

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202200113** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.03.31

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.06

(51) Int. Cl. *A61B 5/085* (2006.01)  
*A61B 5/091* (2006.01)  
*A61B 5/318* (2006.01)  
*A61B 6/03* (2006.01)  
*A61B 5/055* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ  
САРКОИДОЗА**

---

(31) 2021126450

(32) 2021.09.08

(33) RU

(71) Заявитель:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ" МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МИНЗДРАВА  
РОССИИ) (RU)**

(72) Изобретатель:

**Антипушина Диана Николаевна,  
Загидуллин Тимур Рустамович,  
Зайцев Андрей Алексеевич (RU)**

---

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания (СОД). У пациентов с морфологически верифицированным СОД проводят исследование функции внешнего дыхания, определяют величину форсированной жизненной ёмкости легких. Оценивают диффузионную способность легких. Учитывают возраст пациента, наличие клинических проявлений в виде слабости, одышки, кашля. Учитывают также факт терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) в анамнезе, длительность применения ГКС. Выявляют наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи. Выявленные факторы риска достоверно ассоциированы с рецидивирующим течением СОД. Каждый фактор риска оценивают в баллах, полученные баллы суммируют. По сумме баллов прогнозируют низкий, умеренный или высокий риск развития рецидива СОД. Способ позволяет уже на ранних этапах наблюдения выявлять пациентов с высоким риском развития рецидива СОД, оптимизировать тактику их динамического наблюдения и при необходимости корректировать терапию.

---

**A1**

**202200113**

**202200113**

**A1**

## Способ прогнозирования риска рецидивирующего течения саркоидоза

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания.

Известно, что распространенность саркоидоза органов дыхания (СОД) в России варьирует от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [1]. Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20–29 лет [2, 1, 3, 4]. Важно, что именно рецидивирующий характер болезни диктует необходимость пожизненного наблюдения пациентов, заставляет искать новые способы оценки прогноза, определяющие дальнейшую лечебную тактику и своевременную диагностику рецидивов заболевания [1, 2, 3, 12, 13, 14, 15].

В связи с высокой частотой развития рецидивов проблема своевременной диагностики рецидивирующего течения саркоидоза остается актуальной [2, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15]. Федеральные согласительные рекомендации по лечению саркоидоза определяют рецидив заболевания как возобновление активного процесса через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии [1, 2]. При этом реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса, трактуется как «обострение». По мнению профессора Б.И. Даурова, большинство обострений саркоидоза (2/3 случаев) возникает в ближайшие 4–6 месяцев после окончания основного курса лечения [9]. В связи с этим в данный период контроль (клинико–рентгенологический, лабораторный и функциональный) должен быть особенно тщательным и регулярным, чтобы не упустить начальных проявлений реактивации саркоидоза и своевременно (при необходимости) начать терапию.

Частота рецидивов саркоидоза составляет по результатам различных исследований 15–68% случаев. Американские врачи после окончания курса

терапии наблюдали рецидивы у 30–50% [10]. В публикациях московских коллег из Центрального НИИ туберкулеза РАМН за 10–летний период отмечено 31% рецидивирующего течения после проведенного курса терапии ГКС [12]. Исследователи из Саратова рецидивы выявляли в 18,4% случаев, в ПТД Ярославля — в 14% [2, 12], в Республике Татарстан – 19,2% [5, 12].

Большое внимание фтизиатров и пульмонологов привлекает и определение прогностических критериев, позволяющих предсказывать и выявлять рецидивирование саркоидоза. Установленные по результатам зарубежных и отечественных исследований факторы риска включают: отсутствие спонтанной ремиссии после первичного выявления заболевания, факт применения глюкокортикостероидов (ГКС) в прошлом, наличие нервно–эмоционального напряжения, женский пол, возраст старше 40 лет, сопутствующие фоновые заболевания, крепитацию либо свистящие хрипы, эозинофилию периферической крови, гипотиреоз, низкий уровень кортизола (менее 200 нмоль/л), отношение объёма форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха (ОФВ1) к показателю форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) -  $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ}$  менее 0,65, изначально бóльшую распространенность поражения легких, наличие ультрамелких форм микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте/крови/жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), глубокое угнетение Т–клеточного иммунитета [2, 1, 11, 12, 13]. Однако большинство из указанных критериев требует хорошо оснащенной лабораторной базы, дорогостоящих реагентов, другие — специальных условий, оборудования и квалифицированного специалиста (бронхоскопия, получение ЖБАЛ).

