



MD 34 Y 2009.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **34**⁽¹³⁾ **Y**
(51) Int. Cl.: *A61B 5/145* (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/576 (2006.01)

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

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2008 0037 (22) Data depozit: 2008.05.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.06.30, BOPI nr. 6/2009 (67)* Nr. și data transformării cererii a 2008 0138, 2008.12.17
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: VRANCEANU-BENEȘ Angela, MD; SPINU Constantin, MD; IAROVROI Petru, MD; POPA Mariana, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la copii de până la un an**
(57) **Rezumat:**

1 Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru diagnosticul hepatitei virale B.

Metoda de diagnostic al hepatitei virale B la copii de până la un an constă în colectarea a cate 5 ml de sânge de la mamă și copil, determinarea la copil a prezenței markerilor *anti-HBcor sum*, *AgHBs*, *anti-HBcor IgM* și la mamă *anti-HBcor sum* și în cazul, în care la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs*

2
5 și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă se determină *anti-HBcor sum* - se diagnostichează că copilul nu este infectat cu virusul hepatitei B, iar în caz, că la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă nu se determină *anti-HBcor sum* - la copil se diagnostichează hepatita virală B.

10
Revendicări: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru diagnosticul hepatitei virale B.

Actualmente diagnosticul HVB se efectuează prin mai multe metode cum ar fi metoda serologică, biochimică și cea molecular genetică (*reacția de polimerizare în lanț - PCR*). Cea mai specifică și mai des utilizată însă rămâne a fi cea serologică, care constă în detectarea markerilor asociați HVB din proba de ser investigată prin tehnici imunoenzimactice (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA*).

În calitate de cea mai apropiată soluție pentru diagnosticarea hepatitei virale B se utilizează metoda care include examinarea datelor clinice și epidemiologice și se precizează prin detecția unui complex vast de markeri specifici HVB, însă cei mai utilizați sunt următorii: antigenii - *AgHBs*, *AgHBe* și anticorpii sintetizați față de acești antigeni - *anti-HBs*, *anti-HBe* și *anti-HBcor sum*, detecția cărora diferă după importanță în diagnostic, pronostic și aspectul epidemiologic [1].

Depistarea *AgHBs* confirmă prezența infecției, detecția *AgHBe* demonstrează o replicare sporită a virusului. Anticorpii *anti-HBs* indică prezența imunității naturale sau postvaccinale față de infecție, anticorpii *anti-HBe* - scăderea activității procesului infecțios. Unul dintre markerii de bază a HVB este *anti-HBcor*. Acest marker reprezintă anticorpii formați față de *AgHBcor*, ultimul fiind depistat doar în hepatocite. *Anti-HBcor sum* (sumar: include anticorpii *anti-HB cor* din clasa *IgM* și din clasa *IgG*) este un marker serologic prezent în toate fazele bolii și recuperării. *Anti HB cor IgM* se depistează în faza acută a bolii și uneori în perioada de acutizare a fazei cronice, iar *anti-HBcor IgG* este depistat atât în faza cronică a HVB, cât și în infecția rezolvată. Prezența markerului *anti-HBcor sum* în absența *anti-HBcor IgM* și *AgHBs* indică suportarea infecției cu VHB (simptomatice sau asimptomatice) în decursul vieții și este unicul marker detectabil în unele situații care necesită un diagnostic diferențial: a) perioada de recuperare a bolii, când *AgHBs* dispăre, iar anticorpii *anti-HBs* nu s-au format; b) în hepatita virală B cronică *AgHBs* negativă, când *AgHBs* devine nedetectabil: se află în sânge în cantități foarte mici, nedetectabile sau nu poate fi depistat datorită unor mutații survenite în regiunea genei S; c) la copiii până la un an, *anti-HBcor sum* de asemenea poate fi unicul marker serologic, întâlnit ca rezultat al transmiterii pasive de la mamă la făt a anticorpilor respectivi.

