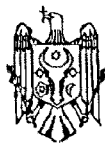




MD 726 Z 2014.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **726**⁽¹³⁾ **Z**

(51) Int.Cl: *G01N 33/74* (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2013 0132 (22) Data depozit: 2013.07.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.01.31, BOPI nr. 1/2014
(71) Solicitant: CHIȘCA Adrian, MD (72) Inventatori: CHIȘCA Adrian, MD; MEREUȚĂ Ion, MD; ȘVEȚ Veronica, MD (73) Titular: CHIȘCA Adrian, MD	

(54) **Metodă de pronostic al evoluției stărilor precanceroase gastrice la bărbați**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la gastrooncologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea evoluției stărilor precanceroase gastrice la bărbați.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se colectează 2...4 ml de salivă și se determină cantitatea interleucinei 6, apoi în stomac se introduce o sondă gastrică și se aspiră secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min, după care, subcutanat, se administrează un stimulator al secreției gastrice – pentagastrin 6 mg/kg, și se aspiră repetat secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la

2
intervale de 15 min, se determină secreția gastrică totală, apoi se efectuează fibrogastroscopia și se prelevă o porțiune din mucoasa gastrică din zona adiacentă a afecțiunii, în care prin metoda radioimună se determină nivelul de testosteron. În cazul în care valorile secreției acidului clorhidric sunt mai mici de 4 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 este mai mare de 47 ng/ml, iar nivelul testosteronului în țesut este mai mic de 21 ng/ml se pronosticează o evoluție nefavorabilă a stărilor precanceroase.

Revendicări: 1

MD 726 Z 2014.08.31

(54) Method for prognosticating the evolution of gastric precancerous states in men

(57) Abstract:

¹
The invention relates to medicine, in particular to gastrooncology and can be used for prognosticating the evolution of gastric precancerous states in men.

According to the invention, the claimed method consists in that is collected 2...4 ml of saliva and is determined the amount of interleukin-6, then into the stomach is introduced a gastric tube and is aspirated the basal gastric secretion in 4 samples, collected continuously, at intervals of 15 minutes, after which is subcutaneously administered a gastric secretion stimulator – pentagastrin 6 mg/kg, and is repeatedly aspirated the basal gastric

²
secretion in 4 samples, collected continuously, at intervals of 15 minutes, is determined the overall gastric secretion, then is carried out the fibrogastroscope and is drawn a portion of the gastric mucosa adjacent to the affected area, in which by means of radioimmunoassay method is determined the level of testosterone. In the case when the values of hydrochloric acid secretion are less than 4 mmol/hour, the amount of interleukin-6 is more than 47 ng/ml, and the testosterone level in the tissue is less than 21 ng/ml is predicted an unfavorable evolution of the precancerous states.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования течения желудочных предраковых состояний у мужчин

(57) Реферат:

¹
Изобретение относится к медицине, в частности к гастроонкологии и может быть использовано для прогнозирования течения желудочных предраковых состояний у мужчин.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что собирают 2...4 мл слюны и определяют количество интерлейкина 6, затем в желудок вводят желудочный зонд и аспирируют базальный желудочный секрет в 4 пробы, непрерывно собранные с интервалами в 15 мин, после чего подкожно вводят стимулятор желудочной секреции – пентагастрин 6 мг/кг, и заново аспирируют базальный

²
желудочный секрет в 4 пробы, непрерывно собранные с интервалами в 15 мин, определяют общий желудочный секрет, затем осуществляют фиброгастроскопию и извлекают часть слизистой оболочки желудка прилегающей к пораженной зоне, в которой при помощи радиоиммунного метода определяют уровень тестостерона. В случае, когда значения секреции соляной кислоты меньше 4 ммоль/час, количество интерлейкина 6 больше 47 нг/мл, а уровень тестостерона в ткани меньше 21 нг/мл прогнозируют неблагоприятное течение предраковых состояний.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la gastrooncologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea evoluției stărilor precanceroase gastrice la bărbați.

