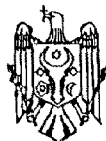




MD 1166 Z 2018.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1166** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2017 0004 (22) Data depozit: 2017.01.19	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.07.31, BOPI nr. 7/2017
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPANU Constantin, MD; SAJEN Octavian, MD; PINZARU Iurie, MD; CEBOTARI Svetlana, MD; SPANU Igor, MD; JOSANU Cristina, MD; PANTEA Victor, MD; SUVEICA Luminița, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de testare a sangelui donatorului la markerii hepatitei virale B**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină și poate fi utilizată pentru testarea sangelui donatorului la markerii hepatitei virale B cu scop de prevenire a infectării în cazul transfuziei de sange.

Esența invenției constă în aceea că în sânge se determină succesiv prezența antigenului AgHBs, anticorpilor antiHBcor sumar,

2

antiHBcor IgM și antiHBs, iar pentru sângele cu titrul la antiHBs mai mare de 100 mUI/ml, suplimentar se efectuează testul la ADN al virusului hepatitei B și în cazul în care testul este pozitiv, se stabilește prezența markerilor hepatitei virale B în sângele donatorului.

Revendicări: 1

Figuri: 1

MD 1166 Z 2018.02.28

(54) Method for testing donor blood for viral hepatitis B markers

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine and can be used for testing donor blood for viral hepatitis B markers in order to prevent infection in the case of blood transfusion.

Summary of the invention consists in that the presence of HBsAg antigen, total anti-HBcor, anti-HBcor IgM and anti-HBs antibodies is sequentially determined in the

2

blood, and for the blood with an anti-HBs titer greater than 100 mIU/ml, a hepatitis B virus DNA test is additionally performed and in the case of a positive test, the presence of viral hepatitis B markers in the donor blood is determined.

Claims: 1

Fig.: 1

(54) Метод тестирования донорской крови на маркёры вирусного гепатита В

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для тестирования донорской крови на маркёры вирусного гепатита В с целью профилактики инфекции при переливании крови.

Сущность изобретения заключается в том, что в крови последовательно определяют наличие антигена HBsAg, антител суммарный анти-HBcor, анти-

2

HBcor IgM и анти-HBs, а для крови с титром анти-HBs больше чем 100 мМЕ/мл, дополнительно выполняют тест на ДНК вируса гепатита В и в случае положительного теста, определяют наличие маркеров вирусного гепатита В в донорской крови.

