

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291659** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.15

(51) Int. Cl. **G01N 33/574** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.24

(54) **СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖКТ
(ЖЕЛУДКА, КИШЕЧНИКА)**

(96) **2022000048 (RU) 2022.06.24**

(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АГРОС-
ИНТЕРНЕЙШНЛ" (RU)**

**Коновалов Станислав Александрович
(RU)**

(74) Представитель:
Насонова К.В. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины и диагностики *in vitro*, в частности к выявлению предраковых состояний (включая полипы, аутоиммунные и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) и злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на ранней стадии. Предложен способ диагностики *in vitro* онкологических заболеваний органов ЖКТ, а также заболеваний ЖКТ, предшествующих онкологическим заболеваниям, заключающийся в том, что одновременно проводят иммунохимический количественный анализ одного образца кала пациента на несколько маркеров: фекальный гемоглобин, трансферрин и кальпротектин.

202291659
A1

202291659

A1

СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖКТ (ЖЕЛУДКА, КИШЕЧНИКА)

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины и диагностики *in vitro*, в частности, к выявлению предраковых состояний (включая полипы, аутоиммунные и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) и злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на ранней стадии.

Предшествующий уровень

В настоящее время диагностике заболеваний ЖКТ уделяется большое внимание. К основным заболеваниям ЖКТ относят колиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), предраковые состояния (полипы) и рак кишечника и желудка на разных стадиях. ВЗК имеет частоту в среднем 200 случаев на 100 тыс. населения, но по прогнозам наблюдается увеличение заболеваемости до 500 случаев на 100 тыс. населения. В последние годы также регистрируется много колитов различной этиологии (микроскопических, эозинофильных, лимфоцитарных, недифференцированных), наблюдается рост выявления рака толстой кишки у пациентов с язвенным колитом (ЯК), что может быть связано с более ранним началом ВЗК. Если в общей группе больных ЯК риск развития рака в 9 раз превышает популяционный показатель, то при тотальном поражении толстой кишки он выше в 13 раз, при левостороннем ЯК – в 5 раз. Таким образом, раннее выявление ЯК имеет решающее значение в диагностике рака и предраковых состояний.

При этом следует учитывать, что ВЗК могут приводить к развитию аутоиммунных заболеваний и различных видов рака кишечника. Важную проблему представляет выявление предраковых новообразований и рака кишечника на ранних стадиях (0-I) с целью повышения успеха лечения.

Однако проблема заключается в том, что функциональные состояния синдром раздраженной кишки (СРК), некротирующий язвенный колит (НЯК), ВЗК и различные вида рака могут иметь сходные симптомы, что требует формирования новых подходов к дифференциальной диагностике с использованием комплекса биомаркеров и предпочтением неинвазивного метода. Также требуется уточнение исследований в целях онкопрофилактики, раннего выявления и лечения заболеваний ЖКТ при реализации скрининговых программ, программ комплексного обследования Check-up. С этой целью проводится исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом (на основе образования комплекса антиген-антитело) в качественном или количественном вариантах.

В условиях эпидемии COVID-19 были установлены новые данные, свидетельствующие о росте числа пациентов с коронавирусной инфекцией с резким возрастанием диспепсических симптомов, а также пациентов с постковидным синдромом, что объясняется как повреждающим действием вируса SARS-CoV-2 на слизистую ЖКТ, так и изменением состава кишечной микробиоты, в том числе на фоне терапии. Наиболее выраженные изменения отмечалось у больных ВЗК и аутоиммунными заболеваниями, порой с неблагоприятными исходами.

Анализ на присутствие человеческого гемоглобина в исследуемом кале является высокоспецифичным тестом для диагностики кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Так как гемоглобин в кале является нестабильным маркером, при кровотечениях в тонком и верхних отделах толстого кишечника возможно получение «ложноотрицательных» результатов анализа. Эта проблема может быть решена обнаружением фекального трансферрина (белок крови) в кале, который является более стабильным соединением и попадает в кишечник только в случае заболеваний, которые сопровождаются кровотечениями из верхних отделов кишечника.