- 5 Se cunoaște că depistarea și tratamentul stărilor precanceroase ale stomacului reprezintă profilaxia secundară a cancerului gastric (Беспалов В. Г. Индивидуальная профилактика рака. Питер, 2001, p. 123-126).

- 10 În prezent la principalele stări precanceroase ale stomacului se referă gastrita cronică atrofică, ulcerul gastric și duodenal cronic și infectarea cu *Helicobacter pylori*, iar la schimbările precanceroase principale se referă metaplazia intestinală și displazia intestinală a epitelului gastric (Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика желудка и кишечника. Москва, Триада-Х, 1998, p. 269-300).

- 15 Unul dintre factorii principali ai apariției cancerului gastric îl constituie compușii ce conțin nitrați și amine în sucul gastric (Bartsch H., Frank N., Blocking the endogenous formation N-nitroso compounds and related carcenogens// In. Principles of Chemoprevention Ed. By. B. W. Stevart, D. Mc. Gregor, P. Kleihues – IARC Sci. Publ. Nr. 139, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1996, p. 189-201).

- 20 Este cunoscută metoda de pronostic al evoluției patologiei oncologice care constă în aceea că se colectează sânge, se pun în evidență leucocitele și neutrofilele, apoi în leucocite se determină nivelul de histamină timp de 4...5 zile și se calculează raportul valorilor de histamină din limfocite față de cantitatea de amină din neutrofile, în cazul în care se obțin valori mai mari de 0,9 se pronostichează o evoluție nefavorabilă a patologiilor oncologice gastrice [1].

- 25 Dezavantajul acestei metode constă în aceea că nivelul sporit de histamină poate fi prezent într-un șir de patologii de origine alergică și la utilizarea unui șir de remedii medicamentoase, ceea ce face această metodă de pronosticare inexactă și poate duce la aplicarea unei tactici de tratament greșite.

- 30 În calitate de cea mai apropiată soluție se cunoaște metoda de pronostic al evoluției bolii ulceroase duodenale, ce constă în aceea că se precizează vârsta bolnavului, ereditatea, grupa sanguină, deficitul de masă corporală, caracterul sindromului dureros, se efectuează testul cu atropină și se determină endoscopic localizarea, dimensiunea, timpul de cicatrizare a defectului ulceros, precum și forma gastritei și/sau bulbitei, datelor obținute li se atribuie următoarele valori: dacă vârsta bolnavului coincide sau este mai mare de 35 ani – 0,5, mai mică de 35 ani – 2; antecedente eredocolaterale patologice – 2; I grupă sanguină – 1; deficit de masă corporală – 1,5; sindrom dureros pronunțat – 2, moderat – 0,5; test cu atropină pozitiv – 0,5, negativ – 3; localizarea defectului ulceros pe peretele anterior și/sau medial al bulbului duodenal – 1, pe peretele lui posterior – 2; dimensiunea defectului ulceros în diametru până la 0,9 cm – 0,5, de la 1,0 cm până la 1,5 cm – 1, mai mare de 1,5 cm – 3; timpul de cicatrizare a lui până la 39 zile – 0,5, de la 40 până la 58 zile – 1, mai mult de 58 zile – 4; gastrită antrală superficială și/sau bulbită – 0,5, erozivă – 4; după aceasta valorile obținute se sumează, în cazul în care suma valorilor este egală sau mai mică decât 10, se face pronosticul unei evoluții favorabile a bolii ulceroase duodenale, iar când suma valorilor este egală sau mai mare decât 12, se face pronosticul unei evoluții nefavorabile a bolii ulceroase [2].

- 45 Dezavantajul acestei metode este dificultatea în aplicare, precum și faptul că e posibil de pronosticat numai particularitățile evolutive ale ulcerului gastroduodenal nu și procesul de malignizare al acestor stări precanceroase.