П. формулы: 1

Фиг.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- 5 Invenția se referă la medicină și poate fi utilizată întru prevenirea infectării cu virusul hepatitei virale B ca urmare a transfuziei de sange.
- Este cunoscută metoda de testare a sângelui donat la markerii hepatitei virale B prin reacția imunoenzimatică, care include testarea la AgHBs, anticorpii AntiHBcor sumari și AntiHBs [1]. Depistarea antigenului AgHBs confirmă prezența infecției cu virusul hepatitei B. AntiHBcor sumar (include anticorpii AntiHBcor din clasa IgM și din clasa IgG) este un marker serologic al hepatitei B prezent în toate fazele bolii începând cu etapa acută (MD 34 Y 2009.06.30). Anticorpii AntiHBs indică prezența imunității naturale sau postvaccinale la această infecție. Conform algoritmului cunoscut sângele donat se testează în prima etapă la antigenul AgHBs, dacă rezultatul este pozitiv sângele este rebutat, dacă rezultatul este negativ sângele se testează la AntiHBcor sumar și AntiHBs în scopul depistării hepatitei virale B oculte (hepatita virală B AgHBs negativă), incidența căreia poate constitui până la 15% din cazuri la persoane pozitive la markerul AntiHBcor sumar (Allain J.P. Occult hepatitis B virus infection. Transfus. Clin. Biol. 2004 Feb., 11 (1), p. 18-20), (Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, "Hepatology A Clinical Textbook", Edition 2012). În caz de rezultat negativ la AntiHBcor sumar, sângele donat este validat pentru utilizare, dacă rezultatul este pozitiv sângele se testează la AntiHBcor IgM. În caz de rezultat pozitiv sângele este rebutat, iar în cazul rezultatului negativ sângele se testează la AntiHBs. Dacă concentrația AntiHBs este mai mare de 100 mUI/ml sângele este validat pentru utilizare pentru transfuzie, dacă concentrația AntiHBs este mai mică de 100 mUI/ml, sângele este rebutat.
- De asemenea, este cunoscută metoda de determinare a markerilor hepatitei virale B în sângele donatorului, care constă în aceea că în sângele menționat se determină antigenul HBs, ulterior în cazul unui rezultat pozitiv sângele nu poate fi utilizat pentru transfuzii, iar când rezultatul este negativ sângele se testează la markerii Anti HBcor sumari, în cazul unui rezultat negativ sângele donatorului poate fi utilizat pentru transfuzii, iar când rezultatul este pozitiv în sânge se determină markerii Anti HBcor IgM, dacă rezultatul este pozitiv sângele nu poate fi utilizat pentru transfuzii, iar când rezultatul este negativ în sânge se determină markerii Anti HBs, în cazul în care concentrația anticorpilor este mai mică de 100 mUI/ml sângele nu poate fi transfuzat, iar când concentrația anticorpilor este mai mare de 100 mUI/ml sângele poate fi utilizat pentru transfuzii.
- Dezavantajele acestor metode constau în aceea că aplicarea algoritmului nominalizat nu permite detectarea tuturor cazurilor de hepatită virală B ocultă, ca urmare există pericolul de transmitere a virusului hepatitei B prin transfuzie de sange. Conform datelor literaturii în țările endemice chiar și în cazul concentrației AntiHBs mai mare de 100 UI/l sângele poate fi potențial infecțios. Ponderea cazurilor de decelare a ADN VHB la donatorii de sange ce au anticorpi anti-HBs cu un titru mai mare de 100 UI/l variază de la 0,7% până la 4,5% (Alizadeh Z., Saeideh M., Milani M. Occult hepatitis B virus infection among iranian blood donors: A Preliminary Study. Arch. Iran. Med. 2014, 17(2), p. 106 -107), (Manzini P., Girotto M., Borsotti R. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. Haematologica, 2007, 92, p. 1664-1670), (Hennig H., Puchta L., Luhm J. et al. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. The American Society of Hematology, 1 October 2002, vol. 100, nr. 7, p. 2637-2641), (Kaminski G., Alnaqdy A., Al-Belushi I. et al. Evidence of occult hepatitis B virus infection among Omani blood donors: a preliminary study. In: Med. Princ. Pract., 2006, 15, p. 368-372), (Said Z. N., ElSayed H., Salama L.I. et al. Occult hepatitis "B" virus infection among egyptian blood donors. World J Hepatol. 2013 Feb 27, 5(2), p. 64-73), în sursele menționate au fost descrise cazuri când ADN-ul viral a fost evidențiat la persoane cu titrul anticorpilor AntiHBs mai mare de 1000 UI/l (Kaminski G., Alnaqdy A., Al-Belushi I. et al. Evidence of occult hepatitis B virus infection among Omani blood donors: a preliminary study. In: Med. Princ. Pract., 2006, 15, p.368-372).

Tabelul 1

Studii și rezultate privind frecvența decelării ADN VHB la donatorii primari de sange pozitivi la AntiHBc sum. și la AntiHBs cu titru mai mare de 100 mUI/ml

Studiu	Nr. donatori testați	Poz. AntiHBc sum.	%	Poz. AntiHBs > 100 mUI/ml	%	Poz. ADN VHB	%
Said Zeinab N. et al., 2013	3167	525	16,57	239	45,5	6	2,5
Kaminski G. et al., 2006	200	41	20,5	22	53,7	1	4,5
Hennig H. et al., 2002	14251	216	1,52	144	66,7	3	2,1
Manzini P. et al., 2007	6313	305	4,83	266	87,2	6	2,2
Alizadeh Z. et al., 2014	5000	499	9,98	275	55,1	2	0,7
Total	28931	1586	5,48	946	59,6	18	1,9

