



MD 966 Z 2016.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **966** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61B 5/00* (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2015 0011 (22) Data depozit: 2015.01.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.11.30, BOPI nr. 11/2015
(71) Solicitant: GAȚCAN Ștefan, MD (72) Inventatori: GAȚCAN Ștefan, MD; MEREUȚA Ion, MD (73) Titular: GAȚCAN Ștefan, MD	

(54) **Metodă de pronostic al riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt**

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la neurologie și pediatrie și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că în ziua a 49...51 de sarcină în serul sangvin al gravidei se determină cantitatea de alfa-fetoproteină, fibronectină, proteină A plasmatică asociată sarcinii și de progesteron

2

seric, totodată în cazul când alfa-fetoproteina este mai mare de 124 $\mu\text{g/L}$, fibronectina mai mare de 400 mg/ml, proteina A plasmatică asociată sarcinii mai mică de 0,17 mU/ml și progesteronul seric mai mare de 90 nmol/L se pronosticează riscul de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central.

Revendicări: 1

MD 966 Z 2016.06.30

(54) Method for predicting the risk of development of congenital pathology of the central nervous system in the fetus

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to neurology and pediatrics, and can be used to predict the risk of development of congenital pathology of the central nervous system in the fetus.

The method, according to the invention, consists in that on the 49th...51st day of pregnancy in the blood serum of the pregnant is determined the amount of alpha-fetoprotein, fibronectin, plasma protein A associated with

2

pregnancy and progesterone serum, at the same time in the case when alpha-fetoprotein is higher than 124 $\mu\text{g/L}$, fibronectin is higher than 400 mg/mL, plasma protein A associated with pregnancy is less than 0.17 mIU/ml and serum progesterone is higher than 90 nmol/L is predicted the risk of development of congenital pathology of the central nervous system.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска развития врождённой патологии центральной нервной системы у плода

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к неврологии и педиатрии и может быть использовано для прогнозирования риска развития врождённой патологии центральной нервной системы у плода.

Метод, согласно изобретению, состоит в том что на 49...51 день беременности в сыворотке крови беременной определяют количество альфа-фетопротеина, фибронектина, плазменного белка А

2

ассоциированного с беременностью и сывороточного прогестерона, при этом в случае когда альфа-фетопротеина больше чем 124 мкг/л, фибронектина больше 400 мг/мл, плазменного белка А ассоциированного с беременностью менее 0,17 мМЕ/мл и сывороточного прогестерона больше 90 нмоль/л, прогнозируют риск развития врождённой патологии центральной нервной системы.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la neurologie și pediatrie și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt.

Se cunoaște metoda de pronostic al dereglării circulației cerebrale la făt, care constă în aceea că la termenul de graviditate de 30...40 de săptămâni se înregistrează densitatea optică a lichidului amniotic și în cazul în care mărimea ei este mai mare de 0,04 un. optice se diagnostichează dereglarea circulației cerebrale [1].

Dezavantajul acestei metode este estimarea neveridică a dereglărilor posthipotoxice ale sistemului nervos central la făt, deoarece asupra stării lichidului amniotic influențează diferiți factori, atât de scurtă durată, cât și de durată îndelungată. De aceea, să ne pronunțăm după densitatea lichidului amniotic despre starea sistemului nervos la făt este destul de greu.

De asemenea, se cunoaște metoda de diagnostic al dezvoltării sistemului nervos central la făt care constă în aceea că, începând cu a 20-a săptămână de graviditate, se efectuează electroencefalografia fătului, se analizează electroencefalograma și în cazul în care se determină unde din banda delta de 0,5...3 oscilații/s și unde din banda teta de 4...5 oscilații/s cu amplitudinea de 10...20 μ W se pronosticează o dezvoltare normală a sistemului nervos central, dacă undele sunt polimorfe lente cu amplitudinea până la 10 μ W, se pronosticează riscul apariției encefalopatiei hipoxico-ischemice, dacă undele sunt de tipul *suppression-burst* se pronosticează riscul apariției unor malformații cerebrale, dacă se determină unde lente bilaterale din benzile delta-teta cu amplitudine mai mare de 40 μ W, se pronosticează riscul apariției epilepsiei [2].

Dezavantajele metodei cunoscute sunt gradul complex de efectuare a ei, riscul comiterii unor erori pe parcursul măsurării mărimilor indicate mai sus.

Problema pe care o rezolvă invenția este pronosticarea riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt la termene precoce ale sarcinii.