- 50 Problema pe care o soluționează invenția propusă constă în elaborarea unei metode exacte, simple și ușor aplicabile în practica de pronosticare a evoluției stărilor precanceroase ale stomacului la bărbați, pentru a adopta o tactică de tratament eficientă și a evita malignizarea stărilor precanceroase.

- 55 Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se colectează 2...4 ml de salivă și se determină cantitatea interleucinei 6. Apoi în stomac se introduce o sondă gastrică și se aspiră secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min, după care, subcutanat, se administrează un stimulator al secreției gastrice – pentagastrin 6 mg/kg, și se aspiră repetat secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min. Se determină secreția gastrică totală. Se efectuează fibrogastroscopia și se prelevă o porțiune din mucoasa gastrică din zona adiacentă a

afecțiunii, în care prin metoda radioimună se determină nivelul de testosteron. În cazul în care valorile secreției acidului clorhidric sunt mai mici de 4 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 este mai mare de 47 ng/ml, iar nivelul testosteronului în țesut este mai mic de 21 ng/ml se pronosticează o evoluție nefavorabilă a stărilor precanceroase.

5 Rezultatul invenției constă în elaborarea unei metode simple și exacte de pronostic al patologiilor precanceroase gastrice la bărbați, care permite stabilirea tacticii de tratament pe viitor în scopul evitării malignizării stărilor precanceroase. Rezultatul se datorează faptului că concomitent se determină valorile sucului gastric, ale interleucinei 6 și ale testosteronului.

10 Avantajele metodei revendicate constau în aceea că este simplă în aplicare, nu este costisitoare și este exactă în determinarea pronosticului. Veridicitatea pronosticului efectuat cu ajutorul metodei revendicate a fost confirmat prin controlul pacienților la un an după pronosticare. Din toți cei 86 de pacienți la care s-a stabilit un pronostic favorabil, la toți peste un an clinic și paraclinic evoluția stării precanceroase a fost confirmată ca favorabilă. 15 Iar 14 pacienți, la care s-a stabilit un pronostic nefavorabil, au fost operați și au primit tratament conservativ specific postoperator, apoi la un an după operație recidive nu s-au atestat. 20 de pacienți au refuzat tratamentul chirurgical și specific conservativ și la un an de zile la toți 20 s-a confirmat histologic pronosticul nefavorabil, adică starea precanceroasă s-a malignizat. În total au fost examinați 120 de pacienți.

20 Metoda de pronosticare a evoluției stărilor precanceroase la bărbați se efectuează în felul următor: la pacienții cu stări precanceroase gastrice în salivă se determină cantitatea de interleucină 6 în felul următor: dimineața pe stomacul gol, după o prelucrare a cavității bucale cu o soluție de permagnat de caliu, se colectează 2...4 ml de salivă și se păstrează până la analiză la temperatura de -20°C. Determinarea interleucinei 6 se efectuează 25 utilizand metoda imunofermentativă de analiză la dispozitivul de analizare STAT Fax (USA). Apoi în stomac se introduce o sondă gastrică și se aspiră secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min, după care subcutanat se administrează un stimulator al secreției gastrice – pentagastrin 6 mg/kg, și se aspiră repetat secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min. În fiecare doză de suc 30 gastric se determină cantitatea (ml) și concentrația sucului gastric conform metodei elaborate de Șihaălis, după care se calculează secreția gastrică totală după metoda clasică descrisă (Козловская Л. В., Николаев А. Ю. Учебное пособие по клиническому и лабораторным методам исследования. Москва, Медицина, 1984, p. 207-221; Фишзон-Рысс Ю. И. Современные методы исследования. Ленинград. Медицина, 1972, p. 106-127), totodată se efectuează fibrogastroscoopia și se colectează țesut gastric din zona 35 adiacentă (0,5...1,0 cm) de la marginea stării precanceroase gastrice. Prin metoda radioimună se determină cantitatea de testosteron. În cazul în care se determină valori în care cantitatea totală a sucului gastric este mai mică de 4 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 este mai mare de 47 ng/ml, iar nivelul testosteronului în țesutul adiacent stării 40 precanceroase este mai mic de 21 ng/ml, se pronosticează o evoluție nefavorabilă a patologiei precanceroase.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

