și diagnostica prezența sau lipsa remisiunii complete a colitei ulceroase. Veridicitatea metodei de determinare a remisiunii bolii cu ajutorul nivelului dialdehidei malonice constituie 95%, specificitatea 93% ; pentru superoxiddismutaza eritrocitelor 72 și, respectiv, 95% ; iar pentru catalaza eritrocitelor 100 și 89%. Tocmai de aceea utilizarea celor trei teste descrise mai sus dă practic rezultatul de 100%.

40 Cercetările au fost efectuate la baza Clinicii de gastroenterologie și hepatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” din Chișinău. În studiu au fost incluși 62 de bolnavi cu colită ulceroasă în faza de acutizare, care au fost tratați în staționar în perioada 2006-2009. Diagnosticul de colită ulceroasă era stabilit în baza datelor clinice și confirmat de examinarea endoscopică și histologică. În funcție de localizarea patologiei, în perioada de acutizare colita era divizată în proctită/proctosigmoidită, proctită pe stânga și colită generalizată. Activitatea bolii a fost evaluată după scara modificată Truelove&Witts (Carter M. J., Lobo A.J., Travis S. P. L. on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53 (Suppl. V): 1-16) și scara Mayo (Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adult (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am. J. Gastroenterol. 2004, 95: 1371-1385).

50 Indicii de laborator care reflectă activitatea bolii, așa ca viteza de sedimentare a eritrocitelor, hemoglobina, proteina C reactivă, trombocitele etc. de asemenea au fost determinați la fiecare pacient. Din studiu au fost excluse persoanele care anterior au suportat o intervenție chirurgicală, afecțiuni inflamatorii cronice sau acute de origine infecțioasă, precum și cele care au utilizat medicamente pe parcursul ultimei luni până la includerea în studiu (cu excluderea terapiei pentru colită ulceroasă). Toți pacienții au fost monitorizați un timp îndelungat (durata medie constituie 2,7 ani) sau până la atingerea remisiunii complete. Remisiunea completă se aprecia când dispăreau simptomele clinice, indicele

- activității bolii era mai mic de 3 după scările enumerate timp de cel puțin 3 luni și mucoasa era vindecată după datele examinării endoscopice. Remisiunea completă (fără tratament chirurgical și aplicarea terapiei imunomodulatoare) a fost atinsă la 22 de pacienți. În grupa de control au fost incluse 52 de persoane practic sănătoase. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților cu colită ulceroasă și indicii demografici ai persoanelor din grupa de control sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

	Colită ulceroasă		Grupa de control
	Acutizare	Remisiune	
Numărul de persoane	62	22	52
Sex (f/m)	32/30	13/9	29/23
Varsta medie (ani)	44,5±13,4	45,3±12,7	37,2±9,7
Varsta la debutul bolii	39,8±13,8	39,9±13,2	
Morbiditatea			
Proctosigmoidită	29(46,8%)		
Colită pe stânga	19(30,6%)		
Colită generalizată	14(22,6%)		
Activitatea acutizării			
Truelove&Witts	7,5±2,6	1,5±0,5	
Mayo	7,6±2,3	1,5±0,5	

- De la toți bolnavii la includerea în studiu (în faza de acutizare a bolii), la atingerea remisiunii clinice, precum și la confirmarea remisiunii complete (endoscopice) a bolii au fost prelevate probe de sânge pentru determinarea indicilor stresului oxidativ și ai activității sistemului antioxidant. Gradul stresului oxidativ a fost apreciat după conținutul dialdehidei malonice – produs al oxidării peroxidice a lipidelor. Nivelul activității anti-oxidante a fost determinat după conținutul de antioxidanți enzimatici: superoxiddismutaze și catalaze în eritrocitele sangvine.

Datele cercetărilor de laborator sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

- Indicii stresului oxidativ și ai activității antioxidante în sânge pentru grupele de studiu

Indice	Grupa de control	Colită ulceroasă	
		Acutizare	Remisiune completă
	n=52	n=62	n=22
Dialdehidă malonică (μmol/ml)	4,5±0,3	6,2±0,6	4,6±0,3
Superoxiddismutaza eritrocitelor (u/mgHb)	31,2±3,8	47,0±5,8	34,0±3,9
Catalaza eritrocitelor (u/mgHb)	332,1±29,4	452,7±60,1	337,8±33,4

- Din datele prezentate în tabel este evident că conținutul de dialdehidă malonică este cu mult mai ridicat ($p<0,001$) la pacienți în cazul acutizării bolii în comparație cu persoanele din grupa de control și cu persoanele, la care s-a obținut remisiunea completă a bolii. Nivelul dialdehidei malonice la atingerea remisiunii bolii s-a micșorat cu mult, iar în cazul remisiunii complete coincide cu indicii grupei de control. Schimbări similare au loc și cu conținutul de antioxidanți enzimatici din sânge: se menționează o creștere esențială ($p<0,001$) în cazul acutizării bolii și micșorarea indicilor până la nivelul caracteristic pentru persoanele practic sănătoase (fără afecțiuni inflamatorii cronice și/sau acute).