Dezvoltarea creierului la făt începe cu formarea și închiderea tubului neural. Tubul neural se formează din placa neurală, care începe să se formeze la doar 16 zile după concepție. Această placă se lungește și începe să se plieze, formând un șanț la 18 zile, care apoi începe să fuzioneze și să se închidă într-un tub la 22 zile după concepție. La a 27-a zi, tubul este închis în totalitate și începe deja să se transforme în creier și coloană vertebrală a embrionului. Creșterea cerebrală este legată pe de o parte de multiplicarea glială și de debutul mielinizării, iar pe de altă parte de creșterea prelungirilor celulelor nervoase. Perturbarea etapelor de dezvoltare a creierului duce la patologii majore ale sistemului nervos al fătului. Acțiunea diferitor factori nocivi asupra fătului poate duce la reținerea în dezvoltare a unor sectoare ale creierului. Patologia sistemului nervos la făt este diversă și deseori depinde de acțiunea factorilor nocivi în anumite perioade de gestație. Acțiunea factorilor nocivi (patologiile lăuzei: anemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, toxemia gravidică, cardiopatiile decompensate pe parcursul sarcinii, epilepsia, vârsta înaintată, sarcini multiple etc.), poate provoca o suferință fătului, deseori manifestată prin hipoxie cronică cu afectarea creierului și dezvoltarea unor anomalii ale creierului sau ale altor organe, fetopatii.

Esența invenției constă în aceea că în ziua a 49...51 de sarcină în serul sangvin al gravidei se determină cantitatea de alfa-fetoproteină, fibronectină, proteină A plasmatică asociată sarcinii și de progesteron seric, totodată în cazul când alfa-fetoproteina este mai mare de 124 μ g/L, fibronectina mai mare de 400 mg/ml, proteina A plasmatică asociată sarcinii mai mică de 0,17 mU/ml și progesteronul seric mai mare de 90 nmoli/L se pronosticează riscul de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central.

Rezultatul invenției constă în aceea că la termene precoce se poate face cert pronosticarea riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt.

Pentru determinarea cantității de fibronectină (FN) se utilizează metoda imunofermentativă utilizând testul Fibronectin ELISA Kit produs în Federația Rusă.

Pentru determinarea cantității de alfa-fetoproteină (AFP) se utilizează metoda fazei dure a imunofermentării utilizând testul ELISA produs în Federația Rusă de întreprinderea "АЛКОРБИО".

Pentru determinarea cantității de proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) se utilizează metoda semiluminiscentă a fazei dure de imunofermentare (Body R., Ferguson C. Pregnancy? associated plasma protein A: a novel cardiac marker with promise. Emerg Med J. 2006 November; 23(11): 875–877. PMID: PMC2464389).

Progesteronul seric se determină prin metoda clasică radioimună utilizând testul Progesterone ELISA produs în Federația Rusă de întreprinderea “АЖКОРБИО”.

Avantajele invenției revendicate constau în aceea că în rezultatul utilizării a 4 markeri care se întâlnesc la gravide în termene precoce se poate face o pronosticare a evoluției sistemului nervos central deja la săptămâna a 7-a de gestație, care poate permite medicului și gravidei de a decide o tactică mai eficientă de tratament, la fel dacă să luăm fiecare marker în parte ei nu sunt informativi și specifici în ceea ce privește rezultatul obținut, iar la determinarea lor în cumul, și anume în săptămâna a 7-a ne permite cu certitudine să determinăm evoluția dezvoltării sistemului nervos central, pentru a decide conduita de mai departe.

Alfa-fetoproteina (AFP) este o componentă de bază a serului la fătul în formare. Această proteină produsă de corpul galben și ficatul fătului este eliberată în lichidul amniotic împreună cu urina lui și prin placenta trece în sângele mamei. Analiza sângelui prelevat din vena mamei la a 35 zi de graviditate deja indică cantitatea de alfa-fetoproteină produsă și eliberată de făt. Cantitatea de AFP din sângele mamei se schimbă în cazul când această componentă este eliberată într-o cantitate mare. O cantitate ridicată de AFP în sângele matern care trece peste limitele valorilor normale poate indica un risc crescut pentru:

- defecte ale tubului neural (hernia encefalului sau a măduvei spinării),
- defecte ale peretelui abdominal posterior,
- anomalii ale rinichilor,
- defecte ale duodenului.