Наиболее близкими к заявляемому изобретению является способ прогноза риска развития рецидива саркоидоза [12], включающий оценку факторов риска, каждому из которых присвоен прогностический балл. В известный способ включены следующие факторы: возраст более 35 лет, наличие клинических проявлений, ФЖЕЛ% от должного менее 85%, терапия ГКС в анамнезе.

Однако данный способ учитывает не все факторы, влияющие на прогноз риска развития рецидива саркоидоза. При использовании этого способа в ежедневной стационарной работе стало очевидным, что для рутинной практики важно выявлять и учитывать максимальное количество имеющихся у больного клинических симптомов, достоверно ассоциированных с рецидивирующим течением саркоидоза, выделив наиболее значимые факторы риска рецидивирования заболевания. Кроме того, целесообразно внести изменения в градацию итогового прогноза.

Техническим результатом заявляемого изобретения является устранение указанных недостатков и увеличения прогностической способности риска рецидивирующего течения СОД за счет расширенного обследования пациента, выявления и использования дополнительных факторов, достоверно ассоциированных с рецидивирующим течением СОД, уточнения балльной оценки факторов риска, выделения градаций прогноза степеней риска развития рецидива СОД по результатам прогноза: низкий, умеренный, высокий риск.

Это позволяет врачу наиболее полно оценить клиническую картину исходно и на ранних этапах выделить пациентов с неблагоприятным течением заболевания, а в ходе наблюдения больного оптимизировать тактику динамического наблюдения и лечения, лучше контролировать динамику заболевания и выбрать правильную тактику динамического контроля.

Результат достигается на основании обследования, сбора анамнестических данных и опроса пациента. При этом используют расширенный план обследования, включающий специальные методы для обнаружения дополнительных факторов риска: 1) наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи; 2) снижение диффузионной способности легких (DLco) вследствие деструкции альвеолярно-капиллярной мембраны, уменьшающей эффективную площадь газообмена, что позволяет диагностировать интерстициальные поражения лёгких при саркоидозе на

ранних этапах, до формирования нарушений спирометрических показателей (возможность ранней доклинической диагностики поражений лёгких позволяет сделать вывод о значимости фактора «снижение показателя диффузионной способности лёгких»); 3) с целью улучшения прогноза риска рецидива СОД дополнительно внесён способствующий неблагоприятному прогнозу срок терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) – продолжительность курса ГКС менее 9 месяцев.

Все факторы риска оцениваются в баллах в порядке значимости ассоциации с рецидивирующим течением заболевания. Результат оценки подразумевает 3 степени градации риска развития рецидива заболевания: низкий, умеренный, высокий риск развития рецидива саркоидоза органов дыхания. Предлагаемый способ прогнозирования рецидивов саркоидоза органов дыхания прост и эффективен.

Способ выполняется следующим образом:

Пациентам с морфологически подтверждённым саркоидозом органов дыхания проводят аускультацию, измерение АД, пульса, пульсоксиметрию, электрокардиографию (ЭКГ), компьютерную томографию высокого разрешения органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов. По показаниям выполняют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ), компьютерную томографию (КТ) головного мозга и магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга. При наличии изменений на ЭКГ обследование дополняется мониторингом ЭКГ по методу Холтера, трансторакальной эхокардиографией (Эхо-КГ), скинтиграфией миокарда. Выполняют исследование функции внешнего дыхания (спирометрию) и оценку диффузионной способности легких (DLco) методом бодиплетизмографии. При бодиплетизмографии пациент сначала выполняет 4-5 равномерных спокойных вдохов и выдохов, после чего

выдыхает максимально полно (до уровня ООЛ), затем быстро и максимально глубоко вдыхает (до уровня ЖЕЛ), включается заглушка (или пациент замирает на уровне максимального вдоха) на 10 секунд, после чего сильно выдыхает. Во время глубокого вдоха пациент вдыхает газовую смесь, состоящую из воздуха, кислорода, гелия, СО. Первые 200 мл выдыхаемого воздуха анализируются и сравниваются по составу с составом вдыхаемой смеси. По разнице концентраций составляющих газов оценивается DLco.

Обследование также включает лабораторные исследования: общий клинический анализ крови и мочи с определением суточной экскреции кальция с мочой, биохимическое исследование сыворотки крови, определение кальция крови общего и ионизированного, серологический анализ крови с определением антител к *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae*; общий и микробиологический анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ); бактериоскопию мокроты и БАЛЖ с окраской по Цилю-Нильсену на кислотоустойчивые микобактерии; исследование БАЛЖ на ДНК *M.tuberculosis* методом ПЦР.