Dezavantajul metodei date de diagnostic a HVB este acela că nu permite efectuarea diagnosticului diferențial dintre prezența infecției cu VHB și lipsa infecției cu VHB pentru copiii mai mici de un an cu *anti-HBcor* pozitiv. Deși este cunoscut că anticorpii *anti-HBcor* din clasa *IgG* trec bariera placentară, acest moment nu este luat în considerație la stabilirea diagnosticului, motiv care duce la comiterea erorilor de diagnostic cu consecințe nefaste pentru sănătatea copiilor.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în stabilirea cu certitudine a diagnosticului de HVB la copiii cu vârsta până la un an.

Esența invenției constă în colectarea a câte 5 ml de sânge de la mamă și copil, determinarea la copil a prezenței markerilor *anti-HBcor sum*, *AgHBs*, *anti-HBcor IgM* și la mamă *anti-HBcor sum* și în cazul, în care la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă se determină *anti-HBcor sum* - se diagnostichează că copilul nu este infectat cu virusul hepatitei B, iar în caz, că la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă nu se determină *anti-HBcor sum* - la copil se diagnostichează hepatita virală B.

Rezultatul obținut constă în stabilirea cu certitudine a diagnosticului de HVB la copiii cu vârsta până la un an.

Metoda revendicată se realizează în felul următor: se colectează câte 5 ml de sânge de la mamă și copil, se determină la copil prezența markerilor *anti-HBcor sum*, *AgHBs*, *anti-HBcor IgM* și la mamă *anti-HBcor sum*, iar în cazul în care la copil se determină markerul *anti-HBcor sum*, și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă se determină *anti-HBcor sum*, atunci se diagnostichează că copilul nu este infectat cu virusul hepatitei B, iar în caz că la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă nu se determină *anti-HBcor sum* - la copil se diagnostichează hepatita virală B.

Avantajele metodei revendicate sunt următoarele:

- a. Se confirmă sau infirmă diagnosticul de HVB.
- b. Medicii au posibilitatea să elaboreze o conduită corectă de diagnostic și tratament a copilului cu vârsta până la un an la care au fost depistați anticorpi *anti-HBcor sum*.
- c. Copilul nu este supus unui tratament inutil care i-ar afecta sănătatea și i-ar provoca stres.
- d. Părinții copilului sunt scutiți de stres și cheltuieli costisitoare inutile.

Studiul de evaluare a longevității anticorpilor *anti-HBcor sum*, transmiși pasiv de la mamă la copil a fost efectuat pe un lot de 110 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 luni și mamele lor. Copiii au fost testați la markerii hepatitei virale B - *AgHBs*, *anti-HBcor sum*, *anti-HBcor IgM* la vârsta de 2, 4, 8 luni și 1 an. Copiii pozitivi la anticorpi *anti-HBcor sum* au fost testați la prezența ADN-ului viral al hepatitei B prin metoda molecular genetică PCR, pentru a exclude prezența infecției. Mamele au fost testate în paralel cu copiii lor la prezența anticorpilor *anti-HBcor sum*.

Rezultatele obținute demonstrează că la copiii născuți de la mame pozitive la *anti-HBcor sum* a fost depistat doar markerul *anti-HBcor (IgG)* în lipsa altor markeri specifici infecției cu virusul hepatitei B: *AgHBs*, *anti-HBcor IgM*.

Către vârsta de 2 și 4 luni toți copiii cercetați în studiu (născuți de la mame pozitive la *anti-HBcor sum*) au demonstrat prezența anticorpilor *anti-HBcor sum* nefiind pozitivi la *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*. Către vârsta de 8 luni, doar un copil a prezentat anticorpi *anti-HBcor sum*, iar după un an, nici unul dintre copiii investigați nu au fost pozitivi la acest marker.

Exemplul 1

Copilul A., în vârstă de 5 luni a fost investigat prin metoda imunoenzimatică ELISA la prezența markerilor: *AgHBs*, *anti-HBcor sum* și *anti-HBcor IgM*. În urma investigațiilor la copil s-a determinat markerul *anti-HBcor sum* și nu s-a determinat *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*. Testul mamei la *anti-HBcor sum* a fost pozitiv, iar testul copilului la ADN-ul VHB a fost negativ, ceea ce confirmă lipsa infecției. Examinarea repetată a copilului la prezența *anti-HBcor sum* la vârsta de 13 luni a demonstrat absența anticorpilor respectivi, fapt ce confirmă că infecția nu s-a transmis pe cale verticală, iar copilul nu este infectat cu VHB și nu necesită tratament, ceea ce justifică veridicitatea invenției date.

