



MD 285 Z 2011.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **285** ⁽¹³⁾ **Z**

(51) Int. Cl.: *A61B 10/00* (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2010 0091 (22) Data depozit: 2010.05.19	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.10.31, BOPI nr. 10/2010
(71) Solicitant: CASIAN Neonila, MD (72) Inventator: CASIAN Neonila, MD (73) Titular: CASIAN Neonila, MD	

(54) **Metodă de pronostic al dezvoltării molei hidatiforme**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la medicină, în special la ginecologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea dezvoltării molei hidatiforme și profilaxia coriocarcinomului.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se relevă următorii factori: mediul de trai, categoria socială, prezența viciilor, dereglarea ciclului menstrual, modul de contracepție, patologiile sexual-transmisibile, anamneza, prezența patologiilor concomitente, rezultatul spermogramei partenerului. Factorilor relevați li se atribuie anumite valori, apoi valorile

atribuite factorilor relevați se însumează și se împart la numărul de factori relevați și în cazul în care rezultatul obținut constituie 1,0...1,4 se pronostichează un risc major de dezvoltare a molei hidatiforme, dacă rezultatul constituie 1,5...2,7 se pronostichează un risc mediu de dezvoltare a molei hidatiforme, iar dacă rezultatul constituie 2,8...3,2 se pronostichează un risc minim de dezvoltare a molei hidatiforme.

Revendicări: 1

MD 285 Z 2011.05.31

(54) Method for predicting the development of hydatid mole

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to gynecology and can be used to predict the development of hydatid mole and choriocarcinoma.

According to the invention, the method consists in that there are revealed the following factors: living environment, social categories, presence of harmful habits, menstrual disorders, contraception method, sexually transmitted diseases, medical history, presence of concomitant diseases, result of partner

2
spermogram, the revealed factors are assigned specific values, then the values assigned to the revealed factors are summed up and divided by the number of revealed factors and if the obtained result is 1.0...1.4 it is predicted an increased risk of development of hydatid mole, if the result is 1.5...2.7 it is predicted a medium risk of development of hydatid mole and if the result is 2.8...3.2 it is predicted a minimal risk of development of hydatid mole.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования развития пузырного заноса

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к гинекологии и может быть использовано для прогнозирования развития пузырного заноса и хориокарциномы

Согласно изобретению, метод состоит в том, что выявляют следующие факторы: среда проживания, социальные категории, наличие вредных привычек, нарушение менструального цикла, метод контрацепции, болезни передающиеся половым путем, анамнез, наличие сопутствующих болезней, результат спермограммы партнера, выявленным факторам присваивают опре-

2
деленные значения, затем значения, присвоенные выявленным факторам суммируют и разделяют на количество выявленных факторов и в случае, если полученный результат составляет 1,0...1,4 прогнозируют повышенный риск развития пузырного заноса, если результат составляет 1,5...2,7 прогнозируют средний риск развития пузырного заноса, а если результат составляет 2,8...3,2 прогнозируют минимальный риск развития пузырного заноса.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la ginecologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea dezvoltării molei hidatiforme și profilaxia coriocarcinomului.

5 Este cunoscut un șir de factori de risc, care constituie un fundal de formare a molei hidatiforme și totodată de trecere a acestora în coriocarcinom la vârsta de peste 40 de ani, necoresponderea dimensiunilor uterului cu perioada de graviditate, prezența chisturilor luteinice ovariene, creșterea nivelului gonadotropinei corionice. Depistarea la femeie a trei sau mai mulți factori implică un risc major de dezvoltare a molei hidatiforme invazive cu trecere în coriocarcinom. Dacă se înregistrează mai puțin de trei factori, riscul apariției unei forme
10 invazive cu malignizare este mai mic și pronosticul după tratament este mai bun [1].

Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că se pronosticează riscul dezvoltării unei mole invazive și a malignizării doar în timpul sarcinii, dar nu până la sarcină, deoarece este important de a evita riscul de apariție a molei hidatiforme simple până la sarcină cu efectuarea tratamentului patologiilor concomitente sau de a exclude factorii favorizanți, sau a
15 evita sarcina, care poate duce la apariția molei hidatiforme cu malignizarea ei, care necesită un tratament chimioterapic intens și costisitor, cu rezultate uneori nefavorabile pentru viața pacienților.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de pronostic al dezvoltării molei hidatiforme în scopul profilaxiei apariției acesteia la etapa de presarcină, care
20 duce la preîntâmpinarea patologiei menționate cu posibilitatea de transformare într-un proces malign cu pierderea sarcinii și necesitatea unui tratament îndelungat și costisitor cu consecințe caracteristice unei patologii maligne.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se relevă următorii factori: mediul de trai, categoria socială, dereglarea ciclului menstrual, modul de contracepție, patologiile sexual-transmisibile, anamneza, prezența patologiilor concomitente, rezultatul spermogramei partenerului. Factorilor relevați li se atribuie anumite valori, apoi valorile atribuite factorilor relevați se însumează și se împart la numărul de factori relevați și în cazul în care rezultatul obținut
25 constituie 1,0...1,4 se pronosticează un risc major de dezvoltare a molei hidatiforme, dacă rezultatul constituie 1,5...2,7 se pronosticează un risc mediu de dezvoltare a molei hidatiforme, iar dacă rezultatul constituie 2,8...3,2 se pronosticează un risc minim de dezvoltare a molei hidatiforme.
30

Rezultatul invenției constă în pronosticarea riscului de apariție a molei hidatiforme la etape timpurii, adică în timpul presarcinii, ceea ce poate fi utilizat pentru profilaxia apariției patologiei cu malignizarea procesului, ceea ce duce la invalidizarea pacientei și evitarea unui
35 pronostic sever caracteristic unui proces malign.

Avantajele metodei revendicate constau în următoarele:

- metoda poate fi utilizată de orice specialist ginecolog în dispensare și policlinici pentru pronosticarea riscului de apariție a molei hidatiforme;
- evitarea apariției unui coriocarcinom și evitarea unui pronostic sever caracteristic lui,
- 40 • metoda este neinvazivă și necostisitoare;
- pronosticarea riscului major în perioada de presarcină cu evitarea întreruperii sarcinii și efectuarea tratamentelor chimioterapice;
- pronosticarea precoce a riscului cu consultarea pacienților, cu stabilirea unui regim de evidență permanentă în scopul profilaxiei apariției patologiei pentru a preîntâmpina
45 invalidizarea pacientei și evitarea pronosticului sever caracteristic unui proces malign.

Metoda se efectuează în modul următor.

Metoda este utilizată în dispensare, policlinici și clinici în deosebi la pacientele care se adresează pentru prima dată cu anumite acuze pentru patologii urogenitale, infecțioase asociate cu patologii somatice, endocrine etc. La pacienta care s-a adresat pentru prima dată cu anumite
50 acuze la ginecolog i se relevă următorii factori: mediul de trai, categoria socială, prezența viciilor, dereglarea ciclului menstrual, modul de contracepție, prezența patologiilor sexual-transmisibile, anamneza, prezența patologiilor concomitente, rezultatul spermogramei partenerului. Factorilor relevați li se atribuie anumite valori, și anume:

Mediul de trai	
Urban	1
Rural	2
în zona industrială	1
în afara zonei industriale	2

MD 285 Z 2011.05.31

4

Categoria socială	
Șomere	1
angajate în câmpul muncii	2
Prezența viciilor	
Fumătoare	1
Nefumătoare	2
Dereglaarea ciclului menstrual	
Algodismenoree	1
Polimenoree	2
Hipermenoree	3
Hipomenoree	4
Oligomenoree	5
Modul de contracepție	
fără contracepție	1
utilizarea steriletului timp îndelungat sau contracepția hormonală	2
alte moduri de contracepție	3
Patologii sexual-transmisibile	
infecție urogenitală combinată	1
Citomegalovirus	2
herpes simplu de tipul I și II	3
Chlamidioză	4
Toxoplasmoză	5
Micoplasmoză	6
Ureoplasmoză	7
Anamneza	
avort spontan	1
avort medical	2
Patologii concomitente	
Endocervicoza	1
patologia glandei tiroide	2
alte patologii	3
Rezultatul spermogramei partenerului	
Astenospermie	1
teratozoospermie	2
Oligospermie	3
Normospermie	4,

apoi valorile atribuite factorilor relevați se însumează și se împart la numărul de factori relevați și în cazul în care rezultatul obținut constituie 1,0...1,4 se pronostichează un risc major de dezvoltare a molei hidatiforme, dacă rezultatul constituie 1,5...2,7 se pronostichează un risc mediu de dezvoltare a molei hidatiforme, iar dacă rezultatul constituie 2,8...3,2 se pronostichează un risc minim de dezvoltare a molei hidatiforme.