Выявление внелёгочных поражений у пациентов с морфологически верифицированным СОД проводится следующими методами:

- 1) метод осмотра в совокупности с консультацией дерматолога – выявление характерных поражений кожи (узловатая эритема, озноблённая волчанка),
- 2) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) или КТ ОБП – выявление поражений печени, почек (очаговые изменения за счет формирования саркоидных гранулём),
- 3) электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), сцинтиграфия миокарда (по показаниям), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (по показаниям), консультация кардиолога – выявление поражений сердца (гиперэхогенные включения в миокарде, нарушения проводимости, наджелудочковые аритмии, желудочковые

тахикардии, клапанные нарушения (митральная недостаточность), аневризма левого желудочка, диастолическая дисфункция, дилатация левого желудочка),

- 4) КТ головного мозга (по показаниям), МРТ головного мозга (по показаниям), консультация невролога – выявление саркоидозных очагов в паренхиме и перивентрикулярном белом веществе головного мозга, гипоталамусе, обструктивной гидроцефалии, проявляющихся полисиндромной симптоматикой, головными болями, головокружениями, покачиванием при ходьбе, сонливостью, центральными вегетативными пароксизмами, рассеянным склерозом, галактореей, нейроэндокринными расстройствами, ишемическими инсультами в результате стенозирования и окклюзии сосудов экстравазальными саркоидозными гранулёмами,
- 5) консультация офтальмолога – диагностика саркоидозного увеита.

Кроме лабораторных и инструментальных исследований для осуществления способа прогнозирования необходимо выявить факт ранее проведённого курса лечения ГКС и установить продолжительность этого курса, которые определяют методом опроса в ходе изучения жалоб и анамнеза заболевания.

Заявляемый способ прогнозирования создан на основании обследования и длительного наблюдения (2 года и более) пациентов ( $n=85$ ), которые в зависимости от характера течения СОД в ходе наблюдения были разделены на две группы: группа I — 68 пациентов со стабильным течением СОД, группа II — 17 больных с рецидивирующим течением СОД. Частота рецидивирования СОД составила 20%.

По результатам проведенного обследования получен большой массив данных, позволивший выполнить статистический анализ факторов риска рецидивирующего течения саркоидоза.

Для количественных признаков первоначально был выполнен анализ межгрупповых различий по критерию Манна–Уитни. Показатели, по которым группы I и II значимо различались друг от друга, в дальнейшем были переведены в бинарные и включены в анализ ассоциаций, расчета отношения шансов (ОШ), которое позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления исхода - развития рецидива СОД и оценить связь каждого фактора риска с исходом с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ).

Для признака «возраст» был определен пороговый уровень более 35 лет, а для ФЖЕЛ в % от должных величин менее 85%, так как при таких значениях данных критериев риска группы I и II наиболее значимо различались: для признака «возраст более 35 лет»  $p = 0,0392 < 0,05$  по критерию хи–квадрат, для признака «ФЖЕЛ % от должных величин менее 85%»  $p = 0,0298 < 0,05$  по двустороннему точному критерию Фишера.

Показатель диффузионная способность лёгких (DLco) определялся в % от должного значения. Степени изменения DLco трактовались следующим образом: легкое снижение – 60-79 %, умеренное – 40-59 %, тяжелое – менее 40%.

Аналізу подвергались все исследованные клиничко-лабораторные и инструментальные параметры. Однако для показателей поражение «околоушных слюнных желез», саркоидозный увеит, поражение почек, печени, симптомов «потливость», «лихорадка», «артралгии», показателей периферической крови, показателей уровня кальция общего и ионизированного в крови, уровня АТ к хламидиям и микоплазмам, а также для шкал и общих сумм баллов опросника качества жизни SHQ межгрупповых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В анализ также был включен обобщённый показатель «наличие внелёгочных проявлений», объединивший пациентов с поражением сердца, нервной системы, кожи, по которому были выявлены значимые

межгрупповые различия и в результате анализа подтверждена ассоциации с рецидивирующим течением саркоидоза (ОШ 20,62; 95% ДИ 2,13 - 199,63,  $p=0,005$ ).

Установлены значимые межгрупповые различия по следующим качественным признакам:

- «кашель»,
- «слабость»,
- «одышка»,
- «наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи» — таблица 1.

