



MD 3161 F1 2006.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3161** <sup>(13)</sup> **F1**  
(51) Int.Cl.: *A61B 1/273* (2006.01)  
*A61B 5/00* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2006 0095 (22) Data depozit: 2006.03.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.10.31, BOPI nr. 10/2006
(71) Solicitant: CREANGĂ Elena, MD (72) Inventatori: CREANGĂ Elena, MD; ȚÎBÎRNĂ Ion, MD (73) Titular: CREANGĂ Elena, MD	

(54) Metodă de pronostic al afecțiunilor gastroduodenale

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, și anume la  
terapie și gastroenterologie.

5  
10  
Metoda de pronostic al afecțiunilor gastro-  
duodenale constă în aprecierea serotipului tulpinii  
*Helicobacter pylori*. În cazul în care se depistează  
că tulpina *Helicobacter pylori* se referă la serotipul  
(CagA+, VacA+), se pronosticează dezvoltarea  
ulcerului gastroduodenal, dacă se referă la serotipul  
(CagA+, VacA-) sau (CagA-, VacA+), se

2  
pronosticează dezvoltarea gastroduodenitei  
erozive, iar dacă se referă la serotipul (CagA-,  
VacA-), se pronosticează dezvoltarea gastro-  
duodenitei neerozive sau o stare asimptomatică.

Revendicări: 1

MD 3161 F1 2006.10.31

## MD 3161 F1 2006.10.31

3

### Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la terapie și gastroenterologie.

Este cunoscută metoda de pronostic al evoluției bolii ulceroase duodenale ce constă în aceea că se precizează vârsta bolnavului, ereditatea, grupa sanguină, deficitul de masă corporală, intensitatea 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 valorile corespunzătoare, care se sumează. Apoi, după suma obținută, se face pronosticul variantei de evoluție a bolii ulceroase duodenale [1].

Dezavantajul acestei metode este dificultatea în aplicare, precum și faptul că această metodă poate pronostica numai particularitățile evolutive ale ulcerului gastroduodenal.

Este cunoscută de asemenea metoda de pronostic al recidivelor bolii ulceroase care include determinarea secreției gastrice acide bazale și, după stimulare prin acupunctură, efectuarea ritmocardiografiei cu determinarea indicilor de modă, amplitudine a variației, indicilor de tensionare și de activizare a centrilor subcorticali, înregistrați în 100 intervale R-R și calculul coeficienților de pronostic  $F_0$  și  $F_1$  conform formulelor:  $F_0 = 1,269 \times \text{pH/B} + 4,965 \times \text{pH/SA} + 139,099 \times \text{Mo} + 44,535 \times \Delta X + 0,119 \times \text{IT} + 0,442 \times \text{IACS} - 86,016$ ;  $F_1 = 0,342 \times \text{pH/B} + 4,547 \times \text{pH/SA} + 124,788 \times \text{Mo} + 57,502 \times \Delta X + 0,110 \times \text{IT} + 0,951 \times \text{IACS} - 76,588$ , unde: pH/B reprezintă secreția gastrică acidă bazală, pH/SA - secreția gastrică acidă după ședința de acupunctură, Mo - indicele de modă,  $\Delta X$  - amplitudinea variației, IT - indicele de tensionare, IACS - indicele de activizare a centrilor subcorticali și în cazul în care  $F_1$  este mai mare decât  $F_0$  se face pronosticul dezvoltării recidivei bolii ulceroase [2].

Dar această metodă este complicată și permite de a pronostica posibilitatea dezvoltării recidivelor la bolnavi cu ulcer gastroduodenal deja existent.

Este cunoscută metoda de pronostic al evoluției bolilor gastroduodenale cronice la copii în stare de remisie clinică care constă în aceea că la copii în stare de remisie clinică se determină concomitent nivelul glutatoniului și nivelul acidului piruvic în salivă, și în cazul în care nivelul glutatoniului este mai jos de 62,5  $\mu\text{M/L}$ , iar nivelul acidului piruvic depășește 1,45  $\mu\text{M/L}$ , se pronosticează evoluția nefavorabilă a bolilor regiunii gastroduodenale [3].

Dar această metodă poate fi folosită numai la copii cu afecțiuni gastroduodenale deja existente.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a crea o metodă nouă ce permite veridic de a pronostica dezvoltarea unei sau altei afecțiuni gastroduodenale: ulcer gastroduodenal, gastroduodenită la orice grupă de populație.