5 Mola hidatiformă (MH) este manifestarea cea mai comună a maladiei trofoblastice gestaționale și reprezintă un eveniment precursor pentru dezvoltarea coriocarcinomului. Incidența maladiei reflectă nu numai anumite aspecte de sănătate ale femeii de vârstă reproductivă, ci poate servi drept un marker al sănătății cuplului, al ecologiei mediului și exprimă, indirect, eficiența măsurilor diagnostice, profilactice și curative aplicate.

10 Cercetările efectuate indică o incidență variabilă a molei hidatiforme în Republica Moldova, care este cuprinsă între 2,56 și 18,86 cazuri la 100.000 femei pe an. Se observă diferențe regionale semnificative. Cunoașterea acestei dinamici ar putea servi la o evaluare mai adecvată a incidenței MH. Amplasarea preponderent zonală a întreprinderilor agroindustriale și
15 celor din industria ușoară și grea conduc la gruparea tipurilor de activitate profesională și a factorilor de risc cu caracteristici asemănătoare în funcție de regiuni. Reflectarea incidenței molei hidatiforme în funcție de aceste particularități ar putea permite identificarea mai ușoară a unor factori de risc specifici sau conduce spre luarea unor măsuri profilactice.

Compararea rezultatelor efectuate indică o incidență semnificativ mai mare a molei hidatiforme în regiunile urbane (în medie 1,1 cazuri la 100.000 femei/an) decât în zonele rurale (în medie 0,75 cazuri la 100.000 femei/an). Cauza este în nivelul crescut de poluare în orașe care depășește mult nivelul normei, datorită concentrării întreprinderilor industriei grele și ușoare, celei agroalimentare, stațiilor de alimentare cu petrol și gaze, tipografiilor etc., care influențează negativ asupra stării sănătății populației.

Conform lui J. Reason (1997), riscul este o situație nedorită, cu consecințe negative, care este rezultatul unui sau mai multor evenimente, ale căror producere este incertă. Orice eveniment, ce posedă pericolul reducerii speranței beneficiului și/sau eficacității unei activități umane, este considerat un factor de risc. În consecință, ne-am propus evaluarea impactului factorilor de risc de origine exogenă și endogenă, identificați la paciențele dintr-un lot experimental și unul de referință.

Din rezultatele obținute anterior reiese că reședința într-o localitate urbană reprezintă un factor de risc pentru apariția molei hidatiforme, în consecință, cele mai multe paciențe ar trebui să provină din orașe.

În ultimii ani se acordă o importanță din ce în ce mai mare riscului social și celui profesional la paciențele cu molă hidatiformă. Pentru studierea importanței factorilor nominalizați, paciențele din loturi au fost repartizate în unele categorii mai frecvent întâlnite: șomere și angajate în câmpul muncii în care au fost incluse muncitoare, funcționare, țărance, studențe.

Datele ne indică cea mai înaltă frecvență a maladiei la paciențele neangajate în câmpul muncii. Fenomenul ar putea fi explicat prin faptul că, de obicei, persoanele neangajate în câmpul muncii fac parte din pături social-vulnerabile, care posedă mai mulți factori de risc sau au diferite comorbidități, ce pot favoriza apariția molei hidatiforme.

Fumatul este un factor de risc important pentru dezvoltarea maladiilor oncologice, cu o pondere direct proporțională numărului de țigări fumate pe zi, vârstei începerii și a duratei practicării acestui viciu. Fumului de țigară i-au fost incriminate 30% din numărul de tumori dezvoltate. Analiza chimică a fumului de țigară a pus în evidență circa 2000 compuși chimici, toți cu influență asupra organismului uman.

În Republica Moldova până la vârsta de 15 ani încep să fumeze 15% de copii, în special în zonele urbane. După numărul determinat, impactul global al acestui viciu în calitate de factor de risc pentru mola hidatiformă este și el important.