Dar, atenție, schimbarea nivelului de AFP nu indică neapărat o patologie a fătului. Există și alte motive de schimbare a nivelului de AFP, de exemplu, sarcina gemelară (în timpul căreia această proteină este produsă de 2 sau mai mulți feți). La fel s-a observat schimbarea nivelului de AFP și în alte situații: risc de avort spontan legat de insuficiența feto-placentară când este dereglată circulația între placenta și făt. În 30% din cazurile de defecte cromozomiale, când apar cromozomi în plus într-o pereche sau alta de cromozomi, fapt ce duce la formarea unor anomalii de dezvoltare (sindromul Down, Edward, Serevski-Terner), nivelul de AFP este mai mic decât valoarea medie.

Fibronectina (FN) este o glicoproteină modulară tridimensională ubicuitară, cu legături carboxilice și aminoacide și se găsește în țesuturile de legătură, în matrix-ul extracelular și în fluidele corpului (plasmă și alte lichide). Pe cale empirică pe un lot statistic veridic de gravide s-a arătat corelația dintre conținutul de FN și dezvoltarea hipertensiunii arteriale induse de sarcină (H.I.S.).

S-a arătat că ridicarea nivelului de fibronectină în serul sangvin mai sus de 5 ng/ml duce sigur la dezvoltarea hipertensiunii arteriale. O atare ridicare a nivelului de fibronectină se poate determina deja la termenele incipiente ale sarcinii, și anume la 16...18 săptămâni (112...126 zile), și pot fi luate măsuri de profilaxie, de exemplu administrarea zilnică, o dată pe zi, a 0,75 g de aspirină (MD 2352 2004.08.31).

Proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) este o metaloproteină care este utilizată în cadrul screeningului genetic prenatal și în studiul aterosclerozei. Un nivel scăzut poate semnifica un risc de: retard de creștere intrauterină, prematuritate, preeclampsie, sindrom Down. De asemenea nivelul acestei proteine este crescut în sindroame coronariene acute. Nivelul seric al acestei proteine crește odată cu vârsta gestațională.

Metoda revendicată se efectuează în felul următor: în ziua a 49...51 de sarcină în serul sangvin al gravidei se determină cantitatea de alfa-fetoproteină, fibronectină, proteină A plasmatică asociată sarcinii și de progesteron seric, totodată în cazul când alfa-fetoproteina este mai mare de 124 μg/L, fibronectina mai mare de 400 mg/ml, proteina A plasmatică asociată sarcinii mai mică de 0,17 mU/ml și progesteronul seric mai mare de 90 nmoli/L se pronostichează riscul dezvoltării patologiei congenitale a sistemului nervos central.

Exemplul 1

Gravida G., 36 ani, la a 2-a graviditate, anterior a suportat 2 avorturi. Gravida a fost examinată la IMSP Chișinău. În baza investigațiilor s-a stabilit: sarcină 7 săptămâni. Examele obstetricale (somatic și local) și ecosonografic au evidențiat evoluția sarcinii în parametri normali. S-a aplicat metoda revendicată de pronosticare a riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt, s-au stabilit următorii parametri în serul femeii gravide: alfa-fetoproteina (AFP) – 7 μg/L, fibronectina (FN) - 189 mg/ml, proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) – 1,56 mU/ml și progesteronul seric - 75

nmoli/L, la gravidă s-a pronosticat o evoluție favorabilă de dezvoltare a sistemului nervos la făt. Femeia a născut în termen fiziologic și sistemul nervos central a fost apreciat ca dezvoltat la naștere, la 1 lună și la 6 luni după naștere.

Exemplul 2

- 5 Gravidă G., 40 ani, la a 2-a sarcină, anterior a suportat 1 avort, a fost examinată la IMSP Chișinău. În baza investigațiilor s-a stabilit: sarcină 7 săptămâni. Examenul obstetrical (somatic și local) și ecosonografic au evidențiat evoluția sarcinii în parametri normali. S-a aplicat metoda revendicată de pronosticare a riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt, s-au stabilit următorii parametri în serul femeii gravide:
- 10 alfa-fetoproteina (AFP) mai mare de 138 $\mu\text{g/L}$, fibronectina (FN) mai mare de 424 mg/ml , proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) mai mică de 0,13 mU/ml și progesteronul seric mai mare de 103 nmoli/L. S-a pronosticat o evoluție nefavorabilă de dezvoltare a sistemului nervos central la făt. Femeia a născut în termen fiziologic. La copil s-au depistat semnele specifice patologiei „Spina Bifida”, adică un sac cu fluid vizibil pe spate. Sacul era
- 15 acoperit de un strat subțire de piele de dimensiunile unui strugure. A fost stabilit diagnosticul de „Spina Bifida”, forma meningocele, care reprezintă un defect congenital și implică dezvoltarea incompletă a tubului neural.