Таблица 1

Результаты анализа межгрупповых различий обследованных пациентов по клиническим проявлениям

| Показатель   | Группа I<br>(n=68)<br>кол-во в<br>% | Группа II<br>(n=17)<br>кол-во в<br>% | Отношение шансов<br>(ОШ) с 95%ДИ | Значимость<br>межгрупповых<br>различий (p) |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--|
| Кашель   | 10,3                                | 35,3                                 | 4,75 (95% ДИ 1,34 – 16,85)       | 0,019*                                     |
| Слабость   | 8,8                                 | 35,3                                 | 5,64 (95% ДИ 1,54 – 20,7)        | 0,012*                                     |
| Одышка   | 5,9                                 | 23,5                                 | 4,92 (95% ДИ 1,09 – 22,26)       | 0,047*                                     |
| Наличие<br>внелёгочных<br>поражений<br>сердца,<br>нервной<br>системы, кожи | 1,47                                | 23,5                                 | 20,62 (95% ДИ<br>2,13– 199,63)   | 0,042*                                     |

\* Значимые межгрупповые различия,  $p<0,05$

Признаки «наличие в анамнезе терапии ГКС» и «курс ГКС менее 9 мес.» для выявления межгрупповых различий были закодированы как бинарные: «0» – не получали ГКС, «1» – получали ГКС, «0» - стандартный курс ГКС, «1» - курс ГКС менее 9 мес. При статистическом анализе по признаку

«терапия ГКС в анамнезе» и «продолжительность курса ГКС менее 9 мес.» (короткий курс) были выявлены значимые межгрупповые различия (двусторонний точный критерий Фишера,  $p < 0,05$ ), подтверждена ассоциация данных критериев с рецидивирующим течением саркоидоза (ОШ 12,63; 95% ДИ 1,58–1,73 и 81,4; 95% ДИ 8,579 –772,39 соответственно), т.е. установлено, что признаки «терапия ГКС в анамнезе» и «продолжительность курса ГКС менее 9 мес.» являются факторами риска развития рецидивов СОД (таблица 2, таблица 3).

Таблица 2

## Анализ терапии ГКС в анамнезе в выделенных группах

| Лечение ГКС | Группа I (n= 68) | Группа II (n=17) |
|-------------|------------------|------------------|
| 0 (без ГКС) | 30 / 44,1% *     | 1 / 5,9% *       |
| 1 (с ГКС)   | 38 / 55,9%*      | 16 / 94,1% *     |

\* Значимые межгрупповые различия,  $p < 0,05$

Таблица 3

## Анализ продолжительности курса ГКС в выделенных группах

| Лечение ГКС              | Группа I (n= 38) | Группа II (n=16) |
|--------------------------|------------------|------------------|
| 0 (стандартный курс ГКС) | 37 / 97,4%*      | 5 / 31,25%*      |
| 1 (курс ГКС менее 9 мес) | 1 / 2,6%*        | 11 / 68,75%*     |

\* Значимые межгрупповые различия,  $p < 0,05$

Таким образом, в итоге проведенного анализа всех признаков установлены факторы, достоверно ассоциированные с рецидивирующим течением саркоидоза: лечение системными ГКС в анамнезе, продолжительность курса ГКС менее 9 мес., кашель, слабость, одышка, ФЖЕЛ  $< 85\%$  от должных величин, снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой либо умеренной и тяжёлой степени, наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи, возраст более 35 лет (таблица 1, таблица 2, таблица 3, таблица 4).

Таблица 4

Анализ ассоциаций с рецидивирующим течением саркоидоза выбранных признаков (n=85)

| Показатель   | ОШ с 95%ДИ                   | Уровень статистической значимости «р» |
|--|------------------------------|---------------------------------------|
| Лечение ГКС в анамнезе   | 12,63 (95% ДИ 1,58 – 100,73) | 0,0038*                               |
| Продолжительность курса лечения ГКС в анамнезе менее 9 мес.                              | 81,4 (95% ДИ 8,579 – 772,39) | <0,0001*                              |
| Слабость   | 5,64 (95% ДИ 1,54 – 20,7)    | 0,012*                                |
| Одышка   | 4,92 (95% ДИ 1,09 – 22,26)   | 0,047*                                |
| Кашель   | 4,75 (95% ДИ 1,34 – 16,85)   | 0,019*                                |
| ФЖЕЛ <85% от должных величин   | 4,09 (95% ДИ 1,19 – 14,11)   | 0,029*                                |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой степени                | 2,16 (95% ДИ 0,63–7,36)      | 0,597                                 |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной или тяжёлой степени | 2,28 (95% ДИ 0,61-8,21)      | 0,534                                 |
| Наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи                              | 20,62 (95% ДИ 2,13–199,63)   | 0,042*                                |
| Возраст более 35 лет   | 3,23 (95% ДИ 1,02 – 10,18)   | 0,039*                                |