45 Pacientului A., în vârstă de 55 ani, cu diagnosticul clinic de gastrită cronică atrofică, polip juvenil pe curbura mică a stomacului, i s-a aplicat metoda de pronosticare revendicată, obținându-se următoarele valori: secreția totală a sucului gastric – 4 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 – 32 ng/ml, nivelul testosteronului în țesutul adiacent stării precanceroase – 41 ng/ml. S-a pronosticat o evoluție favorabilă, care a fost confirmată histologic peste 1 an.

50 Exemplul 2

Pacientului B., în vârstă de 46 ani, cu diagnosticul clinic de ulcer gastric cronic pe curbura mică a stomacului, infectare cu *Helicobacter pylori*, polip adenomatos în regiunea pilorului gastric, i s-a aplicat metoda de pronosticare revendicată, obținându-se următoarele valori: secreția totală a sucului gastric – 2,7 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 – 68 ng/ml, 55 nivelul testosteronului în țesutul adiacent stării precanceroase – 14 ng/ml. S-a pronosticat o evoluție nefavorabilă, care a fost confirmată histologic, peste un an depistându-se o adenocarcenomă pilorică a stomacului.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2018835 C1 1984.08.30
2. MD 1732 G2 2002.03.31

(57) Revendicări:

Metodă de pronostic al evoluției stărilor precanceroase gastrice la bărbați care constă în aceea că se colectează 2...4 ml de salivă și se determină cantitatea interleucinei 6, apoi în stomac se introduce o sondă gastrică și se aspiră secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min, după care, subcutanat, se administrează un stimulator al secreției gastrice – pentagastrin 6 mg/kg, și se aspiră repetat secreția gastrică bazală în 4 probe, recoltate continuu, la intervale de 15 min, se determină secreția gastrică totală, apoi se efectuează fibrogastroscopia și se prelevă o porțiune din mucoasa gastrică din zona adiacentă a afecțiunii, în care prin metoda radioimună se determină nivelul de testosteron, în cazul în care valorile secreției acidului clorhidric sunt mai mici de 4 mmol/oră, cantitatea interleucinei 6 este mai mare de 47 ng/ml, iar nivelul testosteronului în țesut este mai mic de 21 ng/ml se pronostichează o evoluție nefavorabilă a stărilor precanceroase.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2013 0132 (22) Data depozit: 2013.07.23 (67)* Nr. și data transformării cererii: , (71) Solicitant: CHIȘCA Adrian, MD (54) Titlul: Metodă de pronostic al evoluției stărilor precanceroase gastrice la bărbați (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>G01N 33/74</i> (2006.01) <i>G01N 33/487</i> (2006.01) <i>A61B 5/00</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): Int.Cl: <i>G01N 33/74, G01N 33/487, A61B 5/00</i> „Stări precanceroase”, „ulcer gastric”, „gastrită cronică atrofică” EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: <i>G01N 33/74, G01N 33/487, A61B 5/00</i> „Предраковые состояния”, „желудочная язва”, „хронический атрофический гастрит” SU (nonpublic): Int.Cl: <i>G01N 33/74, G01N 33/487, A61B 5/00</i> „Предраковые состояния”, „желудочная язва”, „хронический атрофический гастрит”		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	RU 2018835 C1 1984.08.30	1
A, D, C	MD 1732 G2 2002.03.31	1
A	MD 239 Z 2011.03.31	1
A	MD 369 Z 2011.12.31	1
A	MD 654 Y 2013.07.31	1
A	MD 1043 G2 1999.04.30	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	2013.11.04
Examinator	IUSTIN Viorel