Для анализа используется образец кала. Как правило, проводится однодневное качественное исследование на фекальный гемоглобин ручными

методиками, например, с помощью иммунохимических методов. По данной методике достаточно часто можно получить ложноотрицательные результаты, которые связаны с деградацией гемоглобина, а также с тем, что кровотечение может иметь нестабильный характер, особенно при запорах. В случае положительного результата на гемоглобин в кале при подозрении на злокачественные новообразования толстого кишечника по назначению врача-хирурга или врача-колопроктолога проводят колоноскопию. Данное исследование представляет собой достаточно травматичную процедуру осмотра отделов кишечника, проводимую, как правило, под общим наркозом и требующую дополнительной подготовки пациента. Положительные значения фекального гемоглобина встречаются в большом количестве у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, но не имеющими полипов или рака кишечника. Таким образом, необходим способ лабораторного анализа, который бы позволял дифференцировать функциональные состояния (чаще - синдром раздраженного кишечника - СРК), ВЗК и другие заболевания ЖКТ от злокачественных новообразований кишечника. Таким биомаркером, свидетельствующем о наличии воспаления в слизистой оболочке кишечника, является кальпротектин.

Согласно предложенному изобретению, при исследовании одного образца кала на анализаторе в автоматическом режиме одновременно иммунохимическим методом определяют количества трех биомаркеров: фекального кальпротектина, фекального гемоглобина и фекального трансферрина. Анализ количественных результатов позволяет по уровню биомаркеров выделить не только пациентов с наличием воспалительных заболеваний кишечника, полипов, рака кишечника (стадии 0-IV) и иной патологии, но и определить степень (глубину) поражения слизистой кишечника.

Возможно проведение однодневного или двухдневного исследования на гемоглобин и трансферрин, и целесообразно одновременное проведение

исследования на кальпротектин. Установлено, что при двухдневном варианте количество положительных результатов исследования на гемоглобин возрастает на 15%. До 49% положительных результатов на фекальный гемоглобин или фекальный трансферрин определяются во втором образце кала (после повторной дефекации), в связи с этим двухдневное исследование позволяет не пропустить положительных пациентов.

Количественное определение биомаркеров в кале, в том числе трансферрина в качестве дополнительного маркера скрининга на рак кишечника, увеличивают частоту выявления онкозаболевания на 15-18%. Фекальный трансферрин позволяет выявлять дополнительно до 30% рака, формирующихся, как правило, в восходящей части кишечника, которые невозможно определить с помощью традиционных лабораторных исследований на гемоглобин. Согласно статистическим данным, около 58,4% рака (в среднем по России за 2020 год¹) в настоящее время формируется в зоне ободочной кишки. Эти новообразования можно выявить только по фекальному трансферрину. Также данный маркер полезен для корректировки ложноотрицательных результатов по гемоглобину (36,3%)². Таким образом одновременное определение двух маркеров гемоглобина и трансферрина в кале значительно повышает точность исследования. Кроме того, количественное определение данных маркеров позволяет неинвазивно оценить вероятность, стадию и локализацию поражения во всех отделах кишечника. 49% положительных результатов определяются во второй день исследования на фекальный гемоглобин или фекальный трансферрин.

С помощью этого способа возможно определить рак кишечника на ранней стадии. Точность метода составляет 96% у пациентов с раком и 88% у пациентов с предраковыми состояниями. При этом, метод исследования кала

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году под редакцией А.Д. Каприна и др.

² Журнал Diagnosis 2015; 2(1): 53-59.

на трансферрин и фекальный гемоглобин не позволяет диагностировать воспалительные заболевания кишечника с достаточной точностью.

Проблема заключается в том, что воспалительные заболевания кишечника могут приводить к раку, и при анализе дают положительный результат на скрытую кровь. Таким образом, при лабораторной диагностике на фекальный гемоглобин и трансферрин сложно правильно дифференцировать заболевание: является ли оно воспалительным или раковым.