\* Значимые межгрупповые различия,  $p < 0,05$

Из установленных, статистически достоверных факторов риска, составлен способ прогнозирования риска развития рецидива саркоидоза (таблица 6). Способ включает следующие факторы риска: терапия системными ГКС в анамнезе, продолжительность курса ГКС менее 9 мес., слабость, одышка, кашель, ФЖЕЛ <85% от должных величин, снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой либо

умеренной и тяжёлой степени, наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи, возраст более 35 лет. Факторам риска «терапия системными ГКС в анамнезе» и «продолжительность курса ГКС менее 9 мес.» в связи с максимальной ассоциацией (ОШ 12,63; 95% ДИ 1,58–1,73 и ОШ 81,4; 95% ДИ 8,579 –772,39) с рецидивирующим течением саркоидоза (более, чем в 2 раза превышает остальные показатели) присвоено 3 прогностических балла, фактору «слабость» (ОШ 5,64; 95% ДИ 1,54 – 20,7) – 2 балла, «снижение DLco умеренной или тяжёлой степени» – 2 балла, «снижение DLco легкой степени» – 1 балл, остальным факторам («одышка», «кашель», «форсированная жизненная ёмкость легких менее 85% от должных величин», «наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи», «возраст более 35 лет» – по 1 прогностическому баллу. Соответственно, максимальная сумма баллов — «15» (табл. 5).

Таблица 5

Способ прогнозирования риска рецидивирующего течения саркоидоза

| Факторы риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания  | Баллы |
|---|-------|
| Терапия системными ГКС в анамнезе   | 3     |
| Продолжительность курса ГКС менее 9 мес   | 3     |
| Слабость  | 2     |
| Одышка  | 1     |
| Кашель  | 1     |
| ФЖЕЛ менее 85% от должного  | 1     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой степени   | 1     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной или тяжёлой степени  | 2     |
| Наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи   | 1     |
| Возраст более 35 лет  | 1     |
| Градация степени риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания по итоговой сумме баллов:<br>0-2 балла – низкий риск,<br>3-5 баллов – умеренный риск, |       |

|                            |
|----------------------------|
| 6-15 баллов – высокий риск |
|----------------------------|

Новый способ обладает лучшей прогностической способностью и более эффективен, чем описанный аналог.

В зависимости от набранной суммы баллов для новой шкалы определена следующая градация риска: от 0 до 2 баллов – низкий риск развития рецидива саркоидоза органов дыхания, от 3 до 5 баллов – умеренный риск, от 6 до 15 баллов – прогнозируют высокий риск развития рецидива саркоидоза органов дыхания.

Использование данного способа прогнозирования позволит своевременно (на ранних этапах) выявлять пациентов с неблагоприятным течением заболевания и оптимизировать тактику их динамического наблюдения и лечения.

Статистическая достоверность полученных результатов дает возможность экстраполировать их на больных саркоидозом различных категорий, в том числе на категорию молодых мужчин, что в ряде предыдущих способов прогноза было затруднительно, поскольку наиболее значимым критерием в большинстве случаев был «женский пол» и «возраст более 40 лет» [2, 5]. Этот тезис расширяет использование предлагаемого способа – возможно применение в лечебных учреждениях различных силовых ведомств для пациентов преимущественно мужских коллективов (военнослужащие, пожарные, полицейские, летчики гражданской авиации, машинисты поездов/ электропоездов и пр.).

Длительный период наблюдения (более 4 лет) позволил зафиксировать рецидивирующий характер течения заболевания у пациентов с указанными факторами, что подтвердило важность оценки описанных факторов риска при обследовании пациентов с саркоидозом органов дыхания и обоснованность внесения их в данный способ прогнозирования