Dereglaarea funcției ovariene poate avea un rol important în geneza molei hidatiforme. Mai multe studii au vizat corelația dintre vârsta menarhei și incidența molei hidatiforme, însă rezultatele sunt contradictorii. În concluzie, vârsta menarhei în declanșarea MH la paciențele investigate nu are nici o importanță. Cu toate că ciclul menstrual era regulat la majoritatea absolută a paciențelor, s-a notat o funcție menstruală dereglată la cea mai mare parte din ele. Cel mai frecvent s-a depistat algodismenoreea peste 60% de cazuri, urmează polimenoreea cu cca. 21...28%. Mai rar s-a întâlnit hipermenoreea cca. 2...4%, apoi – hipomenoreea, cu 1...3%. Cel mai rar s-a înregistrat oligomenoreea - 1,8%.

Aproximativ fiecare a treia pacientă din loturile studiate începe timpuriu viața sexuală (12...18 ani). După datele noastre, cu toate că debutul timpuriu al vieții sexuale nu conduce la apariția molei hidatiforme, el favorizează dereglările hormonale, care pot deveni un factor predispozant în declanșarea maladiei.

Alt aspect este că la o vârstă tânără foarte puține persoane cunosc și aplică măsurile de profilaxie ale sarcinii nedorite și de protecție contra maladiilor sexual-transmisibile. Este demonstrat deja faptul, că maladiile sexual-transmisibile de etiologie virală (în special, cele provocate de virusul *herpes simplex* tip II și de virusul papilomului uman, tipurile 16, 18, 35, 45) reprezintă cauza principală a cancerului de col uterin.

Se poate presupune, în consecință, că aceeași acțiune favorizantă o au maladiile sexual-transmisibile și pentru mola hidatiformă, care este un precursor de tumoare malignă (coriocarcinom).

În această ordine de idei, am evaluat posibilitatea includerii în lista factorilor de risc pentru mola hidatiformă atât a metodei de contracepție întrebuințată de paciențe, cât și a portajului de markeri virali, care reflectă prezența latentă sau patentă a unei maladii sexual-transmisibile.

Datele obținute ne indică ponderea importantă a metodei de contracepție în cadrul dezvoltării molei hidatiforme. Explicația este că steriletul, utilizat timp îndelungat, creează o stare de inflamație persistentă a endometriului, ce poate favoriza dezvoltarea molei.

Alt aspect important este că metodele de contracepție, utilizate de majoritatea absolută a pacienților, previn sarcina nedorită, însă nu și transmiterea bolilor sexual-transmisibile, iar achiziția lor se face anume la vârstă, când incidența moli hidatiforme este maximală.

În continuarea celor expuse anterior, datele noastre revelează un aspect foarte important: practic fiecare a doua pacientă investigată este purtătoare de agenți ai bolilor sexual-transmisibile (monoinfecție sau asocieri de microorganisme). A fost stabilit care patologii au un risc major în declanșarea unei moli hidatiforme și anume cel mai important este citomegalovirusul, *herpes simplex* tip I și II, chlamidioza, toxoplasmoza, mai puțin micoplasmoza și ureoplasmoza.

Studiile recente susțin, că un rol important în declanșarea bolii îl au prezența avorturilor produse până la sarcina în cauză. De două ori mai multe paciente cu moli hidatiformă au avut avorturi spontane decât pacientele cu aceeași patologie, care au avut avorturi medicale.

Ne-am propus, de asemenea, de a studia rolul unor stări comorbide în geneza moli hidatiforme, identificând, astfel, potențialii factori de risc. Prin urmare, din stările patologice asociate, luate în considerație, pentru categoria „factor de risc” se include doar endocervicoza și patologia glandei tiroide. Alte patologii au importanță minoră ca factor de risc.

În această ordine de idei, ne-am propus efectuarea spermogramei și screening-ului infecțiilor sexual-transmisibile pentru partenerii sexuali ai pacienților studiate. Au fost testați 31 de bărbați, parteneri sexuali ai pacienților din ambele loturi, care au dat acord informat pentru investigații. În privința prezenței agenților bolilor sexual-transmisibile, tabloul reflectat este aproape identic cu cel raportat la pacientele noastre. Datele obținute ne indică o situație deosebit de alarmantă: doar 25,8% din bărbații testați au fost sănătoși, iar starea sănătății partenerului este un factor de risc important. Cel mai des a fost înregistrată prezența de astenospermie la partenerul pacientei cu moli hidatiformă, o importanță mai mică are teratozoospermia, oligospermia și în ultimul rând normospermia.