Exemplul 2

Copilul B în vârstă de 7 luni a fost investigat prin metoda imunoenzimatică ELISA la prezența markerilor: *AgHBs*, *anti-HBcor sum* și *anti-HBcor sum IgM*. În rezultatul investigațiilor, la copil s-a determinat markerul *anti-HBcor sum* și nu s-a determinat *AgHBs* și *anti-HBcor sum IgM*. Testul mamei la markerul *anti-HBcor sum* a fost negativ. Testul copilului la ADN-ul VHB a fost pozitiv, ceea ce confirmă prezența infecției. Testul repetat la prezența *anti-HBcor sum* de 13 luni a fost pozitiv, fapt ce a demonstrat prezența infecției și necesitatea administrării tratamentului.

Astfel conchidem că pentru copiii cu vârsta până la un an, pozitivi doar la anticorpii *anti-HBcor sum* este indispensabilă cunoașterea statutului matern la acest marker pentru a stabili corect diagnosticul de HVB și a nu confunda transmiterea materno-fetală a anticorpilor *anti-HBcor sum* cu infecția suportată în antecedente sau cu cea cronică forma *AgHBs* negativă.

Așadar, metoda de diagnostic propusă de noi are o deosebită importanță clinică și de prognostic, deoarece permite stabilirea corectă a diagnosticului de HVB și a efectua diagnosticul diferențial dintre transmiterea pasivă a *anti-HBcor (IgG)*, infecția cu HVB suportată în decursul vieții și hepatita virală B cronică *AgHBs* negativă la copiii până la un an, prin testarea în paralel a mamei la *anti-HBcor sum*.

MD 34 Y 2009.06.30

5

(57) Revendicări:

- 5 Metodă de diagnostic al hepatitei virale B la copii de până la un an, care constă în colectarea a câte 5 ml de sânge de la mamă și copil, determinarea la copil a prezenței markerilor *anti-HBcor sum*, *AgHBs*, *anti-HBcor IgM* și la mamă *anti-HBcor sum* și în cazul, în care la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă se determină *anti-HBcor sum* - se diagnostichează că copilul nu este infectat cu virusul hepatitei B, iar în caz că
- 10 la copil se determină markerul *anti-HBcor sum* și nu se determină *AgHBs* și *anti-HBcor IgM*, iar la mamă nu se determină *anti-HBcor sum* - la copil se diagnostichează hepatita virală B.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. North Dakota Department of Health. Division of Disease Control. Viral Hepatitis Guide, 2005, p. 7-9

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

pentru cerere de brevet de invenție de scurtă durată conform art.52(2) a Legii nr. 50/2008

(21) Nr. depozit: s 2008 0037	(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 2008.05.20	(86) Cerere internațională PCT:
(51) IPC: Int. Cl.: A61B 5/145 (2006.01) C07K 16/08 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/576 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul: Metodă de apreciere a căii de transmitere a hepatitei virale B la copiii până la un an (71) Solicitantul: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	
I. Condiția de unitate a invenției ☒ satisface ☐ nu satisface. Notă:	
II. Minimul de documente consultate: MD, EA	
III. Domeniul de documentare: Int. Cl.: A61B 5/145 (2006.01) C07K 16/08 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/576 (2006.01) a) Indicii IPC (ultima redacție): b) Termeni caracteristici, cuvinte-cheie, sinonime: hepatită, cale de transmitere,	
IV. Documente considerate a fi relevante	
Categoria	Date de identificare ale documentelor citate și, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente
D,A	1. North Dakota Department of Health. Division of Disease Control. Viral Hepatitis Guide, 2005, p. 7-9.
Relevant față de revendicarea nr.	1
Categorii de documente citate	
A - document care definește stadiul anterior în general	O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere etc.
X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă	P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură	T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care fundamentează invenția
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după această dată	D - Document menționat în descrierea cererii de brevet
Data finalizării documentării	2009.04.02
Examinatorul	IUSTIN Viorel