Problema se soluționează prin aprecierea serotipului *Helicobacter pylori*, depistarea serotipului (CagA+, VacA+) permite de a pronostica dezvoltarea ulcerului gastroduodenal, determinarea serotipului (CagA+, VacA-) sau (CagA-, VacA+) permite de a pronostica dezvoltarea gastroduodenitei erozive tip B, iar în cazul *H. pylori* serotip (CagA-, VacA-) se poate pronostica dezvoltarea gastroduodenitei neerozive sau prezența purtătorilor asimptomatici.

Afecțiunile inflamatorii în zona gastroduodenală superioară dețin un loc important în gastroenterologia contemporană (Atheron J.C., Peek R.M. J., Tjham K.T. et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. /Gastroenterology. 1997, vol. 112 (1), p. 92-99). Aceasta se explică prin incidența înaltă atât a afecțiunilor eroziv-ulceroase și inflamatorii ale stomacului și duodenului, cât și prin răspândirea largă a helicobacteriozei – afecțiune provocată de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). În baza studiului efectuat s-a observat corelația veridică între serotipul *H. pylori* și dezvoltarea afecțiunilor gastroduodenale.

Invenția permite de a pronostica veridic dezvoltarea afecțiunilor gastroduodenale.

Avantajul acestei metode constă în pronosticul dezvoltării afecțiunilor gastroduodenale la toate grupele de populație atât la purtătorii asimptomatici, cât și la pacienții cu manifestări clinice.

Au fost investigați 28 bolnavi cu afecțiuni inflamatorii și eroziv-ulceroase ale stomacului și duodenului *H. pylori* pozitiv și 10 persoane sănătoase comparabili după vârstă și sex. La 4 pacienți (14,3%) s-a stabilit gastroduodenită cronică fără eroziuni în stomac și duoden, la 14 (50,0%) gastroduodenită cronică erozivă, dintre care 7 pacienți cu eroziuni preponderent localizate în regiunea antrală, 4 bolnavi cu eroziuni în regiunea bulbului duodenal și 3 bolnavi cu eroziuni atât în regiunea antrală, cât și în duoden. La 7 (25,0%) bolnavi a fost diagnosticat ulcer duodenal, la 3 (10,7%) ulcer gastric. Bolnavii au fost examinați până la inițierea tratamentului și după 4 săptămâni de la tratamentul antiulceros și antihelicobacter. În programul de diagnostic al bolnavilor a fost inclusă reacția de polimerizare în lanț (RPL) de identificare a *H. pylori* din bioplatele mucoasei regiunii antrale a stomacului, duodenului cu determinarea genotipului *H. pylori*. Conform spectrului genetic tulpinile *H. pylori* au fost divizate în 4 serotipuri: tip I (CagA+, VacA+); tip Ia (CagA+, VacA-); tip Ib (CagA-, VacA+); tip II (CagA-, VacA-).

## MD 3161 F1 2006.10.31

4

Examenul instrumental a inclus: fibroendogastroscoopia cu biopsia mucoasei regiunii antrale, duodenului. S-a efectuat testul ureazic rapid, pH-metria gastrică. Biopatele au fost colorate după Gimza. Gradul de colonizare a fost apreciat după numărul de corpi microbieni în biopat: «-» — lipsa *H. pylori*; «+» — minor, «++» — moderat; «+++» — grad înalt de colonizare cu *H. pylori*. Astfel, evidențierea infecției *H. pylori* până la tratament și după terapia de eradicare s-a efectuat complex: testul ureazic rapid, PCR și histologic.

5 Testul ureazic rapid a fost apreciat pozitiv la 27 bolnavi (96,4%), gradul de colonizare a fost următorul: grad minor la 6 bolnavi (22,2%), moderat la 10 bolnavi (37,0%), înalt la 11 bolnavi (40,8%). Analiza genomică a arătat următoarea răspândire a diverselor tulpini de *H. pylori*: gena CagA a fost depistată la 19 bolnavi (70,3% cazuri), gena VacA la 22 (81,4%), gena BabA la 3 (11,1%), gena IceA la 5 bolnavi (18,5%). Serotipul I (CagA+, VacA+) s-a apreciat la 16 bolnavi (59,2%), serotipul Ia (CagA+, VacA-) la 4 (14,8%), serotipul Ib (CagA-, VacA+) la 6 bolnavi (22,3%), serotipul II (CagA-, VacA-) la 1 (3,7%).