Metoda se efectuează în felul următor: se determină simptomele clinice ale colitei ulceroase și în sânge cantitatea dialdehidei malonice, superoxiddismutazei eritrocitelor și catalazei eritrocitelor și, în cazul în care conținutul dialdehidei malonice este cuprins în

limitele 4,3...4,9 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor 30,1...37,9 u/mgHb, iar al catalazei eritrocitelor 304,4...371,2 u/mgHb, se diagnostichează o remisiune completă a colitei ulceroase.

Exemplul 1

- 5 Pacienta S., a.n. 1970, s-a îmbolnăvit în august 2007, diagnosticul a fost stabilit la internare la 8-21 octombrie 2007. După excluderea unei patologii infecțioase și după indicii caracteristici clinici (scaun cu eliminarea unei cantități moderate de sânge de 6...10 ori pe zi, inclusiv noaptea, tenesme, astenie, febră până la 37,4°C, dureri în articulațiile genunchiului și tibiotarsiene), endoscopic (inflamația difuză a mucoasei până la nivelul unghiului splenic, eroziuni și ulceratii multiple acoperite cu fibrină, hemoragii pronunțate de contact, iar pe alocuri și spontane) și histologic (simptome pronunțate ale unei inflamații nespecifice cu abcesul criptelor) a fost stabilit diagnosticul: colită ulceroasă cu afectarea colonului stang, acutizare de grad sever. Indicii de laborator, de asemenea, au confirmat un grad sever de activitate a acutizării: viteza de sedimentare a eritrocitelor 24
- 10 mm/oră, trombocite 478·10⁹/ml, leucocite 10,6·10⁹/ml, proteină C reactivă 72 mg/ml. Dialdehida malonică a constituit 6,7 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutaza eritrocitelor 53 u/mg Hb și catalaza eritrocitelor 413 u/mg Hb.

- În calitate de terapie de bază pacienței i s-a indicat un tratament complex cu mesalazină (4 g în pastile și 2 g în clismă pe zi) și budesonid (9 mg pe zi). Pe fondul terapiei
- 20 complexe indicate starea pacienței s-a îmbunătățit și pe parcursul unei luni a fost atinsă remisiunea clinică a bolii: normalizarea scaunului, fără sânge, au dispărut și alte acuze, starea generală s-a ameliorat. Indicii de laborator ai sangelui practic s-au normalizat: viteza de sedimentare a eritrocitelor 14 mm/oră, trombocite 310·10⁹/ml, proteină C reactivă 4 mg/ml. Însă la cercetarea coprologică s-au determinat leucocite și eritrocite, iar
- 25 la efectuarea sigmoidoscopiei au fost depistate eroziuni solitare în intestinul sigmoid, ceea ce nu permite să se constate remisiunea completă a bolii. În același timp, nivelul dialdehidei malonice constituie 6,2 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor 55 u/mgHb și al catalazei eritrocitelor 404 u/mgHb, ceea ce de asemenea confirmă lipsa remisiunii complete a bolii.

- 30 Bolnava a continuat tratamentul indicat pe parcursul următoarelor 3 luni cu micșorarea treptată a dozei medicamentelor și înlăturarea totală a budesonidului peste trei luni de tratament la o doză de întreținere de mesalazină de 2 g pe zi. Clinic la pacientă s-a păstrat tabloul remisiunii bolii. Peste 4 luni a fost efectuată colonoscopia de control, care a confirmat remisiunea completă a bolii. Totodată s-au normalizat indicii oxidării peroxidice a lipidelor și ai activității antioxidante a sangelui: dialdehida malonică 4,4 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutaza eritrocitelor 35 u/mgHb și catalaza eritrocitelor 365 u/mgHb, ceea ce corespunde cu indicii recomandabili pentru confirmarea remisiunii complete a bolii.