Пример осуществления изобретения №1

Пациент В., 41 год. В течение 5 лет страдает саркоидозом органов дыхания 2 стадии, диагноз подтверждён морфологически. Работает строителем, имеет профессиональные вредности (высокая запылённость, ингаляционный контакт с множеством аэрополлютантов). На момент первичной диагностики саркоидоза предъявлял жалобы на слабость, кашель. Экстрапульмональных очагов поражения выявлено не было. При исследовании функции внешнего дыхания зарегистрирована ФЖЕЛ = 83% от долж.. По данным бодиплетизмографии отмечалось снижение диффузионной способности лёгких - 75% от долж. (лёгкой степени). Терапия системными ГКС не проводилась. При постановке на учет данный пациент имел 5 факторов риска (слабость, кашель, значение ФЖЕЛ менее 85% от долж., снижение DLco лёгкой степени, возраст более 35 лет (пациенту 41 год)), что соответствует 6 из 15 возможных баллов - умеренный риск развития рецидива саркоидоза (таблица 6). В течение истекших 5 лет нарастания симптоматики и рентгенологических изменений в лёгких не отмечено. Однако при очередном обследовании выявлено дальнейшее снижение диффузионной способности лёгких до 70% от долж. (лёгкой степени), существенных изменений ФЖЕЛ не отмечено - 82% от долж.. Увеличения размеров лимфоузлов средостения, а также увеличения количества и размеров очаговых изменений в лёгких не выявлено.

Таблица 6

Расчет суммы баллов по предлагаемому способу прогнозирования для примера №1

| Факторы риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания | Баллы |
|--|-------|
| Терапия системными ГКС в анамнезе                          | 0     |
| Продолжительность курса ГКС менее 9 мес.                   | 0     |
| Слабость   | 2     |
| Одышка   | 0     |

|  |   |
|--|---|
| Кашель   | 1 |
| ФЖЕЛ менее 85% от должного   | 1 |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой степени                | 1 |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной или тяжёлой степени | 0 |
| Наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи                              | 0 |
| возраст более 35 лет   | 1 |
| Общая сумма – 6 баллов, умеренный риск развития рецидива заболевания                     |   |

Таким образом, заключение по прогнозированию умеренного риска развития рецидива СОД подтверждается результатами пятилетнего наблюдения. В настоящий момент целесообразно пересмотреть тактику динамического наблюдения пациента, рекомендуется увеличить кратность контрольных обследований с целью как можно более раннего выявления рецидивирования СОД и коррекции терапии – 1 раз в 6 месяцев (ранее наблюдался 1 раз в год в связи с отсутствием нарастания клинической и рентгенологической картины), показаний для назначения системных глюкокортикостероидов нет.

#### Пример осуществления изобретения №2

Больная К., 30 лет. Страдает СОД в течение 1 года. Заболевание выявлено «как находка» при плановой флюорографии, подтверждено морфологически. Факторов риска развития рецидива СОД при постановке на учет выявлено не было. При очередном контрольном обследовании пациентка отмечает слабость на протяжении 8–10 месяцев. Других симптомов и внелёгочных поражений не выявлено. Показатели функции внешнего дыхания не нарушены (ФЖЕЛ–87%), диффузионная способность лёгких не снижена. Рентгенологически по данным КТ ОГК диагностируется

2 стадия СОД. Проводится лечение антиоксидантами (витамин Е) и пентоксифиллином.

Таблица 7

Расчет суммы баллов по предлагаемой шкале для примера №2

| Факторы риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания                               | Баллы |
|--|-------|
| Терапия системными ГКС в анамнезе  | 0     |
| Продолжительность курса ГКС менее 9 мес.   | 0     |
| Слабость   | 2     |
| Одышка   | 0     |
| Кашель   | 0     |
| ФЖЕЛ менее 85% от должного   | 0     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой степени                | 0     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной или тяжёлой степени | 0     |
| Наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи                              | 0     |
| Возраст более 35 лет   | 0     |
| Общая сумма – 2 балла, низкий риск развития рецидива саркоидоза органов дыхания.         |       |

Таким образом, данная пациентка из 6 возможных факторов риска имеет только клинический симптом «слабость» = 2 балла, общая сумма баллов – 2 из 15 возможных баллов (таблица 7). У больной прогнозируется низкий риск развития рецидива СОД. Пациентка не нуждается в коррекции лечения и динамического наблюдения. Целесообразно плановое наблюдение с проведением контрольных обследований 1 раз в год.