Для исключения/выявления воспаления, распространенности глубины поражения слизистой воспалительного процесса необходимо определение маркера воспаления кальпротектина.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу дифференциальной диагностики синдрома раздраженной кишки, воспалительных заболеваний кишечника, предраковых состояний и рака при исследовании одного образца кала от пациента, заключающемся в том, что одновременно проводится иммунохимический анализ с определением количества фекального гемоглобина, трансферрина и кальпротектина. При превышении пороговых значений показателей (фекальный гемоглобин – 100 нг/мл; фекальный трансферрин - 50 нг/мл; кальпротектин – 50 мкг/г) в зависимости от ранжирования делается лабораторное заключение о возможной патологии (наличие воспалительного процесса). При язвенном колите и болезни Крона количество кальпротектина может превышать пороговое значение в 10-15 раз; при синдроме раздраженной кишки оба показателя будут в пределах пороговых значений.

При этом анализы на фекальный гемоглобин, трансферрин и кальпротектин проводят одновременно из одного образца кала. Способ согласно изобретению является способом предварительной, безинструментальной диагностики онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного

тракта ЖКТ, предраковых состояний (полипы) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу дифференциальной диагностики функциональных состояний (СРК) и органических поражений кишечника, включая колиты различной этиологии, воспалительные заболевания кишечника (ЯК, болезнь Крона и другие аутоиммунные заболевания с вовлечением кишечника), предраковых состояний и злокачественных новообразований ЖКТ у пациента, и заключается в том, что при проведении количественного иммунохимического анализа одного образца кала пациента на три фекальных биомаркера (гемоглобин, трансферрин и кальпротектин) и получении определенных показателей можно сделать выводы о наличии (степени выраженности) либо отсутствии воспалительных процессов в кишечнике. Пороговыми значениями маркеров являются:

фекальный гемоглобин – 100 нг/мл

фекальный трансферрин – 50 нг/мл

фекальный кальпротектин – 50 мкг/г.

Способ согласно изобретению заключается в том, что проводят одновременное иммунохимическое количественное определение кальпротектина, гемоглобина и трансферрина в одном образце кала для дифференциальной диагностики функциональных (СРК) и предраковых состояний, аутоиммунных и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), злокачественных новообразований. Техническим результатом изобретения является повышенная точность диагностики заболеваний кишечника, снижение времени на диагностику и более точную постановку диагноза, безболезненность и безопасность процедуры как для пациента, так и для сотрудников лаборатории.

Следует отметить, что фекальный гемоглобин и трансферрин измеряют в 2 образцах, сданных в 2 последовательных дня, показатели обозначены как

«фекальный гемоглобин 1 день» (первый день)/ «фекальный трансферрин 1 день» (первый день) и «фекальный гемоглобин 2 день» (второй день)/ «фекальный трансферрин 2 день» (второй день). При этом, пациент собирает образец кала последовательно 2 дня, предоставляя в лабораторию образцы, полученные каждый определенный день, соответственно. Сбор двух образцов кала (2 дефекации) является приоритетным, что повышает частоту выявления злокачественных новообразований на 15%.

Количественные значения, указанные для маркеров «фекального гемоглобина», «трансферрина» и «кальпротектина», следует понимать как «равно и больше». Таким образом, если для маркера «фекальный гемоглобин» приведено пороговое значение «100 нг/мл», это значит, что значимым является содержание 100 нг/мл и выше, например, 110, 120, 130 нг/мл и так далее. То же самое действует в отношении трансферрина, и значимым является содержание трансферрина от 50 нг/мл, т.е. 50, 60, 70 нг/мл и т.д. Значимым для диагностики является содержание кальпротектина в образце от 50 мкг/г, т.е. 60, 100, 120 мкг/г и т.д.

Все анализы кала на указанные показатели могут быть проведены традиционными или известными методами на каждый маркер по отдельности, в частности, для определения кальпротектина - методом иммуноферментного анализа (ИФА), гемоглобина – методом иммунохроматографии.

Также способ согласно изобретению может быть реализован в автоматическом режиме с получением количественного результата, предпочтительно с применением автоматического анализатора.