Exemplul 2

- 40 Pacientul D., a.n. 1954, a fost internat pe 16.07.2007 cu acuze la scaun frecvent, de 3...5 ori pe zi, scaun semiformat muco-sangvinolent, dureri periodice în partea stângă a abdomenului, care se intensifică înainte de defecare, astenie. Diagnosticul de colită ulceroasă a fost stabilit în 1988 în urma examinării endoscopice și histologice. Pe parcursul a 19 ani de evoluție a bolii s-au menționat recidive rare, o dată pe an și mai rar,
- 45 acutizările, de regulă, erau de grad moderat, a fost tratat cu mesalazină, însă o terapie îndelungată de întreținere nu i s-a administrat. Starea lui s-a înrăutățit cu 6 luni în urmă, s-a administrat mesalazină în doză de 2...3 g pe zi, însă o ameliorare semnificativă a stării nu s-a menționat: perioadele de ameliorare alternau cu acutizări peste 2...3 săptămâni după micșorarea dozei de mesalazină mai puțin de 1 g pe zi. La examinarea endoscopică:
- 50 edem difuz și hiperemia mucoasei, lipsa desenului vascular, multiple proliferări polipoase în rect, intestinul sigmoid și colonul descendent, pe alocuri eroziuni și hemoragii de contact; celelalte sectoare fără schimbări. La examinarea histologică a biopsatului: simptome de inflamație nespecifică de grad moderat. Indicii de laborator: viteza de sedimentare a eritrocitelor 18 mm/oră, trombocite 348·10⁹/ml, proteina C reactivă 10 mg/ml.
- 55 A fost stabilit diagnosticul: colită ulceroasă cu evoluție recidivantă, acutizare de grad moderat cu afectarea colonului stâng. Indicii oxidării peroxidice a lipidelor și ai activității antioxidante a sangelui de asemenea au confirmat prezența fazei active a bolii: dialdehida

- malonică 6,0 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutaza eritrocitelor 45 u/mgHb și catalaza eritrocitelor 421 u/mgHb. Ținând cont de perioada îndelungată fără remisiunea bolii pacientului i-a fost indicat tratament complex, care include mesalazină în pastile și clisme (4 g/zi) și prednisolon 30 mg/zi cu micșorarea treptată a dozei ultimului cu 5 mg în 10...15 zile și eliminarea totală a preparatului peste 3 luni de tratament. Remisiunea clinică a fost atinsă peste 3 luni de tratament, însă la rectomanoscopie s-au depistat semne ale unei inflamații de grad ușor (edem și hiperemie, desen vascular frust). Conținutul dialdehidei malonice constituia 6,1 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor 48 u/mgHb și al catalazei eritrocitelor 398 u/mgHb.
- 10 Pacientul a continuat tratamentul cu trecerea peste 3 luni la 3 g de desalazină pe zi și micșorarea treptată până la 2 g – terapia de întreținere. În următoarele 3 luni s-a păstrat remisiunea clinică a bolii pe baza terapiei de întreținere. La efectuarea colonoscopiei (peste 6 luni de la cea precedentă) nu au fost depistate simptome ale afecțiunii active în colon, indicii clinici și biochimici ai sângelui în limitele normei. Conținutul dialdehidei malonice - 4,1 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor - 35 u/mgHb și catalazei eritrocitelor - 308 u/mgHb, ceea ce corespunde cu indicii recomandabili pentru confirmarea remisiunii complete a bolii.
- 15
- 20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis. 2008, Nr. 2 (23), p. 5-6

(57) Revendicări:

Metodă de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulcerose care constă în aceea că se determină simptomele clinice ale colitei ulcerose, **caracterizată prin aceea că** suplimentar în sânge se determină cantitatea dialdehidei malonice, superoxiddismutazei eritrocitelor și catalazei eritrocitelor și, în cazul în care conținutul dialdehidei malonice este cuprins în limitele 4,3...4,9 $\mu\text{mol/ml}$, superoxiddismutazei eritrocitelor 30,1...37,9 u/mgHb, iar al catalazei eritrocitelor 304,4...371,2 u/mgHb, se diagnostichează o remisiune completă a colitei ulcerose.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2011 0016 (32) Data de prioritate recunoscută: (22) Data depozit: 2011.01.14 Raport de documentare internațională: ☐ da (54) Titlul: Metodă de diagnosticare a remisiunii complete a colitei ulcerose (67)* Nr. și data transformării cererii (71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (51) (Int.Cl): Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)		
II. Condiții de unitate a invenției: ☒ satisface ☐ nu satisface Note:		
III. Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note: ☒ satisface ☐ nu satisface		
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)		
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – „colită ulcerosă”, „remisiune completă” Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01) EA, CIS (Eapatis) – „язвенный колит”, „полная ремиссия” Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01) SU (nonpublic) – „язвенный колит”, „полная ремиссия” Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01)		
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	RU 2004107725 A 2005.09.10	1
A	RU 2319452 C1 2008.03.20	1
A	RU 94039331 A1 1996.09.20	1
A	RU 2321863 C1 2008.04.10	1
A	RU 2310850 C1 2007.11.20	1
A	MD 1390 G2 2000.12.31	1
A	MD 1391 G2 2000.12.31	1
A,D,C	Stange E.F., Travis., Vermeire S. et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. Jurnal of Crons and Colitis.2008, Nr.2 (23), p.5-6	1

* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării	2011-10-05	
Examinator	IUSTIN Viorel	