### Пример осуществления изобретения №3

Больной В., 46 лет. В течение 7 лет страдает саркоидозом органов дыхания 2 стадии, диагноз подтверждён морфологически. В связи с нарастанием клинической и рентгенологической картины через 2 года от дебюта заболевания, появлением очагов поражения на коже голеней, проводился курс лечения ГКС с положительным эффектом, продолжительность курса терапии составила 5 месяцев. Курс закончен 3 года назад. В течение последующих 3-х лет регистрировалось стабильное течение саркоидоза. Отмечалось лёгкое снижение ФЖЕЛ до 78% и снижение DLco умеренной степени = 59% от долж.. Таким образом, данный пациент при постановке на учёт имел 8 факторов риска (лечение ГКС в анамнезе, короткий курс терапии ГКС, слабость, кашель, ФЖЕЛ менее 85% от долж., снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной степени и возраст более 35 лет (больному 46 лет)). По предлагаемому способу прогноза количество баллов составляет 14 из 15 возможных (таблица 8). У больного прогнозировался высокий риск развития рецидива СОД. На основании полученного прогноза развития рецидива СОД была оптимизирована тактика динамического контроля, увеличена частота обследований в год. При обследовании через 1,5 мес. отмечено увеличение размеров лимфоузлов средостения с формированием конгломерата 36x24 мм, что подтверждает реактивацию заболевания. Существенной динамики спирометрических показателей и диффузионной способности лёгких не зарегистрировано (снижение ФЖЕЛ до 76%, DLco = 58% от долж.). Сохраняются жалобы на редкий сухой кашель и слабость. Динамика кожных изменений положительная - выявляемые ранее очаги на коже голеней практически регрессировали.

Таблица 8

Расчет суммы баллов по предлагаемой шкале для примера №3

| Факторы риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания                               | Баллы |
|--|-------|
| Терапия системными ГКС в анамнезе  | 3     |
| Продолжительность курса ГКС менее 9 мес.   | 3     |
| Слабость   | 2     |
| Одышка   | 0     |
| Кашель   | 1     |
| ФЖЕЛ менее 85% от должного   | 1     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) лёгкой степени                | 0     |
| Снижение показателя диффузионной способности лёгких (DLco) умеренной или тяжёлой степени | 2     |
| Наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи                              | 1     |
| Возраст более 35 лет   | 1     |
| Общая сумма – 14 баллов, высокий риск развития рецидива саркоидоза органов дыхания.      |       |

Целесообразно выполнить коррекцию лечения (возможно лечение антиоксидантами, ингибиторами TNF-альфа, курсы плазмафереза) и сохранить рекомендованный ранее режим динамического контроля с более частой периодичностью обследований – через 1,5 месяца от настоящего контроля, в дальнейшем – 1 раз в 3 месяца.

Использование заявленного способа позволяет уже на ранних этапах наблюдения выявлять пациентов с высоким риском развития рецидива СОД, оптимизировать тактику их динамического наблюдения и при необходимости корректировать терапию.

## Источники литературы:

1. Федеральные согласительные клинические рекомендации МЗ РФ «Саркоидоз» // Москва, 2019.— 47с.
2. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — С. 381.
3. Саркоидоз / Под ред. А.Г. Хоменко и О. Швайгера. — М.: Медицина, 1982. — С. 72–74.
4. Jajosky P. Sarcoidosis diagnoses among U.S. military personnel: trends and ship assignment associations // Amer. J. Prev. Med. — 1998. — Vol. 14 (3). — P. 176–183.
5. Насретдинова Г.Р. Особенности клинических проявлений саркоидоза в Республике Татарстан: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 117с.
6. Визель А.А., Насретдинова Г.Р., Амиров Н.Б., Исламова Л.В., Мингалеев Ф.А., Визель Е.А. Сопоставление саркоидоза со стабильным и рецидивирующим течением // Вестник МКДЦ. — 2004. — №1. — С. 87–95.
7. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Зайцева И.П. и др. Клиника, течение и лечение рецидива саркоидоза по данным диспансерного наблюдения // Пробл. туб. — 1999. — №1. — С. 44–47.
8. Романов В.В., Озерова Л.В., Сафонова С.Г., Абрамова З.П. Прогностические признаки рецидивирующего течения у больных саркоидозом // Пробл. туб. — 1995. — №1. — С. 57.
9. Дауров Б.И. Саркоидоз. — М.: Оверлей, 2006. — 264 с.
10. Vaughman R., Daniel A., Judson M. Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis // American Journal of Respiratory and critical care medicine. — 2011. — Vol. 83. — P.573–581.