Сбор образца стандартизован. Для проведения исследования пациенту необходимо собрать в микроконтейнер всего 10 мг образца, что возможно благодаря специальной конструкции контейнера. Контейнеры загружаются в анализатор оператором, исследование проводится в автоматическом режиме, что исключает ошибки связанные с наличием человеческого фактора при выполнении исследования вручную.

Далее, изобретение будет проиллюстрировано примерами, которые не ограничивают объем изобретения в какой-либо мере.

Примеры

Пример 1

Одновременное количественное определение гемоглобина (Hb), трансферрина (Tf) и кальпротектина (Cr) иммунохимическим методом

Пациент 62 г, мужского пола. При осмотре жалоб не предъявлял, при плановом диспансерном обследовании выявлено повышение фекального гемоглобина в оба дня исследования, при нормальных значениях фекального трансферрина и незначительном повышении кальпротектина.

Результаты анализов кала представлены ниже в Таблице.

	Hb	Tf	Hb	Tf	Cr
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Пациент до терапии	252	49	152	32	72

Учитывая значение фекального гемоглобина и кальпротектина ниже пороговых значений, поставлен дифференциальный диагноз между полипами кишечника и дивертикулезом.

При проведении ФКС были выявлены полипы в нисходящем отделе кишечника, по результатам гистологии: тубулярные аденомы. Полипы удалены во время обследования. При контрольном исследовании фекальных маркеров через месяц, результат отрицательный (все показатели ниже пороговых значений).

Пример 2

Пациент 38 лет, женского пола. Жалобы на боли в правой половине живота, незначительные, ноющего характера на протяжении года, ранее проводилась ЭГДС, УЗИ брюшной полости, клиничко-, биохимические исследования, установлен диагноз хронического гастрита в стадии обострения, ДЖВП,

обострение, от проводимой терапии – слабopоложительная динамика. Учитывая болевой синдром, предложена ФКС, от которой пациентка отказалась, выполнены исследования фекальных маркеров, где отмечено повышение титров фекального трансферрина при нормальных значениях фекального гемоглобина, повышение кальпротектина.

Результаты представлены в таблице ниже.

	Нб	Tf	Нб	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Пациент до терапии	78	310	92	110	442
Пациент после терапии	65	49	54	30	352
Через год после терапии	76	32	45	15	34

Проводилась дифференциальная диагностика между болезнью Крона и неопластическим процессом в восходящем отделе кишечника. Выполнена колоноскопия, выявлен рак восходящего отдела толстого кишечника 2 стадии с регионарными метастазами: T2N1M0. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия, при выписке выполнены контрольные анализы фекальных маркеров, показатели трансферрина пришли в норму, кальпротектин оставался повышенным.

Проводили курсы ПХТ, пробиотической терапии, после окончания курсов ПХТ отмечалось восстановление уровня кальпротектина до нормальных значений.

Через год пациентке выполнены контрольные анализы фекальных маркеров, все показатели в норме.

При контрольной колоноскопии данных за рецидив опухоли не получено. Пациентка находится на Д-учете у онкологов.

Пример 3

Пациент 34 г., мужского пола. Жалобы на боли при накусывании в правом верхне-челюстном суставе, болей в животе нет. Направлен к гастроэнтерологу и стоматологу с целью исследования микробиоты. При обследовании, включая УЗИ, ЭГДС, клинико-биохимических исследований, копрологии – данных за поражение верхних отделов ЖКТ не получено. Выполнено исследование фекальных маркеров, выявлено увеличение фекального трансферрина и кальпротектина при нормальных значениях фекального гемоглобина.

Данные приведены в таблице ниже.

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Пациент до терапии	84	150	67	600	700
Пациент после терапии	65	50	56	34	543

Поставлен предварительный диагноз: опухоль правых отделов кишечника или болезнь Крона.

Выполнена колоноскопия, патологии не выявлено, взята биопсия из терминального отдела тонкого кишечника, выявлена обильная лимфоплазмочитарная инфильтрация.