10 Unul din aspectele principale ale studiului a fost stabilirea frecvenței serotipurilor *H. pylori* în diverse forme clinice de afecțiuni gastroduodenale cu helicobacterioză. În gastroduodenita neerozivă la 1 bolnav (25,0%) s-a depistat *H. Pylori* serotip II, la 2 bolnavi (50,0%) *H. pylori* serotip Ib, la 1 (25,0%) *H. pylori* serotip Ia. Datele obținute confirmă predominarea tulpinilor netoxigene de *H. pylori*, sau a tulpinilor ce aveau unul din factorii de patogenitate (cagA sau vacA) în gastroduodenita neerozivă.

15 În gastroduodenita erozivă la 8 bolnavi (57,1%) a fost depistat *H. pylori* serotip I, la 2 (14,3%) *H. pylori* serotip Ia și la 4 bolnavi (28,5%) *H. pylori* serotip Ib. Deci în gastroduodenita cu procese erozive mai profunde predomină tulpinile toxigene de *H. pylori* și sunt prezenți ambii factori de patogenitate (CagA și VacA).

20 În ulcerul duodenal la 6 bolnavi (85,7%) s-a observat *H. pylori* serotip I, la 1 (14,3%) *H. pylori* serotip Ib. La 3 bolnavi cu ulcer gastric a fost depistat *H. pylori* serotip I.

25 Prezența serotipului *H. pylori* determină profunzimea modificărilor morfologice și intensitatea manifestărilor clinice. Durerea epigastrală a fost înregistrată la toți pacienții cu serotip I *H. pylori*, la 10 bolnavi (83,3%), infecția cu *H. pylori* serotip Ib. 2 bolnavi infectați cu *H. pylori* serotip II au acuzat senzație de greutate, disconfort epigastral. S-a observat că toți bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip I aveau modificări eroziv-ulceroase ale stomacului și duodenului, iar bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip II aveau gastroduodenite neerozive. Astfel, infectarea cu *H. pylori* serotip I provoacă o agresiune severă a mucoasei gastroduodenale și, respectiv, semne clinice de intensitate mai mare.

30 La bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip I pirozisul a fost înregistrat în 78,6% cazuri, la cei cu serotip *H. pylori* Ia în 66,7% (la 4 bolnavi). La 14 bolnavi cu tulpini *H. pylori* CagA+ a fost diagnosticat BRGE. Din 12 bolnavi infectați cu *H. pylori* serotip Ib pirozisul a fost înregistrat la 8 (66,7%) și la 1 bolnav cu *H. pylori* serotip II (50,0%).

35 Analizând rezultatele pH-metriei gastrice s-a constatat hiperaciditate la 23 bolnavi (82,1%), normoaciditate la 4 (14,3%), hipoaciditate la 1 (3,6%). Hiperaciditate înaltă s-a observat la 20 pacienți (71,4%), moderată la 3 (10,7%). La bolnavii studiați anaciditate nu a fost înregistrată. Hiperaciditatea este caracteristică în special pentru bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip I, mult mai rar la ei a fost depistată normoaciditate 7,1%. Hiperaciditatea a fost înaltă în 84,6% cazuri, moderată în 15,4%. În infectarea cu *H. pylori* serotip Ia hiperaciditate gastrică a fost remarcată în 83,3%, normoaciditate în 16,7% cazuri. Hiperaciditatea gastrică a fost în 80,0% cazuri, moderată la 1 bolnav. În 75,0% cazuri la bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip Ib s-a înregistrat hiperaciditate, în 16,7% normoaciditate și în 8,3% hipoaciditate. La 4 bolnavi hiperaciditatea a fost înaltă (44,4%), la 5 moderată (55,6%).

40 La bolnavii infectați cu *H. pylori* serotip II în 50,0% cazuri s-a depistat normoaciditate și în 50,0% hipoaciditate moderată.

45 În lotul martor la 9 (90,0%) persoane sănătoase s-a observat normoaciditate, la 1 (6,7%) hiperaciditate moderată și hipoaciditate moderată în 3,3% cazuri.