- 20 Metoda dată a fost evaluată pe un lot de 36 de gravide la a 7-a săptămână de graviditate cu vârsta cuprinsă între 35 și 43 de ani. La 29 de gravide a fost pronosticată o evoluție favorabilă, iar la 7 gravide o evoluție nefavorabilă, dintre care la 6 s-a diagnosticat „Spina Bifida”, iar la una sindromul Edward.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2164082 C1 2001.03.20
2. MD 3883 F1 2009.04.30

(57) Revendicări:

Metodă de pronostic al riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt care constă în aceea că în ziua a 49...51 de sarcină în serul sangvin al gravidei se determină cantitatea de alfa-fetoproteină, fibronectină, proteină A plasmatică asociată sarcinii și de progesteron seric, totodată în cazul când alfa-fetoproteina este mai mare de 124 $\mu\text{g/L}$, fibronectina mai mare de 400 mg/ml , proteina A plasmatică asociată sarcinii mai mică de 0,17 mU/ml și progesteronul seric mai mare de 90 nmoli/L se pronosticează riscul de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central.

Șef adjunct Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

LUPAȘCU Lucian

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2015 0011

(22) Data depozit: 2015.01.29

(71) Solicitant: **GAȚCAN Ștefan, MD**

(54) **Titlul: Metodă de pronostic al riscului de dezvoltare a patologiei congenitale a sistemului nervos central la făt**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61B 5/00** (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): “alfa-fetoproteina+sistemul nervos”, “fibronectina+sistemul nervos”, “proteina A plasmatică asociată sarcinii+sistemul nervos”, “progesteron seric+sistemul nervos”
Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)

EA, CIS (Eapatis): “альфа фетопротейн + нервная система”, “фибронектин+нервная система”, “ассоциированный с беременностью плазменный белок А + нервная система”, “прогестерон+нервная система”
Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)

SU (nonpublic): “альфа фетопротейн + нервная система”, “фибронектин+нервная система”, “ассоциированный с беременностью плазменный белок А + нервная система”, “прогестерон+нервная система”
Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

<http://www.eurolab.md/ro/medicilor/algoritmi-de-diagnosticare/diagnosticul-de-laborator-%C3%AEn-obstetric%C4%83-ginecologie-%C5%9Fi-perinatologie/monitorizarea-sarcinii-patologica/screening-ul-malforma%C5%A3iilor-congenitale/screening-ul-malforma%C5%A3iilor-congenitale-i-trimestru10-13-s%C4%83pt%C4%83m%C3%A2ni/>
http://library.usmf.md/downloads/anale/vol_5_xiii/xiii_5_p005-210_2_obstetrica_ginecologie.pdf
http://library.usmf.md/old/downloads/ebooks/Paladi_Bazele_obstetricii_fiziologice_Vol_1_2006/Capitolul_9.pdf
http://www.sfatulmedicului.ro/analize/alfa-fetoproteina_145
http://www.sfatulmedicului.ro/Investigatii-in-sarcina/determinarea-alfa-fetoproteinei-in-sange_1129
<http://www.emedonline.ro/proceduri/view.article.php?c2/34/p2>
<http://www.scientia.ro/biologie/corpul-omenesc/3931-interpretare-rezultate-analize-medicale-litera-a.html>
http://www.parinti.com/Ce_este_dublu_si_triplu_test_-t-27660.html

<http://diagnostic.jimdo.com/informatii/>
<http://www.synevo.ro/dublu-testtrim-i/>
<http://mymed.ro/dublu-test-sarcina.html>
http://www.geneticlab.ro/dublu_test.html

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 1170 C2 1999.09.30	1
A	MD 3341 G2 2007.06.30	1
A	MD 3425 G2 2007.11.30	1
A	RU 2231074 C1 2004.06.20	1
A	RU 2003103791 A 2004.08.20	1
A	UA 55920 A 2003.04.15	1
A	RU 2475747 C1 2013.02.20	1
A	RU 2164082 C1 2000.03.07	1
A, D	RU 2164082 C1 2001.03.20	1
A, D, C	MD 3883 G2 2009.12.31	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

11.09.2015

Examinator

LUPAȘCU Lucian