- 5 Problema pe care o rezolvă invenția este reducerea maximală a riscului până la excluderea posibilității transmiterii hepatitei virale B prin transfuzie de sange de la donatorii de sange cu hepatită virală B ocultă.
- Esența invenției constă în aceea că în sange se determină succesiv prezența antigenului AgHBs, anticorpilor antiHBcor sumar, antiHBcor IgM și antiHBs, iar pentru
- 10 sangele cu titrul la antiHBs mai mare de 100 mUI/ml, suplimentar se efectuează testul la ADN al virusului hepatitei B și în cazul în care testul este pozitiv, se stabilește prezența markerilor hepatitei virale B în sangele donatorului.
- Rezultatul obținut constă în obținerea unui nou algoritm de testare a sângelui donat la markerii hepatitei virale B, în special la ADN VHB, care exclude de la transfuzie
- 15 produsele de sange ale persoanelor cu markerul AntiHBs pozitiv cu titrul mai mare de 100 mUI/ml cu urme ale ADN-ului virusului hepatitei B.
- Argumentarea metodei propuse se bazează pe extrapolarea datelor din literatura de specialitate la rezultatele obținute în țară în ceea ce privește testarea donatorilor de sange la markerul AntiHBs în cadrul Centrului Național de Transfuzie a Sângelui pe
- 20 parcursul anului 2015. În total au fost testați 78769 donatori de sange conform algoritmului propus la markerii AntiHBcor sumar, cei pozitivi la acesta - 23866 au fost testați la markerul AntiHBs. Rezultatele testărilor sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

25 Rezultatele testării sângelui donat la markerii hepatitei virale B

Markeri	Total investigați	Rezultat		Ponderea, %	
Anti HBcor sumar	78769	pozitiv	negativ	pozitiv	negativ
		23866	54903	30,3	69,7
Anti HBs	23866	>100 mUI/ml	<100 mUI/ml	>100 mUI/ml	<100 mUI/ml
		12633	11233	52,9	47,1

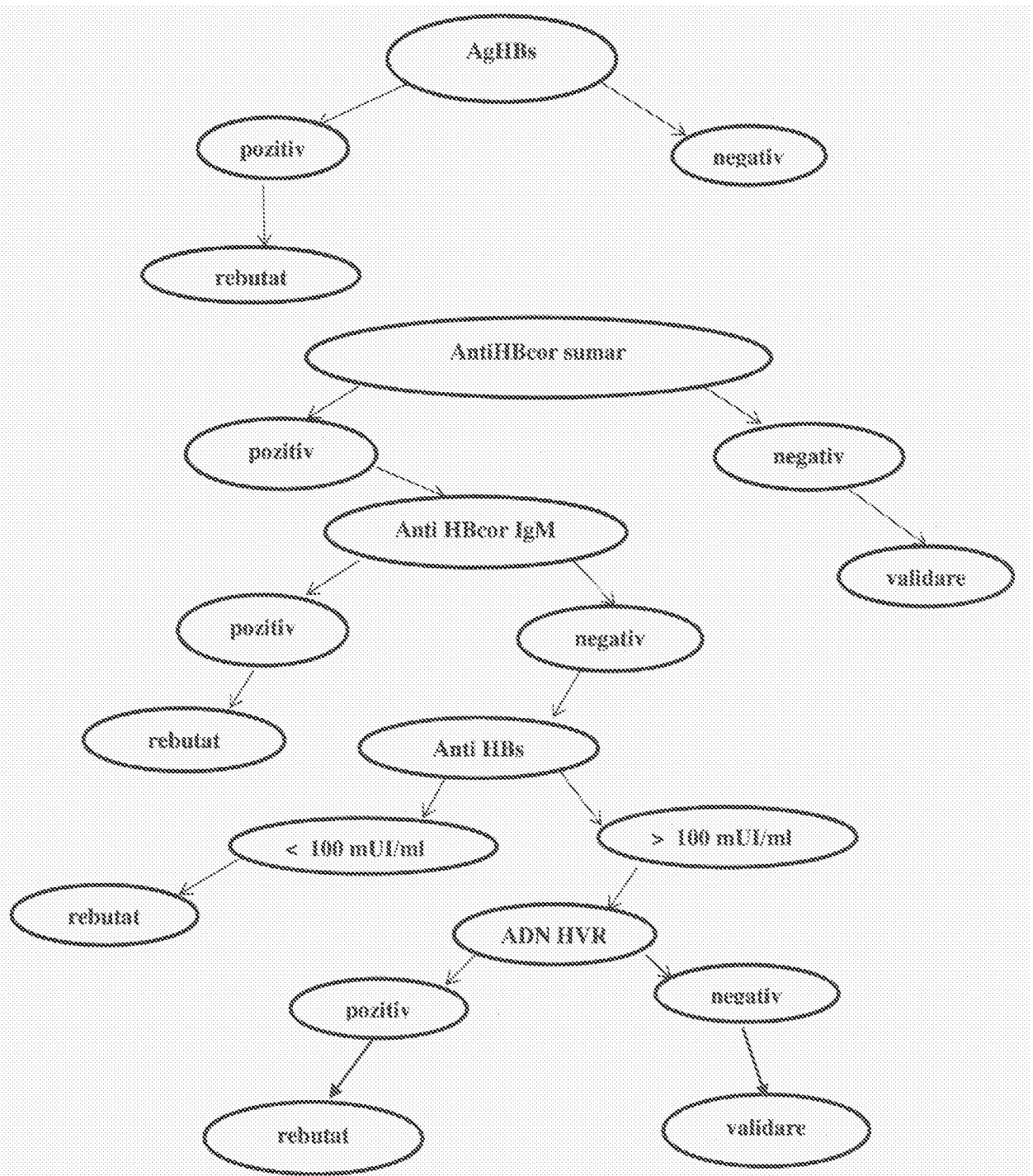
Rezultatele obținute demonstrează că 30,3% din probe sunt pozitive la markerul AntiHBcor sumar. Din aceste probe pozitive la AntiHBcor sumar 52,9% demonstrează un număr de anticorpi AntiHBs mai mare de 100 mUI/ml de sânge și conform algoritmului existent recomandat (Screening Donated Blood for Transfusion Infections, WHO, 2009) sunt validate pentru donare. Restul 47,1% de probe cu cantitatea AntiHBs mai mică de 100 mUI/ml sange este exclus din donare. În continuare dacă vom extrapola rezultatele obținute din literatura de specialitate care denotă faptul că printre cei pozitivi la markerul anti-HBs cu titrul mai mare de 100 mUI/ml ponderea celor cu potențial infecțios manifestat de prezența ADN VHB variază între 0,7% și 4,5%, pentru țara noastră vom obține că printre cei 12633 donatori pozitivi la markerul AntiHBs cu titrul mai mare de 100 mUI/ml este posibil să existe între 88 și 568 persoane care prezintă risc infecțios prin prisma posibilei prezențe a ADN-ului viral, marker al persistenței infecției virale cu virusul hepatitei virale B, utilizarea metodei propuse va permite de a optimiza identificarea donatorilor cu hepatită B ocultă activă, astfel prevenind transfuzia de sânge de la aceștia. Testarea la ADN VHB a probelor pozitive la markerul AntiHBs cu titrul mai mare de 100 mUI/ml, care prezumtiv erau validate pentru donare, va permite diagnosticarea exactă a hepatitei virale B oculte la aceste persoane, cu excluderea lor din categoria de donator și suspendarea utilizării sângelui (inclusiv a produselor obținute din el) recoltat de la ei. Așadar, metoda propusă asigură un nivel maxim posibil de securitate transfuzională comparativ cu cel prezentat în cea mai apropiată soluție.