11. Hunninghake G., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/ WASOG Statement on sarcoidosis // Am. Thoraci. Society. — 1999. —Vol. 16 (2). — P. 149–173.
12. Антипушина Д.Н. «Клинические и прогностические аспекты саркоидоза органов дыхания у военнослужащих», автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Санкт–Петербург – 2016, 22 с.
13. Антипушина Д.Н., Зайцев А.А., Чернецов В.А., Чернов С.А. Возможности прогноза рецидивирующего течения саркоидоза // В сборнике: Актуальные вопросы военной клинической медицины. Материалы научно-практической интернет-конференции с международным участием. Под редакцией В.Я. Хрыщановича, В.Г. Богдана. – 2019, С. 24-27.
14. Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих Вестник современной клинической медицины. –2015. –Т. 8. –№ 3. – С. 7-11.
15. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения// Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 28-31.

## Формула изобретения

Способ прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания (СОД) у пациентов с морфологически верифицированным СОД, включающий исследование функции внешнего дыхания, сбор анамнестических данных, опрос пациента и выявление факторов риска, достоверно ассоциированных с рецидивирующим течением СОД: форсированная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ) менее 85% от должных величин, возраст более 35 лет, наличие клинических проявлений в виде слабости, одышки, кашля, терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) в анамнезе, отличающийся тем, что проводят дополнительные исследования: бодиплетизмографию, оценивают диффузионную способность легких (DLco) в % от должного значения, при этом степень снижения DLco считают легкой при 60-79 %, умеренной – 40-59 %, тяжелой – менее 40%; выявляют наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи - проводят электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), сцинтиграфию миокарда для выявления гиперэхогенных включений в миокарде, нарушений проводимости, наджелудочковых аритмий, желудочковых тахикардий, митральной недостаточности, аневризмы левого желудочка, диастолической дисфункции, дилатации левого желудочка; компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для выявления саркоидозных очагов в паренхиме и перивентрикулярном белом веществе головного мозга, гипоталамусе, обструктивной гидроцефалии, проявляющихся головными болями, головокружениями, покачиванием при ходьбе, сонливостью, центральными вегетативными пароксизмами, рассеянным склерозом, галактореей, нейроэндокринными расстройствами, ишемическими инсультами в результате стенозирования и окклюзии сосудов экстравазальными саркоидозными гранулёмами; выявляют характерные поражения кожи - узловатая эритема, озноблённая волчанка; выясняют

продолжительность курса терапии ГКС, выявляют дополнительные факторы риска, достоверно ассоциированные с рецидивирующим течением СОД: продолжительность курса ГКС менее 9 мес., снижение показателя DLco, наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы, кожи, каждый фактор риска оценивают в баллах: «терапия системными ГКС в анамнезе» – 3 балла, «продолжительность курса ГКС менее 9 мес.» - 3 балла, «слабость» – 2 балла, «снижение DLco умеренной или тяжёлой степени» – 2 балла, «снижение DLco легкой степени» – 1 балл, «одышка» – 1 балл, «кашель» – 1 балл, «форсированная жизненная ёмкость легких менее 85% от должных величин» – 1 балл, «наличие внелёгочных поражений сердца, нервной системы кожи» - 1 балл, «возраст более 35 лет» – 1 балл, полученные баллы суммируют, и в случае если их сумма составляет от 0 до 2 баллов, прогнозируют низкий риск развития рецидива СОД, от 3 до 5 баллов – умеренный риск, от 6 до 15 баллов – высокий риск развития рецидива СОД.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
**202200113**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
A61B 5/08, 5/085, 5/091, 5/318, 6/03, 5/055

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
Espasenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей  | Относится к пункту № |
|------------|--|----------------------|
| D, A       | АНТИПУШИНА Диана Николаевна. Клинические и прогностические аспекты саркоидоза органов дыхания у военнослужащих. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2016, страница 15   | 1                    |
| A          | RU 2394473 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "ОРЕНБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ" ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ (ГОУ ВПО ОРГМА РОСЗДРАВА) ВПО ОРГМА РОСЗДРАВА) 20.07.2010 | 1                    |
| A          | RU 2549454 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ "МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО (ГБУЗ МО МОНИКИ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО)) 27.05.2015  | 1                    |

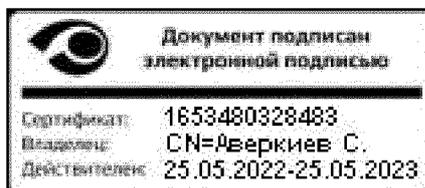
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«T» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 19 января 2023 (19.01.2023)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202200113**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61B 5/085 (2006.01)  
A61B 5/091 (2006.01)  
A61B 5/318 (2021.01)  
A61B 6/03 (2006.01)  
A61B 5/055 (2006.01)