Учитывая жалобы, данные фекальных маркеров, отсутствие патологии при ФКС, выставлен предварительный диагноз болезнь Крона тонкого кишечника. Выполнена МР-энтерография, выявлена стриктура тонкого кишечника на протяжении 6 см. Т.о. диагноз болезни Крона был подтвержден. Начата биологическая терапия, через 2 месяца лечения уровень фекального трансферрина нормализовался, у кальпротектина намечена тенденция к снижению.

Таким образом, согласно способу диагностики по изобретению, возможно уточнение или подтверждение диагноза при постановке дифференцированного диагноза.

Пример 4

Пациент 69 лет. Жалобы на боли в правой половине живота, склонность к запорам, ухудшение состояния около года. Ранее болей в животе не было, стул регулярный. Результаты анализов:

-общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л (снижен), железо 5,4 (снижено), кал на скрытую кровь – отрицательно. Было предложено исследование фекального гемоглобина и трансферрина.

Результаты анализов приведены в таблице ниже.

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	105	69	100	80	67

Был поставлен предварительный диагноз: раковое новообразование.

Была выполнена фиброколоноскопия (ФКС), по ее результатам выявлено стелющееся образование за баугинеивой заслонкой с эрозированной верхушкой, размером 4 см. Взяты клетки на гистологический анализ, диагноз уточнен как аденокарцинома. Точный диагноз: аденокарцинома слепой кишки T1N0M0.

Пример 5

Пациентка 53 года, жалобы на боли по ходу кишечника, явления метеоризма.

Взят кал на анализ, выявлена скрытая кровь.

На фоне сдачи анализа принимала поливитамины, содержащие железо, безмясную диету не соблюдала. От предложенной фиброколоноскопии (ФКС) отказалась. Было выполнено исследование фекального гемоглобина и трансферрина в кале, результат отрицательный.

Также был проведен количественный анализ, результаты приведены в таблице ниже.

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	43	32	32	14	23

Предварительный диагноз: синдром раздраженного кишечника.

Пролечена спазмолитиками, проведена санация кишечника, пробиотическая терапия - с четким клиническим улучшением.

Через месяц контроль фекальных биомаркеров, результат отрицательный:

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	23	13	14	11	10

Уточненный диагноз: Синдром раздраженного кишечника (СИБР).

Пример 6

Пациентка 46 лет, жалобы на вздутие дискомфорт в животе, метеоризм, склонность к диарее, кожные высыпания на кистях рук.

Был проведен анализ кала на скрытую кровь, результат положительный.

Выписана диета, диету пациентка соблюдала, препараты, дающие положительный ответ при анализе кала на скрытую кровь, не принимала.

Результаты анализа кала:

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	105	43	100	23	254

Предположили воспалительное заболевание. Проведена ФКС, по ее результатам органической патологии не выявлено. Далее выполнено обследование на паразитоз, выявлены антитела к токсокарам и аскаридам. Проведена антипаразитарная, пробиотическая, противовоспалительная терапия. Через 2 месяца проведен контрольный анализ кала.

Выявлено:

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	32	22	24	12	34

Уточненный диагноз: колит, ассоциированный с паразитозом.

Пример 7

Пациентка 35 лет, жалобы на боли по ходу кишечника, высыпания на коже кистей рук, склонность к диарее.

Анализ кала на скрытую кровь был положительным.

Были проведены анализы кала. Результаты были следующими:

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	54	32	43	23	300

Предположительный диагноз: воспалительное заболевание кишечника, возможно, аутоиммунное. Была проведена ФКС, обнаружены явления катарального колита.

Пациентку обследовали на паразитоз, результат отрицательный.

Выявлены антитела к тканевой трансглутаминазе и глиадину, выявлена целиакия.

По результатам обследований:

- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): выявлен хронический дуоденит.

Результаты гистологии показали атрофию ворсин.

Выполнен генетический тест, подтверждена генетическая непереносимость глютена. Был поставлен диагноз: Целиакия.

Проведена терапия топическими стероидами, прописана аглютеновая диета.