(56) Referințe bibliografice citate in descriere:

1. Screening Donated Blood for Transfusion Infections. WHO, 2009

(57) Revendicări:

Metodă de testare a sângelui donatorului la markerii hepatitei virale B, care constă în aceea că în sânge se determină succesiv prezența antigenului AgHBs, anticorpilor antiHBcor sumar, antiHBcor IgM și antiHBs, **caracterizată prin aceea că** pentru sângele cu titrul la antiHBs mai mare de 100 mUI/ml, suplimentar se efectuează testul la ADN al virusului hepatitei B și în cazul în care testul este pozitiv, se stabilește prezența markerilor hepatitei virale B în sangele donatorului.



RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2017 0004

(22) Data depozit: 2017.01.19

(71) Solicitant: **CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

(54) **Titlul: Metodă de testare a sangelui donatorului la markerii hepatitei virale B**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)**
G01N 33/49 (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: A61B 5/00 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
hepatita B, sange donator, antiHBs

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
Гепатит В, донорской крови, антиHBs

SU (nonpublic): Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
Гепатит В, донорской крови, антиHBs

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, C	MD 975 Y 2015.12.31	1
A	MD 34 Y 2009.06.30	1
A	SU1751680 (A1) 1992-07-30	1
A	SU1704088 (A1) 1992-01-07	1
A	SU1642399 (A1) 1991-04-15	1
A	SU1711676 (A3) 1992-02-07	1
A	SU712091 (A1) 1980-01-30	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	2017.05.19	
Examinator	GROSU Petru	