50 Hiperaciditatea înaltă este caracteristică pentru tulpinile *H. pylori* CagA+. La bolnavii cu tulpini *H. pylori* VacA+ (*H. pylori* serotip Ib) frecvența hiperacidității a fost mare (75,0%), cu toate că a predominat hiperaciditatea moderată (spre deosebire de infectarea cu serotipurile I și Ia, unde a predominat hiperaciditatea).

55 În cazul infectării cu *H. pylori* serotip II, adică în lipsa factorilor de patogenitate, hiperaciditate nu s-a înregistrat. Dar numărul de bolnavi în acest lot este mic pentru tragerea concluziilor. Datele obținute demonstrează importanța rolului tulpinilor CagA+ și VacA+ (în special CagA+) în dezvoltarea hipergastrinemiei și în creșterea sintezei acidului clorhidric. Pentru infectarea cu tulpini *H. pylori* serotip II (CagA-, VacA-) sunt caracteristice normoaciditatea și hipoaciditatea.

60 *Exemplu.* Pacientul B., de 30 ani, s-a prezentat cu acuze la dureri în regiunea epigastrică după alimentație, dureri flămânde, pe stomacul gol, pirozis, eructații acide, este bolnav de 2 ani, tatăl său suferă de ulcer gastroduodenal. Din datele obiective se apreciază durere în regiunea epigastrică, simptomul Mendel pozitiv (percuția dureroasă în regiunea epigastrică). A efectuat fibroesofagodu-

## MD 3161 F1 2006.10.31

5

denoscopie, unde se determină două defecte ulceroase cu diametrul de 0,6 și 0,9 cm localizate pe pereții posterior și lateral ai bulbului duodenal, pH-ul sucului gastric a fost de 2,0, testul la *H. pylori* pozitiv. Prezența sindromului algic de intensitate mare, a modificărilor morfologice pronunțate, hiperacidității se explică prin prezența tulpinii înalt patogene de *H. pylori*, a serotipului *H. pylori* (CagA+, VacA+), ce impune aplicarea unui tratament de eradicare a *H. pylori* cu aprecierea ulterioară a eficacității tratamentului de eradicare prin testarea repetată la *H. pylori*.

10

### (57) Revendicare:

Metodă de pronostic al afecțiunilor gastroduodenale, care constă în aprecierea serotipului tulpinii *Helicobacter pylori* și în cazul în care se depistează că tulpina *Helicobacter pylori* se referă la serotipul (CagA+, VacA+), se pronostichează dezvoltarea ulcerului gastroduodenal, dacă se referă la serotipul (CagA+, VacA-) sau (CagA-, VacA+), se pronostichează dezvoltarea gastroduodenitei erozive, iar dacă se referă la serotipul (CagA-, VacA-), se pronostichează dezvoltarea gastroduodenitei neerozive sau o stare asimptomatică.

20

### (56) Referințe bibliografice:

1. MD 1732 G2 2002.03.31
2. MD 1043 G2 1999.04. 26
3. MD 2632 G2 2005.10. 31

**Director adjunct Departament:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

TIMONIN Alexandr

**Redactor:**

CANȚER Svetlana

## RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0095		
(22) Data depozit: 2006.03.23		
(51) : <b>Int.Cl:</b> <i>A61B 1/237</i> (2006.01) <i>A61B 5/00</i> (2006.01) <b>Titlul :</b> Metodă de pronostic a afecțiunilor gastroduodenale (71) Solicitantul : CREANGĂ Elena, MD Termeni caracteristici : Helicobacter Pylori		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nerepublică”)		
(MD) Baza de date naționale: 1994-2006		
(EA) ) Baza de date: <a href="http://www.eapo.org/private/">http://www.eapo.org/private/</a>		
(SU) colecția de certificate de autor la BRTȘ		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 1732 G2 2002.03.31	1
A	MD 1043 G2 1999.04. 26	1
A	MD 2632 G2 2005.10. 31	1
A	SU 1772762 A1 1992.10.30	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
<b>* categoriile speciale ale documentelor consultate:</b>		<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
<b>A</b> - document care definește stadiul anterior general		<b>T</b> - 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 evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
<b>E</b> - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		<b>X</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
<b>L</b> - 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)		<b>Y</b> - 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
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		<b>&amp;</b> - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 01.08.2006		
Examinatorul:		TIMONIN Alexandr