Через 2 месяца были проведены контрольные анализы кала:

	Hb	Tf	Hb	Tf	Ср
№	1 день	1 день	2 день	2 день	1 день
Результаты анализов	32	23	25	11	32

Как следует из приведенных примеров выше, именно комбинирование анализов по показателям с указанием следующих значений:

фекальный гемоглобин – 100 нг/мл

фекальный трансферрин – 50 мкг/г

фекальный кальпротектин – 50 нг/ мл.

позволяет поставить диагноз без привлечения инструментальных средств или процедур, зачастую достаточно болезненных для пациента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ диагностики *in vitro* онкологических заболеваний органов ЖКТ, а также заболеваний ЖКТ, предшествующих онкологическим заболеваниям, заключающийся в том, что одновременно проводят иммунохимический количественный анализ одного образца кала пациента на несколько маркеров: фекальный гемоглобин, трансферрин и кальпротектин, и при следующих пороговых значениях показателей:

фекальный гемоглобин – 100 нг/мл

фекальный трансферрин – 50 нг/мл

фекальный кальпротектин – 50 мкг/г,

при значениях фекальных гемоглобина и трансферрина ниже пороговых, и значении кальпротектина выше порогового делают вывод о наличии воспалительных заболеваний кишечника (воспалительного или аутоиммунного компонента), а при значениях гемоглобина и трансферрина выше пороговых, и значении кальпротектина ниже порогового делают вывод о наличии полипов, раковых заболеваний кишечника или других заболеваний кишечника, не связанных с воспалением.

2. Способ по п. 1, в котором воспалительные заболевания кишечника включают язвенный колит, болезнь Крона, энтероколит.

3. Способ по п. 1, в котором раковые состояния кишечника включают предраковые состояния и рак кишечника на ранних стадиях.

4. Способ по п. 1-3, в котором анализ на фекальный гемоглобин, трансферрин и кальпротектин проводят одновременно из одного образца.

5. Способ по п.1, в котором измерения фекального гемоглобина и трансферрина проводят в образцах, полученных в первый день анализа, и во второй день анализа, следующим за первым днем анализа.

6. Способ по пп. 1-5, который проводят в автоматическом режиме, предпочтительно с применением автоматического анализатора.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202291659**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
G01N 33/574 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

G01N 33/53, 33/574Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, USPTO, elibrary.ru, Embase, PubMed, КиберЛенинка, Google, Яндекс**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	ЛИВЗАН М.А. и др. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, 2015, выпуск 115, № 3, с. 34-38 весь документ, особенно реферат и разделы материалы/методы исследования и результаты исследования/их обсуждение	1-6
Y	LANAS A. et al. Simultaneous testing of fecal hemoglobin and calprotectin predicts the detection of significant colorectal disease in the work-up of symptomatic primary-care patients: the advantage study. UEG WEEK 2020 POSTER PRESENTATIONS. UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL, 2020, Vol 8 (8S), p. 144-887 doi:10.1177/2050640620927345 с. 530 реферат	1-6
Y	TURVILL J. et al. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2019, Vol 53, №. 12, p. 1526-1534 doi:10.1080/00365521.2018.1539761 весь документ, особенно реферат и разделы методы и результат	1-6
Y	MOWAT C. et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. GUT, 2015, Vol 65, №. 9, p. 1463-1469 doi:10.1136/gutjnl-2015-309579 весь документ, особенно реферат и разделы дизайн и результаты	1-6

 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"

«Т» - 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: **07/12/2022**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202291659

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	<p>HÖGBERG C. et al. Diagnosing colorectal cancer and inflammatory bowel disease in primary care: The usefulness of tests for faecal haemoglobin, faecal calprotectin, anaemia and iron deficiency. A prospective study. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2016, Vol 52, №. 1, p. 69–75 doi:10.1080/00365521.2016.1228120 весь документ, особенно реферат и разделы материалы/методы и результаты</p>	1-6
Y	<p>КНЯЗЕВ О. В. и др. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ, 2019, №4, с. 53-61 весь документ, особенно реферат и разделы материалы/методы и результаты/обсуждения</p>	1-6
A	<p>RU 2517069 C1 (ИЛЬЯШЕНКО М.Г. и др.) 2014-05-27 весь документ</p>	1-6