Exemplul 1

Pacienta A. 1972 a.n., s-a adresat la Policlinica Institutului Oncologic cu acuza de dereglare a ciclului menstrual ca urmare a algodismenoreei, din anamneză - patologie sexual-transmisibilă (citomegalovirus). Pacienta a fost investigată conform metodei revendicate unde s-au relevat următorii factori de risc: mediul de trai urban, localizarea mediului de trai în zonă industrială a orașului, angajată în câmpul muncii, fumătoare, dereglarea ciclului menstrual ca urmare a algodismenoreei, fără contracepție, boli sexual-transmisibile ca citomegalovirusul, două avorturi spontane, ca patologii concomitente endocervicoză, iar la partener în spermogramă astenospermie. În urma examinării s-a stabilit valoarea de 1,2 unde s-a pronosticat un risc major de dezvoltare a moli hidatiforme și i s-a recomandat de a efectua investigații regulate și cu tratamentul bolilor concomitente a cuplului în cazul dacă dorește de a duce o sarcină normală și cu evitarea apariției bolii menționate și profilaxia unei tumori maligne.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Трофобластическая болезнь. Медицинский Центр Артмед, 2002, găsit în internet: <URL: <http://www.art-med.ru/articles/list/art203.asp> >

(57) Revendicări:

Metodă de pronostic al dezvoltării moli hidatiforme, care constă în aceea că se relevă următorii factori: mediul de trai, categoria socială, prezența viciilor, dereglarea ciclului menstrual, modul de contracepție, prezența bolilor sexual-transmisibile, anamneza, prezența bolilor concomitente, rezultatul spermogramei partenerului, factorilor relevați li se atribuie anumite valori, și anume:

	mediul de trai	
	urban	1
	rural	2
	în zona industrială	1
	în afara zonei industriale	2

MD 285 Z 2011.05.31

7

categoria socială	
şomere	1
angajate in campul muncii	2
prezenţa viciilor	
fumătoare	1
nefumătoare	2
dereglaia ciclului menstrual	
algodismenoree	1
polimenoree	2
hipermenoree	3
hipomenoree	4
oligomenoree	5
modul de contracepţie	
fără contracepţie	1
utilizarea steriletului timp îndelungat sau	2
contracepţia hormonală	
alte moduri de contracepţie	3
patologii sexual-transmisibile	
infecţie urogenitală combinată	1
citomegalovirus	2
herpes simplu de tipul I şi II	3
chlamidioză	4
toxoplasmoză	5
micoplasmoză	6
ureoplasmoză	7
anamneza	
avort spontan	1
avort medical	2
patologii concomitente	
endocervicoza	1
patologia glandei tiroide	2
alte patologii	3
rezultatul spermogramei	
partenerului	
astenospermie	1
teratozoospermie	2
oligospermie	3
normospermie	4,

apoi valorile atribuite factorilor relevanţi se însumează şi se împart la numărul de factori relevanţi şi în cazul în care rezultatul obţinut constituie 1,0...1,4 se pronostichează un risc major de dezvoltare a molei hidatiforme, dacă rezultatul constituie 1,5...2,7 se pronostichează un risc mediu de dezvoltare a molei hidatiforme, iar dacă rezultatul constituie 2,8...3,2 se pronostichează un risc minim de dezvoltare a molei hidatiforme.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

UNGUREANU Mihail

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: s 2010 0091	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2010.05.19	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Metodă de determinare a riscului de apariție a molei hidatiforme	
(71) Solicitant: CASIAN Neonila, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: A61B 10/00 (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)) -1994-2010 – baza de date mola hidatiform, pronostic, horiocarcinom	
"Worldwide" (Espacenet) –	
EA, CIS (Eapatis) – 1995-2009 baza de date, www.eapo.org (пузырный занос, прогнозирование, хориокарцином)	
SU (nonpublic) –SU 1970-1991 – certificate de autor (пузырный занос, прогнозирование, хориокарцином)	
Alte BD –	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
Трофобластическая болезнью Медицинский Центр Артмед, 2002. найдено 2010.04.20, <URL: http:// http://www.art-med.ru/articles/list/art203.asp >	

VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
D,A	Трофобластическая болезнью Медицинский Центр Артмед, 2002. găsit pe 2010.04.20 <URL: http://http://www.art-med.ru/articles/list/art203.asp >	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 cand 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		2010-08-10
Examinator		IUSTIN Viorel